

● مقاله مروری کد مقاله: ۰۴۴

- بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:
- تغییرات فیزیولوژیک غده تیروئید در زمان بارداری را درک نمایند.
 - چگونگی تفسیر تستهای عملکرد غده تیروئید در زمان بارداری را بشناسند.
 - تشخیص‌های افتراقی پرکاری و کم کاری تیروئید در زمان بارداری را توضیح دهند.
 - نحوه تشخیص بالینی انواع بیماری‌های تیروئید در زمان بارداری را بیان نمایند.
 - با روش‌های درمانی و اداره پرکاری و کم کاری تیروئید در زمان بارداری آشنا شوند.
 - عوارض حاصل از بیماری‌های تیروئید در مادر، جنین و نوزاد را بشناسند.



دکتر حسین دلشداد*

دکتر فریدون عزیزی^۲

تیروئید و حاملگی

چکیده

حاملگی تاثیرات عمدہ‌ای بر تنظیم عملکرد تیروئید زنان سالم و مبتلا به اختلالات تیروئید دارد. این اثرات باید به خوبی شناخته، بدرستی ارزیابی و تفسیر و بطور صحیح اداره شوند. در زنانی که در مناطقی با کمبود ید زندگی می‌کنند، اغلب هیپوتیروکسینی و تمایل به تشکیل گواتر در زمان حاملگی اتفاق می‌افتد. اختلالات بارز کلینیکی در عملکرد غده تیروئید در ۲ تا ۳ درصد حاملگی‌ها اتفاق افتاده اما موارد تحت بالینی (subclinical) احتمالاً شایع‌تر بوده و اغلب بدون تشخیص باقی می‌ماند.

تغییرات عملکرد تیروئید مادر در زمان بارداری بعلت کمبود ید، پرکاری یا کم کاری تیروئید پی‌آمده‌ای مهمی بر جنین/نوزاد خواهد داشت. حاملگی باعث افزایش سرعت متابولیسم پایه، جریان خون، ضربان قلب و بازده قلب گردیده و بسیاری از علائم از جمله احساس خستگی و عدم تحمل به گرما، احتمال وجود پرکاری تیروئید را تداعی می‌کند. از دیگر تغییرات متابولیک زمان حاملگی، تحریک غده تیروئید توسط hCG و تسريع متابولیسم تیروکسین ناشی از افزایش آنزیم‌های آدیودیتاز جفتی است بطوریکه در خانم‌های باردار مبتلا به کم کاری تیروئید میزان نیاز به هورمون تیروکسین اگزوژن تا ۵۰ درصد افزایش پیدا می‌کند. علل عده تیروتوکسیکوز در زمان حاملگی بیماری گریوز و پرکاری گذراز زمان حاملگی (Gestational transient hyperthyroidism) می‌باشد. سیر طبیعی بیماری گریوز در زمان حاملگی تمایل به تشدید بیماری در سه ماه اول، بهبودی تدریجی آن در طی سه ماه دوم و سوم و مجدداً تشدید بیماری بعد از زایمان است. پرکاری تیروئید نوزاد و جنین

۱. فوق تخصص غدد درون‌ریز و متابولیسم؛ استادیار و قائم مقام مرکز تحقیقات غدد پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. فوق تخصص غدد درون‌ریز و متابولیسم؛ استاد و رئیس پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* نشانی نویسنده مسئول: پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم - تهران - ولنجک - خیابان یعن - خیابان پروانه - جنب بیمارستان آیت‌الله طالقانی
تلفن: ۰۲۶۲۵۰۰۰
دورنگار: ۰۲۶۲۶۱۶۰۰ و ۰۲۶۳۴۲۴

Email: delshad1336@yahoo.com

می‌تواند در اثر عبور آنتی‌بادی‌های تحریکی گیرنده TSH مادری از جفت ایجاد شود. تشخیص پرکاری تیروئید جنین می‌تواند با توجه به تاکیکاری، تسريع رشد استخوانی و تاخیر رشد داخل رحمی جنین حاصل شود. درمان پرکاری تیروئید در دوران بارداری نتیجه بخش است ولی باید با دقت و آگاهی و تبحر کافی انجام شود.

واژگان کلیدی: حاملگی، پرکاری تیروئید، کم کاری تیروئید، پرکاری تیروئید نوزادی، پرکاری تیروئید زمان بارداری، ید

تاریخ اصلاح نهایی: // تاریخ دریافت مقاله: //

مقدمه

فیزیولوژی تیروئید در دوران بارداری

تعییرات هورمونی و نیازهای متابولیکی متعددی در زمان بارداری رخ می‌دهند که بر عملکرد تیروئید مادر تاثیرات پیچیده‌ای می‌گذارند. با توجه به شیوع قابل توجه بیماری‌های تیروئید نزد زنان در سنین باروری، شیوع این بیماری‌ها از جمله تیروئیدیت مزمن، کم کاری تیروئید، بیماری گریوز و غیره در زنان باردار بالا است. بمنظور درک بیشتر روندهای پاتولوژیک که غده تیروئید را درگیر می‌کند، آگاهی از روندهای فیزیولوژیک از جمله تعییرات آزمون‌های عملکرد تیروئید، حجم تیروئید، تعییر سیستم ایمنی، و اکونومی ید در دوران حاملگی ضرورت دارد.

در اوایل حاملگی بعلت افزایش جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی، کلیرانس کلیوی ید افزایش پیدا می‌کند که نتیجه آن کاهش غلظت ید پلاسمما و افزایش نیاز به ید از طریق مواد غذایی است(۱-۵). نزد زنان ساکن در مناطق با ید کافی، این افزایش کلیرانس کلیوی ید، تأثیر ناچیزی بر عملکرد تیروئید می‌گذارد، زیرا ذخیره داخل تیروئیدی ید به اندازه کافی بوده و نیاز غده تیروئید در طول حاملگی را تامین می‌کند. اما در مناطق با کمبود ید، وضعیت کاملاً متفاوت بوده و تعییرات بازی در دوران بارداری رخ می‌دهد(۳ و ۲).

در طول حاملگی طبیعی، اثرات تحریکی hCG (Human Chorionic gonadotropin) بر سلول‌های تیروئید منجر به افزایش مختصر و گذرای تیروکسین آزاد و کاهش TSH در اواخر سه ماهه‌ی اول حاملگی می‌شود. در سه ماهه دوم و سوم حاملگی

تشخیص بالینی پرکاری تیروئید در دوران بارداری:

بعلت شیوع عالئمی مثل خستگی، اضطراب، طپش قلب، عدم تحمل به گرما، پوست گرم و مرتکب، لرزش دستها و سوفل سیستولیک در حاملگی طبیعی، تشخیص پرکاری تیروئید در دوران بارداری ممکن است مشکل کلینیکی ایجاد نماید. اما وجود گواتر، افتالموپاتی یا میکزادم قسمت قدامی ساق onycholysis (pretibial myxedema) به تشخیص بیماری گریوز کمک می‌کند. عدم افزایش وزن در دوران بارداری یا کاهش وزن علیرغم اشتها خوب نیز علامت خوبی برای پرکاری تیروئید است. تیروتوکسیکوز Gestational، معمولاً در اواسط یا اواخر سه ماه اول بارداری بروز نموده و اغلب فاقد عالئم کلاسیک پرکاری تیروئیدی می‌باشد. استفراغ و از دست دادن وزن می‌توانند تهها عالئم این نوع از پرکاری تیروئید که ناشی از تاثیر hCG است، باشند. همانند بیماری‌های اتوایمیون دیگر، میزان فعالیت بیماری گریوز در طول حاملگی ممکن است نوسان پیدا نماید بطوری که در سه ماهه اول حاملگی بر شدت آن افزوده شده و بتدریج در طی مراحل بعدی حاملگی بهمودی نشان داده و مجددأکمی بعد از زایمان عالئم آن تشدید یابد. بندرت زایمان، سزارین و یا عفونت در طی بارداری ممکن است باعث تشدید پرکاری و بروز طوفان تیروئیدی در بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید شوند.

تشخیص آزمایشگاهی پرکاری تیروئید در دوران بارداری

خانم‌های بارداری که احتمال پرکاری تیروئید در آنها وجود دارد نیاز به اندازه‌گیری غلظت سرمی T₃، T₄ و TSH و آنتی‌بادی ضد گیرنده TRAb (TSH) دارند. تقریباً تمام بیماران علامت‌دار TSH کمتر از ۰/۱ mu/L و همچنین افزایش غلظت سرمی T₃ و T₄ آزاد را نشان می‌دهند. با وجود و توجه بر این تفسیر تست‌های hCG عملکرد تیروئید در زمان بارداری باید با در نظر گرفتن تاثیر TSH سرم و تغییرات هورمون‌های تیروئید ناشی از افزایش TBG در حاملگی طبیعی صورت پذیرد. در اواخر سه ماهه اول بارداری یعنی زمانی که غلظت hCG سرم به حداقل مقدار خود می‌رسد نزد ۲۰ درصد از خانم‌های باردار بوتیروئید غلظت TSH سرم ممکن است بصورت گذرا به کمتر از ۰/۴ mu/L کاهش پیدا نماید (۲۰ و ۲۴ و ۲۶). در نتیجه TSH پایین‌تر از محدوده نرمال در

نمی‌آید. در مواقعی که اشکال در عمل سلولهای تیروئید باشد و یا کمبود ید وجود داشته باشد، بزرگ شدن تیروئید و کاهش تولید هورمون‌ها عارض می‌شود.

پرکاری تیروئید

پرکاری تیروئید در زمان حاملگی نسبتاً شیوعی ندارد و شیوع آن بین ۱۰ تا ۱ درصد تخمین زده می‌شود (۱۷ و ۱۴). عوامل ایجادکننده تیروتوکسیکوز در حاملگی همان عواملی هستند که در افراد عمومی جامعه منجر به پرکاری تیروئید می‌گردند. علاوه علل بخصوصی نیز در زمان حاملگی مسئول آن هستند. شایع‌ترین علت پرکاری تیروئید بیماری گریوز است که نزد زنان ۵ تا ۱۰ برابر شایع‌تر است حداقل شیوع آن در سنین باروری است و ۸۵ درصد موارد پرکاری تیروئید زمان حاملگی را شامل می‌شود. عواملی از جمله آدنوم منفرد سمی Toxic adenoma)، (Toxic multinodular goiter)، تیروئیدیت تحت حاد، تیروتوکسیکوز ناشی از یه، یا تیروتوکسیکوز (Thyrotoxicosis factitia) ناشی از مصرف هورمون تیروئید دارای شیوع کمتری هستند. مول هیدراتیفرم نیز باید عنوان یک عامل بالقوه تیروتوکسیکوز در دوران بارداری در نظر گرفته شود. علل بسیار نادر تیروتوکسیکوز در دوران حاملگی struma ovarii و Hyperplacentosis تحریک تیروئید توسط hCG نیز می‌تواند باعث تیروتوکسیکوز گذرا در نیمه اول بارداری گردد.

بروز استفراغ در سه ماه اول حاملگی شایع بوده و ممکن است تا هفته ۱۵ حاملگی ادامه داشته باشد. تهوع طولانی مدت توام با استفراغ‌های شدید در اوایل حاملگی که منجر به کاهش بیش از ۵ درصد وزن، دز هیدراتاژیون و کتونوری گردد تحت عنوان Hyperemesis Gravidarum افزایش قابل توجه غلظت hCG در سرم همراه است. ۳۰ تا ۶۰ درصد این افراد غلظت‌های بالای تیروکسین آزاد و کاهش قابل توجه TSH در سرم را نشان می‌دهند (۲۱) و درصد کمی از آنها دچار عالئم بالینی پرکاری تیروئید می‌گردد که تحت عنوان "پرکاری تیروئید زمان حاملگی" (Gestational Hyperthyroidism) یا تیروتوکسیکوز گذرا زمان حاملگی (Gestational Transient Thyrotoxicosis=GTT) از آن نام برده می‌شود. بیماری گریوز نیز ممکن است توام با Hyperemesis بروز نماید (۲۲).



آنتی بادی ضد گیرنده TSH (TRAb) قابل اندازه گیری دارند. از آنجائی که تولید TRAb تحت تاثیر تعدیل سیستم ایمنی در نیمه دوم حاملگی متوقف می گردد، لذا قابل اندازه گیری بودن آن بستگی به سن حاملگی خواهد داشت (۲۵). اگرچه وجود TRAb در سه ماه اول حاملگی برای افتراق بیماری گریوز از سایر علل ایجاد کننده پرکاری تیروئید کمک کننده است، معهداً به کارگیری اصلی این آزمون در سه ماهه دوم و برای پیش بینی وضعیت پرکاری تیروئید در نوزاد خواهد بود. سیر کلاسیک بیماری گریوز در دوران حاملگی اغلب تشدید پرکاری تیروئید در سه ماه اول حاملگی و بهبود تدریجی آن در طی نیمه دوم حاملگی است. بهبود تدریجی گریوز در طی حاملگی می تواند ناشی از عوامل زیر باشد:

(۱) تعدیل نسبی عملکرد سیستم ایمنی که با کاهش تدریجی تولید TRAb همراه است (۲) افزایش قابل توجه TBG مادر که باعث کاهش غلظت هورمون های آزاد تیروئید (FT4 و FT3) می گردد. (۳) دفع اجباری ید از طریق ادرار به علت افزایش کلیرانس کلیوی آن در طی حاملگی (۴) تغییر در تولید سیتوکین ها (۵) تغییر تولید آنتی بادی های ضد گیرنده TSH در جهت افزایش آنتی بادی های نوع مهار کننده (Blocking Antibody).

تولید TRAb توسط مادر ممکن است حتی چندین سال پس از گذشت تیروئید کتومی، دریافت ید رادیواکتیو و یا درمان کامل با داروهای ضد تیروئید ادامه پیدا کند. در نتیجه بمنظور ارزیابی خطر بروز تیروتونکسیکوز در جنین و نوزاد این مادران، اندازه گیری TRAb در اوایل حاملگی توصیه می شود.

تاثیر تیروتونکسیکوز زمان حاملگی بر پی آمد های حاملگی

خطر عوارض برای مادر و نوزاد بستگی مستقیم به طول مدت پرکاری تیروئید و میزان کنترل آن در طی بارداری دارد (۲۶-۲۸). شایع ترین عوارض، افزایش فشار خون حاملگی (Gestational Hypertension) می باشد که خطر بروز پره اکلامپسی را ۵ برابر بیشتر می کند (۲۸). سایر عوارض شامل سقط، ناهنجاری های جنینی، جدا شدن جفت (Placenta Abruptio)، زایمان زودرس و تولد نوزاد با وزن کم می باشند (۲۶-۳۰). بروز نارسایی قلب نزد بیماران کنترل نشده که دچار فشار خون بالا نیز می گردد محتمل است. در یک مطالعه انجام شده (۲۸) خطر بروز زایمان زودرس نزد خانم های باردار تیروتونکسیک درمان نشده ۸۸ درصد، نسبتاً درمان شده ۲۵ درصد و درمان کافی دریافت نموده، ۸ درصد بوده است. نتایج چند

نیمه اول حاملگی نباید بعنوان وجود پرکاری تیروئید تلقی گردد. در سه ماهه دوم و سوم بارداری نیز به ترتیب ۱۰ و ۵ درصد خانم های باردار یوتیروئید TSH کمتر از مقادیر نرمال دارند. در ارتباط با انتخاب روش اندازه گیری هورمون های تیروئید که با دقت بیشتری بتواند اختلالات جزئی در عملکرد تیروئید را از تغییرات فیزیولوژیک زمان حاملگی افتراق دهد، اختلاف نظر وجود دارد. غلظت تیروکسین تام (Total T4) در حاملگی طبیعی تحت تاثیر افزایش سریع TBG قرار داشته لذا بمنظور تخمین عملکرد تیروئید در زمان حاملگی، مقادیر طبیعی مربوط به زمان غیر بارداری ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ۵-۱۲ یا (nmol/L) ۱۵-۵۰ آن را باید در عدد ۱/۵ ضرب نمود تا میزان طبیعی زمان بارداری ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ۷/۵-۱۸ یا (nmol/L) ۷۵-۲۲۵ بدست آید. با وجود این مطلب، ذکر این نکته حائز اهمیت است که میزان تیروکسین تام (Total T4) در حوالی نیمه های حاملگی به کفه (Plateau) می رسد لذا محاسبه ذکر شده تنها تا نیمه دوم حاملگی معتبر خواهد بود. اندازه گیری مستقیم تیروکسین آزاد (Free T4) تخمین دقیق تری از غلظت هورمون آزاد تیروئید در سرم می باشد. اما این اندازه گیری نیز تحت تاثیر تغییرات مشخص سرمی (تغییرات TBG، آلبومین و غیره) در حاملگی است. در طی سه ماه اول حاملگی افزایش مختصر و گذرا بی در تیروکسین آزاد سرم بعلت اثرات تیروتونکسیک hCG حاصل شده که بتدریج در طی مراحل بعدی حاملگی بطور پیشرونده ای کاهش می یابد (۲۳). در شرایط با ید کافی، کاهش فیزیولوژیک تیروکسین آزاد در طی سه ماهه دوم و سوم حاملگی حدود ۱۰ درصد بوده در حالیکه در شرایط با کمبود ید به ۲۰ تا ۲۵ درصد کاهش می یابد. به هر صورت توصیه ما این است که بهترین آزمون برای تعیین میزان T4 در حاملگی همان اندازه گیری T4 توتال و جذب T3 توسط رزین (T3 RU) می باشد.

حدود ۶۰ درصد زنان دچار Hyperemesis Gravidarum (TSH) سرم کمتر از نرمال داشته و نزدیک به ۵۰ درصد آنها نیز افزایش غلظت تیروکسین آزاد را نشان می دهند (۲۴). در مواردی که افتراق این حالت از بیماری گریوز مطرح می شود T3 Resin uptake (total T3) و T3 Resin uptake Tام (T3) ممکن است کمک کننده باشند. در مبتلایان به استفراغ شدید حاملگی به علت گرسنگی و سوء تقدیم تبدیل محیطی T3 به T4 کاهش یافته لذا غلظت T3 تام سرم پایین بوده و تنها ۱۲ درصد آنها FT3I بالا خواهد داشت (۲۴). در بیماران مبتلا به بیماری گریوز غلظت آنتی بادی های ضد تیروئید (آنتی بادی ضد تیروگلوبولین و ضد پراکسیداز) بالا بوده و اغلب آنها

و خمامی آن که معمولاً جمجمه را درگیر می‌کند) تاکنون با مصرف پروپیل تیوراسیل گزارش نشده است. در مجموع شیوع این عوارض ۲۴۱ نسبتاً نادر و در مطالعه DiGianantonio ۲ مورد در بین نوزادی بوده که مادرانشان در طی بارداری از متی مازول استفاده نموده بودند(۴۰).

درمان پرکاری تیروئید در زمان حاملگی

داروهای ضد تیروئید عوامل عمدی درمان پرکاری تیروئید در زمان بارداری هستند. هدف کلی درمان حفظ وضعیت متابولیکی مادر در حد بالای یوتیروئیدی و یا مختصر هیپرتیروئید با اجتناب از خطر بروز کم کاری یا پرکاری تیروئید جنین می‌باشد. پروپیل تیوراسیل (PTU)، متی مازول (MMI) و کاربی مازول (CMI) در طی بارداری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این عوامل باعث مهار سنتز هورمون‌های تیروئید از طریق مهار ارگانیفیکاسیون ید و جفت شدن ید تیروزین‌ها می‌گردند. حاملگی خود تعییر بارزی بر فارماکوکینتیک داروهای ضد تیروئیدی اعمال نمی‌کند. هم PTU و هم MMI (یا CMI) به یک نسبت تاثیر می‌نمایند(۴۱). دوز داروهای ضد تیروئیدی در زمان حاملگی باید در حداقل مقدار حفظ شده و در صورت امکان بعد از ماه ششم حاملگی قطع شوند. از تجویز توان داروهای ضد تیروئیدی و هورمون تیروئید (لوتیروکسین) به مادر باید اجتناب نمود زیرا عبور داروهای ضد تیروئیدی از جفت بیشتر از لوتوپریوکسین بوده، لذا نمی‌تواند جنین را از خطر بروز کم کاری تیروئید مصون سازد. به علاوه تجویز لوتوپریوکسین سبب می‌شود که اندازه‌گیری غلظت T4 سرم که شاخص خوبی برای تنظیم دوز داروی ضد تیروئید باشد، اهمیت خود را از دست بدهد.

تمام داروهای ضد تیروئیدی قادر به عبور از جفت بوده و می‌توانند باعث مهار عملکرد تیروئید جنین شوند. PTU بیشتر محلول در آب بوده و با وسعت بیشتری نسبت به MMI به آلبومین سرم اتصال پیدا می‌کند. از نظر تئوری MMI نسبت به PTU بیشتر از جفت عبور نموده و جنین/نوزاد را با خطر بروز کم کاری تیروئید روبرو می‌کند. اما با توجه به اطلاعات موجود بنظر می‌رسد که اختلاف عدهای بین PTU و MMI برای عبور از جفت وجود نداشته باشد. از طرف دیگر مصرف MMI در زمان حاملگی در کشورهایی که PTU در دسترس نیست (ژاپن و چندین کشور اروپایی) با عارضه خاصی توان نبوده است(۴۲ و ۴۳). مطالعه عزیزی و همکاران(۴۴) نیز که نزد خانم‌های باردار مبتلا به پرکاری تیروئید درمان شده با MMI در طول حاملگی در ایران صورت گرفته نشان می‌دهد که

مطالعه (۲۸-۲۶) نیز نشان می‌دهند که نزد ۴۵۰ بیمار مورد بررسی، خطر بروز عوارض در بین بیماران درمان شده و نشده بشرح زیر بوده است: پره اکلامپسی ۷ درصد در مقابل ۱۴ تا ۲۲ درصد، نارسایی احتقانی قلب ۳ درصد در مقابل ۶۰ درصد و طوفان تیروئیدی ۲ درصد در مقابل ۲۱ درصد.

درصد قابل توجهی از اختلالات عملکرد تیروئید نزد زنان با واسطه آنتی‌بادی‌هایی که قادر به عبور از جفت می‌باشند ایجاد می‌شود، لذا احتمال بزر کم کاری یا پرکاری تیروئید با واسطه اینمی در نوزاد وجود خواهد داشت. زنان مبتلا به بیماری گریوز حاوی آنتی‌بادی‌های ضدگیرنده TSH هستند که می‌تواند اثر مهاری یا تحریکی بر غده تیروئید جنین داشته باشد. آنتی‌بادی‌های مهاری ممکن است باعث هیپوتیروئیدی گذراي زمان نوزادی شوند(۳۲ و ۳۱). زمانی که تولید آنتی‌بادی‌های تحریکی در مادر بالا بوده و میزان آن در نیمه دوم حاملگی شروع به کاهش نکند، خطر بروز تیروتونکسیکوز در جنین و نوزاد افزایش خواهد یافت. ۱ تا ۵ درصد نوزادان مادران مبتلا به Neonatal Hyperthyroidism ناشی از عبور آنتی‌بادی‌های تحریکی از طریق جفت می‌گردد(۳۳). بطور کلی میزان بروز این عارضه بعلت وجود تعادل بین تولید آنتی‌بادی‌های مهاری و تحریکی و همچنین دریافت داروهای ضد تیروئیدی توسط مادر پایین است(۳۴). بروز گریوز نوزادی ارتباط مستقیمی با عملکرد تیروئید مادر ندارد. عوامل خطر برای بروز پرکاری تیروئید دوره نوزادی شامل سابقه نوزاد مبتلا در حاملگی قبلی، دریافت ید رادیواکتیو و بالا بودن تیتر آنتی‌بادی ضدگیرنده (TRAb)TSH در حوالی زایمان است(۳۵ و ۳۴). احتمال خطر پرکاری تیروئید جنین را می‌توان با انجام اولتراسونوگرافی جنین ارزیابی نمود. جنین‌های مبتلا، گواتر، افزایش تعداد ضربان قلب، تأخیر رشد، افزایش تحرک و تسريع رشد استخوانی را نشان می‌دهند(۳۹ و ۲۹). چنانچه پرکاری تیروئید جنین مسجل شود تجویز پروپیل تیوراسیل (PTU) به مقدار ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم و یا متی مازول (MMT) به مقدار ۲۰-۳۰ میلی‌گرم در روز برای مادر ضروری است. علت بروز گواتر در جنین این مادران می‌تواند عبور داروهای ضد تیروئیدی و یا TRAb از طریق جفت باشد.

هم تیروتونکسیکوز و هم مصرف داروهای ضد تیروئیدی در زمان بارداری بالقوه تراوتون محسوب می‌شوند. اما احتمال تراوتونی این عوامل تاکنون به درستی روشن نشده‌اند. گزارش‌هایی مبنی بر دو نوع عارضه تراوتون متی مازول شامل Aplasia cutis و Choanal/Eosphageal atresia و congenita وجود دارند اما شواهد مبنی بر همراهی این عوارض با متی مازول مورد اختلاف نظر است (۳۹ و ۳۸). Aplasia cutis. (عدم وجود پوست



- ۴ مقدار TSH باید بین ۰/۲ تا ۰/۴ میلی یونیت در لیتر حفظ شود.
- ۵ تعداد ضربان قلب و رشد جنین در طی نیمه دوم حاملگی تحت کنترل قرار گیرد.
- ۶ در صورتیکه بیمار برای حفظ شرایط یوتیروئیدی نیاز به دوزهای بالاتر از ۶۰۰ میلی گرم PTU و یا ۴۰ میلی گرم متیمازول در روز داشته و یا قادر به تحمل داروهای ضدتیروئیدی نباشد، انجام تیروئیدکتومی در سه ماه دوم حاملگی توصیه می‌شود.
- ۷ مصرف پروپریانولول بصورت گذرا برای کنترل علائم حاد پرکاری تیروئید و یا آماده نمودن بیمار برای عمل جراحی تیروئیدکتومی بلامانع است. اما اگر بیمار نیازمند مصرف طولانی مدت آن باشد کنترل دقیق رشد جنین ضروری است زیرا احتمال تأخیر رشد داخل رحمی جنین با پروپریانولول وجود دارد.
- ۸ مصرف طولانی مدت ید (Iodide) در زمان حاملگی با بروز گواتر و هیپوتیروئیدی در جنین و نوزاد توام بوده و ممکن است گواتر حاصله موجب آسفيکسی وی بعلت اثرات فشاری بر تراشه گردد. اما استفاده گذرا از ید بنظور آماده نمودن بیمار برای عمل جراحی تیروئیدکتومی بلامانع است.
- ۹ مصرف ید رادیواکتیو در زمان حاملگی منمنع بوده زیرا بعد از هفته دوازدهم حاملگی در غده تیروئید جنین تجمع یافته و باعث تخریب غده، بروز کم کاری تیروئید و آسیب‌های عصبی در جنین می‌شود.

کم کاری تیروئید (Hypothyroidism)

شیوع کم کاری بالینی تیروئید در زمان بارداری ۰/۳ تا ۰/۵ درصد و کم کاری تحت بالینی ۲ تا ۳ درصد گزارش شده است (۵۰-۵۲). شایع‌ترین علت کم کاری تیروئید زنان حامله کمیود ید می‌باشد که ۱/۲ بیلیون نفر از ساکنین کره زمین را درگیر نموده است (۵۳). اما در مناطقی که ید کافی دریافت می‌کنند، بیماری اتوایمیون مژمن تیروئید مهمترین عامل محسوب می‌شود (۵۴). آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید نزد ۵ تا ۱۵ درصد از زنان سالم در سنین باروری وجود داشته و شیوع آن در خانم‌های حامله با TSH بالا به ۵۰ درصد می‌رسد. از دیگر علل کم کاری تیروئید در زمان بارداری سابقه درمان رادیکال پرکاری تیروئید (دریافت ید رادیواکتیو یا تیروئیدکتومی) و یا اعمال جراحی تومورهای تیروئیدی هستند. علل

تفاوتی بین ضریب هوشی (IQ-Score) کودکان متولد شده از این مادران با کودکانی که از مادران سالم بدنبال آمدند وجود ندارد. بنابراین توصیه استفاده از PTU بعنوان تنها داروی انتخابی درمان پرکاری تیروئید در زمان حاملگی منطقی بنظر نمی‌رسد (۴۰-۴۶). بسیاری از کتابهای مرجع توصیه نموده‌اند که مادران مبتلا به پرکاری تیروئید تحت درمان با داروهای ضد تیروئیدی باید از تغذیه نوزاد با شیر خود اجتناب کنند، زیرا معتقدند که غلظت این داروها در شیر مادر به اندازه‌ای خواهد بود که بتواند باعث هیپوتیروئیدی نوزاد شود. با وجود این، در چندین مطالعه انجام شده از جمله مطالعه عزیزی و همکاران در ایران، نشان داده شده که اختلال عملکرد تیروئید در هیچ یک از ۱۵۹ نوزادی که از شیر مادران دریافت کننده (PTU ۵۰ تا ۳۰۰ میلی گرم در روز)، متیمازول (۵ تا ۲۰ میلی گرم در روز) و یا کاربیمازول (۵ تا ۱۵ میلی گرم در روز) برای مدت حداقل ۳ هفته تا حداقل ۸ ماه، تغذیه می‌شوند، وجود نداشته است (۴۵-۴۹).

هرچند تعداد نوزادان گزارش شده در این زمینه کم می‌باشد اما مصرف PTU با دوز کمتر از ۳۰۰ میلی گرم در روز و یا متیمازول با دوز کمتر از ۲۰ میلی گرم در روز در دوران شیردهی می‌تواند بدون عارضه تلقی گردد. بهتر است هر دوز دارو بعد از شیردهی نوزاد استفاده شده و عملکرد تیروئید نوزاد نیز تحت کنترل قرار داشته باشد. احتمال بروز عوارض جانبی داروهای ضدتیروئیدی در نوزادانی که از طریق شیر مادر آنها را دریافت نموده‌اند تاکنون گزارش نشده است.

اصول کلی درمان پرکاری تیروئید در

زمان حاملگی بشرح ذیل خواهد بود

- دوز شروع کننده داروهای ضد تیروئید ۱۰۰ میلی گرم PTU و یا ۱۰ میلی گرم متیمازول یا کاربیمازول دوبار در روز است.
- کنترل تعداد نبض، تغییر وزن، اندازه تیروئید مادر، T3 و T4 آزاد و TSH سرم هر ۲ تا ۴ هفته به منظور تنظیم دوز داروهای ضدتیروئیدی ضروری است.
- دوز داروهای ضدتیروئیدی باید بنحوی تنظیم شود که T4 سرم در مرز پرکاری (۱۱-۱۳ میکروگرم در دسی‌لیتر) نگهداشته شود.

مهمترین عوارض حاملگی در مادر شامل:

کم خونی، خونریزی بعد از زایمانی، اختلال عملکرد قلب، پره‌اکلامپسی، جدا شدن جفت و افزایش نیاز به سزارین و در جنین و نوزاد شامل: سندرم زجر تنفسی، نارس بودن، کم وزن بودن تا خیر رشد داخلی رحمی، ناهنجاری‌های مادرزادی، مرگ داخلی رحمی یا دوره نوزادی می‌باشدند(۶۶-۶۲). برای اولین بار در اواخر سال ۱۹۸۰ میلادی نشان داده شد که هورمون تیروئید مادر در خون جنین وجود داشته و اثر بازدارنده در بروز کم کاری تیروئید نزد مدل‌های حیوانی ایفاء می‌کند (۶۹-۶۷). وجود گیرنده‌های هورمون تیروئید در هسته سلول‌های سیستم عصبی جنین در حدود هفته هشتم حاملگی و مقادیر فیزیولوژیک از تیروکسین آزاد مادر در مایع آمنیوتیک در طی سه ماه اول حاملگی به اثبات رسیده‌اند (۷۱ و ۷۰). بطور کلی شواهد زیادی وجود دارند که دلالت بر تاثیر هورمون‌های تیروئید بر رشد و نمو مغز نوزاد می‌نمایند(۷۴-۷۲). از آنجائیکه تولید هورمون توسط تیروئید نوزاد تا اوایل سه ماهه دوم حاملگی صورت نمی‌گیرد لذا هورمون‌های تیروئید مادر که از جفت عبور می‌کنند مهمترین منبع تامین هورمون تیروئید مورد نیاز جنین در ماههای اول زندگی داخل رحمی می‌باشد. مطالعات بالینی متعددی نشان داده‌اند که خطر بروز اختلال در اندکس‌های رشد عصبی - روانی، بهره هوشی (IQ) و توانایی‌های یادگیری در مدرسه نزد کودکانی که از مادران دچار کم کاری تیروئید متولد شده‌اند، بالا است، بطوریکه شیوع ضربی هوشی (IQ Score) بیش از ۲ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین افراد کنترل، نزد کودکان متولد شده از مادران سالم ۴٪ و نزد کودکان متولد شده از مادران دچار هیپوتیروکسینی ۱۳ درصد گزارش شده است (۷۵).

مطالعات انجام شده از اسپانیا (۷۶) ایتالیا (۷۷) و هند (۷۸) نشان داده‌اند که اختلال‌های عصبی روانی ممکن است نزد کودکان به ظاهر سالمی که در دوره جنینی و نوزادی خود یا مادرانشان با کمبود ید و درجات مختلف از کم کاری تیروئید روبرو بوده‌اند به گونه بسیار جزئی ظاهر شود. بررسی مشابهی که در سال ۱۳۷۰ توسط عزیزی و همکاران (۷۹) در ایران انجام شد نیز مovid کاهش ضربی هوشی، عقب افتادگی خفیف ذهنی و اختلال در اعمال پسیکوموتور در تعدادی از دانش‌آموزان بظاهر سالم ساکن در حومه تهران می‌باشد.

که در مناطق با کمبود ید بدینی آمده و می‌زیسته‌اند. امروزه توجه خاص به موارد کم کاری زیربالینی در دوران حاملگی شده است. مطالعات نگرو و همکاران (۸۰) نشان داده‌اند که در افرادی که دارای TSH طبیعی ولی Anti TPO مثبت در سه ماهه اول حاملگی هستند، درمان با لووتیروکسین می‌تواند از افزایش

مرکزی (هیپوتalamo- هیپوفیزی) کم کاری تیروئید در زمان بارداری نادر بوده و می‌تواند شامل Lymphocytic Hypophysitis باشد که در طول حاملگی و یا در مراحل بعد از زایمان عارض می‌گردد (۵۵) علت نادرتری که در تشخیص‌های افتراقی کم کاری تیروئید مطرح می‌شود، وجود آنتی‌بادی‌های مهارکننده گیرنده TSH می‌باشد. هرچند این عارضه بسیار نادر بوده اما از جهت اینکه عبور این آنتی‌بادی‌های مادری از جفت باعث کم کاری تیروئید جنین و کم کاری گذراي تیروئید دوره نوزادی می‌گردد با اهمیت تلقی می‌شود.

تظاهرات بالینی: علائم و نشانه‌هایی مثل افزایش وزن، افزایش حساسیت به سرما و پوست خشک ممکن است احتمال کم کاری تیروئید را مطرح نمایند اما علائمی مثل احساس ضعف و بی‌حالی، خواب آلودگی و بیوست ممکن است با تغییرات زمان بارداری تداخل داشته و مورد توجه قرار نگیرند. بخاطر اینکه اغلب بیماران بدون علامت هستند، توجه به علائم و نشانه‌های جزئی و بررسی سیستماتیک بیمار در اولین ویزیت پره ناتال ضروری بنتر می‌رسد.

تشخیص: تنها با انجام آزمونهای عملکرد تیروئید می‌توان به تشخیص کم کاری تیروئید در زمان بارداری پی برد. توجه شود که در زمان بارداری TSH سرم بالاتر از ۲.۵mIU/L (۲.۵) احتمال کم کاری تیروئید را مطرح نموده و اندازه‌گیری تیروکسین آزاد به افتراق کم کاری بالینی (تیروکسین آزاد پایین‌تر از نرمال) آن کمک می‌نماید. در مورد T4 توتال سرم، غلظت کمتر از $7/5 \mu\text{g}/\text{dl}$ عنوان تیروپتیروکسینی تلقی می‌شود. اندازه‌گیری سطح آنتی‌بادی‌های ضد TPO از جمله Anti-TPO و Anti-Tg بودن کم کاری را اثبات می‌نمایند (۵۸-۵۶).

تأثیر هیپوتیروئیدی مادر بر پی آمده‌های حاملگی

علیرغم ارتباط شناخته شده‌ای که بین کم کاری تیروئید و کاهش میزان باروری وجود دارد، بروز حاملگی در زنان دچار کم کاری تیروئید به ویژه در اشکال خفیف امکان‌پذیر است ولی در صورت ادامه بارداری، این افراد در معرض خطر عوارض زودرس و دیررس حاملگی قرار می‌گیرند. هم عوارض حاملگی و هم عوارض جینی نزد زنان حامله مبتلا به کم کاری تیروئید شایع‌تر بوده که در کم کاری بالینی تیروئید شدیدتر از نوع تحت بالینی آن می‌باشدند (۶۱-۶۹).

است. اغلب بیماران بعد از زایمان نیاز به کاهش دوز لووتیروکسین خواهند داشت که باید در طی ۴ هفته بعد از زایمان صورت پذیرد.

غربالگری اختلالات غده تیروئید در زمان حاملگی (Screening)

کثرت پی‌آمدهای منفی اختلالات غده تیروئید در طول بارداری و بعد از زایمان، توجه بیشتری را پیرامون غربالگری بیماری‌های تیروئید در مرحله قبل از بارداری معطوف نموده است. شیوع قابل توجه تیروئیدیت بعد از زایمان، رابطه احتمالی بین سقط جنین و اختلال هورمون‌های تیروئید و آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و تاثیر منفی اختلالات حتی جزئی غده تیروئید مادر بر ضریب هوشی و رشد و تکامل عصبی - روانی فرزندانشان همگی بر لزوم غربالگری اختلالات غده تیروئید در دوران بارداری تاکید می‌نمایند. هرچند غربالگری عمومی براساس شواهد موجود فعلی ممکن است بجا و قابل تصدیق نباشد اما نزد آن گروه از زنانی که در معرض خطر بیشتری هستند، بیماری‌ای با اندازه‌گیری TSH سرم توصیه می‌شود (۸۵) از جمله:

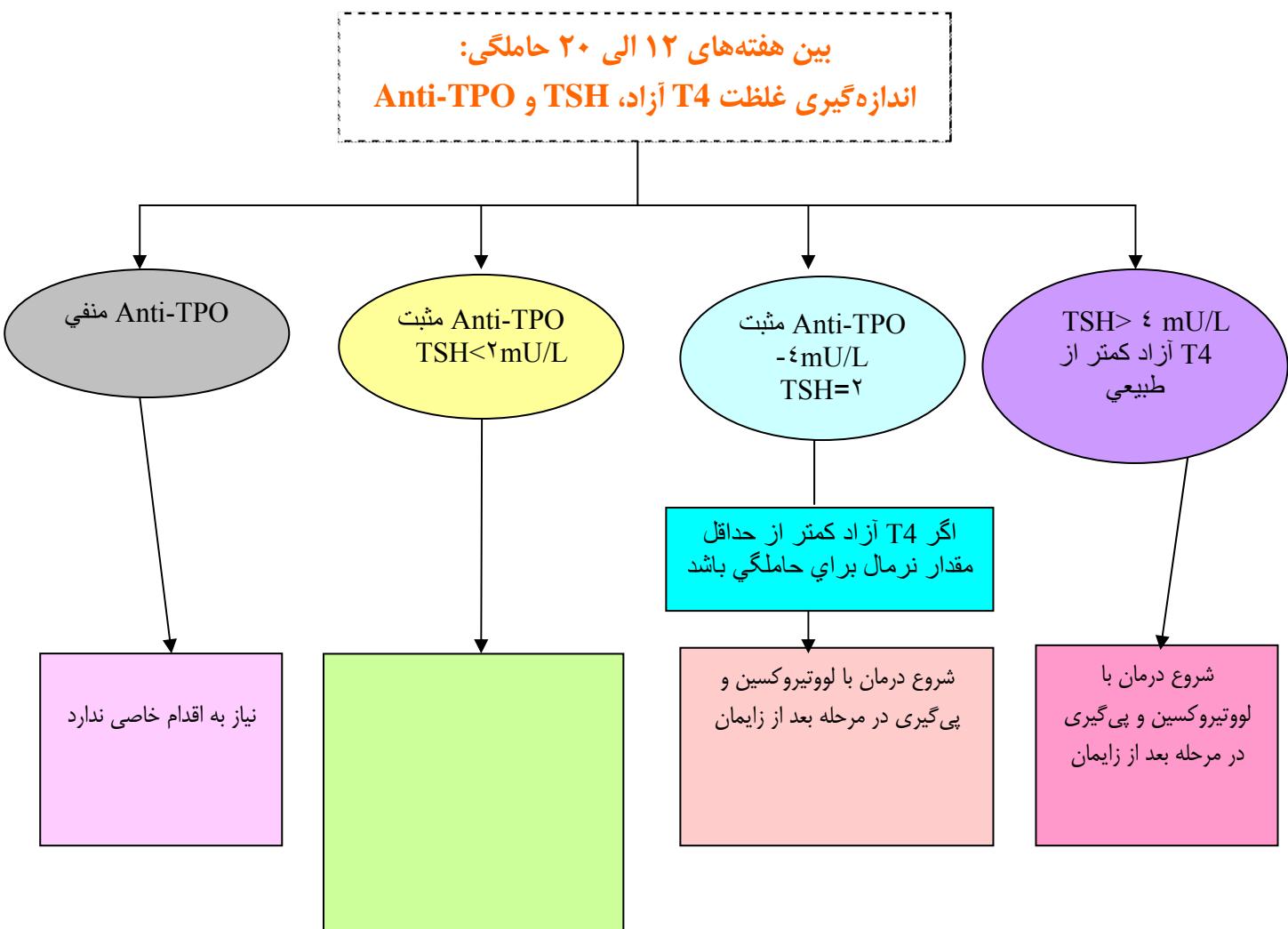
- ۱- زنان دارای سابقه پرکاری یا کم کاری تیروئید ، تیروئیدیت بعد از زایمان و یا لوپکتومی تیروئید
- ۲- زنان دارای سابقه فامیلی مثبت بیماری‌های تیروئید
- ۳- زنان مبتلا به گواتر
- ۴- زنان دارای آنتی‌بادی‌های تیروئید
- ۵- زنان مبتلا به علائم و یا نشانه‌های بالینی متنسب به اختلال عملکرد تیروئید از جمله کم خونی، افزایش کلسترول سرم و یا هیپوnatرمی
- ۶- زنان مبتلا به دیابت نوع یک
- ۷- زنان مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی دیگر
- ۸- زنانی که به منظور نازابی تحت بررسی هستند
- ۹- زنانی که سابقه تابش اشعه به نواحی سر و گردن داشته‌اند.
- ۱۰- زنانی که سابقه سقط و یا زایمان زودرس داشته‌اند.

TSH و نیز عوارض حاملگی جلوگیری نماید. لذا غربالگری برای افرادی که در معرض خطر هستند، مورد توجه خاص قرار گرفته است. شکل ۱ چگونگی بیماری‌ای برای بیماری‌های خودایمنی و کم کاری تیروئید در طول حاملگی را نشان می‌دهد.

ملاحظات درمانی کم کاری تیروئید در دوران بارداری:

تجویز تیروکسین درمان انتخابی کم کاری تیروئید مادر محسوب می‌شود. خانم‌های حامله مبتلا به کم کاری تیروئید نیاز به دوز جایگزین تیروکسین بیشتری نسبت به خانم‌های غیرحمله داشته و آنهایکه قبل از حاملگی از تیروکسین استفاده می‌نموده‌اند نیازشان در طول بارداری ۳۰ تا ۵۰ درصد افزایش پیدا می‌کند. شروع درمان با ۱۰۰ تا ۱۵۰ میکروگرم در روز از لووتیروکسین بوده و دوز جایگزینی کامل آن ۲ تا ۲/۴ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز خواهد بود (۸۱-۸۳) در مواردیکه کم کاری تیروئید شدید باشد، بمثبور طبیعی نمودن سریع منبع خارج تیروئید هورمون، برای چند روز اول می‌توان تیروکسین را با دو برابر دوز نهایی آن به بیمار تجویز نمود. در خانم‌های بارداری که قبل از حاملگی از تیروکسین استفاده می‌نموده‌اند ، افزایش تیروکسین نیاز به تیروکسین ممکن است در هفتنهای ۴ الی ۶ بارداری عارض شود. میزان افزایش دوز تیروکسین در دوران بارداری در درجه اول بستگی به علت کم کاری تیروئید وجود یا عدم وجود بقایایی از نسج تیروئید دارد. بیماران فقد نسج تیروئید (بعد از درمان با ید رادیواکتیو یا تیروئیدکتومی توتال و یا آزنزی مادرزادی تیروئید) نسبت به بیماران مبتلا به بیماری هاشیموتو که معمولاً بقایایی از نسج تیروئید در آنها موجود است، نیاز بیشتری به تیروکسین خواهند داشت. توصیه اکید می‌شود که در خانمی که دچار کم کاری تیروئید است و تمایلی به بارداری دارد، آزمایش TSH انجام شود و در صورتیکه بیشتر از $2/5 \text{ mU/L}$ است دوز لووتیروکسین افزایش یابد و مجدداً TSH در ماه اول بارداری اندازه‌گیری شود. طبق یک قانون ساده، میزان افزایش دوز تیروکسین در زمان بارداری بستگی به میزان TSH اولیه بیمار خواهد داشت. در محدوده $TSH=5-10 \text{ mU/L}$ مقدار افزایش تیروکسین در زمان حاملگی $25 \text{ تا } 50 \text{ میکروگرم در روز}$ ، برای $TSH=10-20 \text{ mU/L}$ مقدار $50 \text{ تا } 75 \text{ میکروگرم در روز}$ و برای $TSH>20 \text{ mU/L}$ ، مقدار $75 \text{ تا } 100 \text{ میکروگرم در روز}$ خواهد بود (۸۴). تیروکسین آزاد و سطح TSH سرم در عرض یکماه پس از شروع درمان باید اندازه‌گیری شوند. ایده آل آن است که دوز تیروکسین بطوری تنظیم گردد که میزان TSH سرم را در محدوده کمتر از $2/5 \text{ mU/L}$ حفظ نماید. وقتی پارامترهای عملکرد تیروئید به محدوده طبیعی رسیدند کنترل آنها هر ۶ الی ۸ هفته ضروری

شکل شماره ۱



شکل ۱- چگونگی بیماریابی برای بیماری‌های خودایمنی تیروئید و کم کاری تیروئید در طول حاملگی براساس اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضدپراکسیداز تیروئید (Anti-TPO)، تیروتروپین (TSH) و تیروکسین آزاد (Free T4) سرم

مراجع

1. Dworkin HJ, Jacquez JA, Beierwaltes WH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1966; 26:1329-42.
2. Glinoer D, D Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 276-87.
3. Glinoer D, Delange F, Laboureur I, D Nayer P. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 800-5.
4. Burrow GN: Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev.* 1993; 14: 194-202.
5. Glinoer D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997; 18: 404-33.
6. Guillaume J, Schussler GC, Goldman J: 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60: 678-84.
7. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1982; 101: 531-7.
8. Chan BY, Swaminathan K. Serum thyrotrophin concentration measured by sensitive assays in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; 95: 1332-4.
9. Yamamoto T, Amino N, Tanizawa O, et al. Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1979; 10: 459-68.
10. Yoshikawa N, Nishikawa M, et al. Thyroid-stimulating activity in sera of normal pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69: 891-5.
11. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65: 689-96.
12. Ain KB, Refetoff S. Relationship of oligosaccharide modification to the cause of serum thyroxine-binding globulin excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66:1037-43.
13. Smallridge RC, Glinoer D, Hollowell JG, Brent G: Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 2005; 15: 54.
14. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am.* 1991; 75: 121-50.
15. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997; 26: 189-218.
16. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35: 117-36.
17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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; 87: 489-99.
18. Coughlin L, Haddad NG. Struma ovarii presenting as hyperemesis gravidarum in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2000; 20: 310.
19. Ginsberg J, Lewanczuk RZ, Honore LH. Hyperplacentosis: a novel cause of hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001; 11: 393-6.
20. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18: 267-88.
21. Al-Yatama M, Diejomaoh M, et al. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet.* 2002; 266: 218-22.
22. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Brit J Obstet Gynaecol.* 2002; 109: 683-8.
23. Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocrine J.* 2005; 52: 587-91.
24. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, et al. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen.* 2004; 11: 170-4.
25. Amino N, Tanizawa O, Mori H, et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55: 108-12.

26. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40: 45-64.
27. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160:63-70.
28. Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol.* 1994; 84:946-9.
29. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 54: 365-70.
30. Anselmo J, Cao D, Garrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA.* 2004; 292: 691-5.
31. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40: 16-31.
32. Polak M, Leger J, Luton D, Oury JF, Vuillard E, Boissinot C, Czernichow P. Fetal cord blood sampling in the diagnosis and the treatment of fetal hyperthyroidism in the offsprings of a euthyroid mother, producing thyroid stimulating immunoglobulins. *Ann Endocrinol (Paris).* 1997; 58: 338-42.
33. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000; 343:1236-48.
34. Laurberg P, Nygaard B, Glinoer D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139: 584-6.
35. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 359-64.
36. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2354-9.
37. Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *Actad Dermatol.* 1986; 14: 646-60.
38. Bournaud C, Orgiazzi J. Embryopathies et anti-thyroïdiens. *Ann Endocrinol (Paris).* 2003; 64: 366-9.
39. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid.* 1994; 4:129-33.
40. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology.* 2001; 64: 262-6.
41. Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 90-5.
42. Marchant B, Brownlie BE, Hart DM, et al. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45: 1187-93.
43. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, et al. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med.* 1981; 304: 525-8.
44. Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25: 586-589.
45. Tegler L, Lindström B. Antithyroid drugs in milk. *Lancet.* 1980; 2: 591.
46. Lamberg BA, Ikonen E, Teramo K, et al. Treatment of maternal hyperthyroidism with antithyroid agents and changes in thyrotrophin and thyroxine in the newborn. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1981; 97: 186-95.
47. Lamberg BA, Ikonen E, Osterlund K, et al. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984; 21:81-7.
48. Azizi F, Khoshnati M, Bahrainian M, Hedayati M: Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3233, 2000.
49. Azizi F: Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: results of a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 301-304.
50. Glinoer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:197-204.
51. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991; 35: 41-6.
52. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000; 7:127-30.

53. Delange F, Bürgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid*. 2002; 12: 915-24..
54. DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev*. 1989; 10: 537-62.
55. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 2005; 26: 599-614.
56. Glinoer D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003, 13(Suppl A): S45-S54.
57. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: Maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004, 18: 213-224.
58. Spong CY. Subclinical hypothyroidism: should all pregnant women be screened? *Obstet Gynecol* 2005, 105: 235-236.
59. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988, 72: 108-112.
60. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-353.
61. Monotoro M, Collea JV, Frasier SD, Mestman JH. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981; 94: 31-34.
62. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 108.
63. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349.
64. Mizgala L, Lao TT, Hannah ME. Hypothyroidism presenting as hypothermia following pre-eclampsia at 23 weeks gestation: case report and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 221.
65. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol* 63: 560, 2005.
66. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, et al. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol* 102: 232, 2003.
67. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid dysgenesis. *N Engl J Med*. 1989; 321:13-6.
68. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, et al. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77:1719-22.
69. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1768-77.
70. Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology*. 1984; 114: 677-9.
71. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 225-248.
72. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 1768-77.
73. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77:1719-22.
74. Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2620-3.
75. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999; 341: 549-55.
76. Bleichrodt N, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, et al. Iodine deficiency-Implications for mental and psychomotor development in children. In: *Iodine and the Brain* (Editors: DeLong GR, Robbins G, Condliffe PG). Plenum Press, New York, 1989, 269.
77. Vitti P, Aghini Lombardi F, Antonangeli L, et al. Mild iodine deficiency in fetal/neonatal life and neuropsychological performances. *Acta Med Austriaca*. 1992; 19 Suppl 1:57-9
78. Tiwari BD, Godbole MM, Chattopadhyay N, et al. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 782-6.

79. Azizi F, Sarshar A, Nafarabadi M, et al. Impairment of neuromotor and cognitive development in iodine-deficient schoolchildren with normal physical growth.*Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993; 129: 501-4.
80. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2587-91.
81. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1990; 323: 91-6.
82. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid*. 1992; 2:147-52.
83. Larsen PR. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid*. 1992 Summer; 2: 153-4.
84. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18: 213-24.
85. Abalovich M, Amino N, Barbour L, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and post partum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: S1-S71.

آزمون

ج - Hyperemesis gravidarum

د - تیروئیدیت مزمن

- ۵ - کدامیک از یافته‌های زیر به تشخیص تیروتوکسیکوز (Gestational thyrotoxicosis) زمان حاملگی کمک می‌کنند؟

الف - طپش قلب، عدم تحمل به گرما، لرزش دستها

ب - گواتر منتشر توام با اگزوفتالمی

ج - استفراغ و از دست دادن وزن

- د - میکسلدم قسمت قدامی ساق پا، کاهش وزن، onycholysis

- ۶ - کدامیک از تستهای زیر به افتراق بیماری گریوز از سایر علل ایجادکننده پرکاری تیروئید کمک می‌کند؟

الف - اندازه‌گیری T3RU و T3

ب - اندازه‌گیری T3 و T4 آزاد سرم

ج - اندازه‌گیری T4 توتال و FTI

د - اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضدگیرنده TSH

- ۷ - کدام یک از جملات زیر در مورد آنتی‌بادی ضدگیرنده TRAb (TSH Receptor Antibody) صادق نیست:

- الف - با بهبود بیماری گریوز تولید آن در بدن متوقف می‌شود.

- ب - اندازه‌گیری TRAb مادر به منظور ارزیابی خطر بروز تیروتوکسیکوز جنین و نوزاد کمک‌کننده است

- ج - تولید TRAb در نیمه دوم حاملگی ممکن است متوقف شود.

- د - با پیشرفت حاملگی تولید آنتی‌بادی‌های بلوک کننده گیرنده TSH بیشتر از نوع تحریکی آن می‌شود.

- ۸ - شایع ترین عارضه پرکاری تیروئید نزد زنان حامله کدام است:

الف - سقط جنین

ب - placenta Abruptio

ج - تولد نوزاد با وزن کم

- د - فشار خون بالای زمان حاملگی Hypertension

۱ - مهمترین علت افزایش نیاز به تیروکسین زنان حامله مبتلا به کم کاری تیروئید کدام است؟

الف - افزایش نیاز جنین

ب - وجود آنتی‌بادی‌های ضدتیروئید در خون

ج - تسريع متابولیسم تیروکسین

د - افزایش دفع ادراری ید

۲ - کدامیک از جملات زیر صحیح است:

- الف - خانم‌های باردار تنها در سه ماهه اول حاملگی نیاز به دریافت ید بیشتر از مقادیر توصیه شده برای افراد بالغ و غیر‌حامله دارند.

- ب - با توجه به ذخیره قابل توجه ید در غده تیروئید، علیرغم افزایش کلیرانس کلیوی ید در طی حاملگی نیازی به افزایش دریافت ید نیست.

- ج - مصرف ید توسط مادر در طی حاملگی باعث پرکاری غده تیروئید جنین می‌گردد.

- د - دریافت ید در تمام طول حاملگی باید بیشتر از مقادیر توصیه شده برای افراد بالغ و غیر‌حامله باشد.

۳ - کدامیک از جملات زیر در ارتباط با تولید تیروکسین از غده تیروئید در دوران بارداری صادق است.

- الف - سرعت تولید تیروکسین در تمام طول حاملگی افزایش پیدا می‌کند.

- ب - سرعت تولید تیروکسین تنها در سه ماه اول حاملگی بالا است.

- ج - سرعت تولید تیروکسین در طول حاملگی تغییری پیدا نمی‌کند.

- د - تولید تیروکسین در حاملگی تا ۱۰۰ درصد افزایش می‌پابد.

۴ - شایع ترین علت پرکاری تیروئید دوران بارداری کدام است.

الف - مول هیداتیفرم

ب - بیماری گریوز

۱۳- کدامیک از جملات زیر در مورد میزان لووتیروکسین مورد نیاز در طی حاملگی در درمان کم کاری تیروئید صادق است.

الف - نیاز به لووتیروکسین در طول حاملگی ۳۰ تا ۵۰ درصد افزایش پیدا می کند.

ب - در بیمارانیکه از قبل از حاملگی تحت درمان با لووتیروکسین بوده اند نیازی به افزایش دوز دارو نیست.

ج - افزایش دوز لووتیروکسین ارتباطی با سطح TSH بیمار ندارد.

د - مقدار لووتیروکسین مصرفی در دوران حاملگی باید تا ۶ ماه پس از زایمان نیز ادامه داشته و پس از آن اقدام به کاهش دوز آن نمود.

۱۴- غربالگری اختلالات غده تیروئید در زمان حاملگی در کدامیک از موارد زیر اندیکاسیون ندارد

الف - زنان حامله مبتلا به گواتر

ب - زنان با سابقه سقط یا زایمان زودرس

ج - خانم های حامله مبتلا به لوبوس

د - زنان حامله مبتلا به دیابت نوع دو

۱۵- در کدامیک از موارد زیر نیاز به تجویز لووتیروکسین نیست:

الف - خانم حامله با T4 توتال کمتر از $7.5 \mu\text{g}/\text{dl}$

ب - خانم حامله مبتلا به گواتر متشر با وزن تقریبی ۴۰ گرم و $\text{TSH}=1.5 \text{ mU/L}$

ج - خانم حامله بدون گواتر و $\text{TSH}=4.5 \text{ mU/L}$

د - خانم حامله با Anti-TPO و $\text{TSH}=2.0 \text{ mU/L}$ مثبت

۹- کدام یک از جملات زیر در مورد پرکاری تیروئید دوره نوزادی صحیح است؟

الف - بروز آن ارتباط مستقیم با شدت پرکاری تیروئید مادر در دوره حاملگی دارد.

ب - بروز آن ارتباط مستقیم با عملکرد تیروئید مادر ندارد.

ج - علت آن تولید آنتی بادی ضد گیرنده TSH توسط سیستم ایمنی نوزاد است.

د - بیش از ۲۰ درصد نوزادان مادران مبتلا به بیماری گریوز دچار این عارضه می گردند.

۱۰- درمان انتخابی پرکاری تیروئید دوران حاملگی کدام است؟

الف - تجویز ید رادیواکتیو

ب - تجویز پروپیل تیوراسیل و یا متی مازول

ج - تیروئیدکتونی

د - ید (Iodide) و پروپرانولول

۱۱- شایع ترین علت کم کاری تیروئید دوران حاملگی در مناطق با ید کافی کدام است.

الف - عمل جراحی تیروئید (تیروئیدکتونی)

ب - بیماری هاشیمتو

ج - Lymphocytic Hypophysitis

د - Post-partum Thyroiditis

۱۲- کدامیک از اطلاعات زیر موید کم کاری تحت بالینی تیروئید در زمان حاملگی است.

الف - $\text{TSH}>5.0 \text{ mU/L}$ و $\text{Total T4}<4.5 \mu\text{g}/\text{dl}$

ب - $\text{TSH}>2.5 \text{ mU/L}$ و $\text{Total T4}>7.5 \mu\text{g}/\text{dl}$

ج - $\text{TSH}>5.0 \text{ mU/L}$ و $\text{Total T4}>4.5 \mu\text{g}/\text{dl}$

د - $\text{TSH}>4.5 \text{ mU/L}$ و $\text{Total T4}>12.5 \mu\text{g}/\text{dl}$

قابل توجه شرکت کنندگان در برنامه خودآموزی

شرکت کنندگان در برنامه خودآموزی لازم است فرم ثبت نام را به طور کامل تکمیل و به مهر نظام پزشکی خود ممهور نمایند و پس از مطالعه مقاله خودآموزی بعد از پاسخگویی به سوالات پرسشنامه و اعلام نظر خود در خصوص مقاله مطالعه شده در فرم نظرخواهی، نسبت به ارسال اصل هر سه فرم تکمیل شده حداقل تا تاریخ ۱۳۸۸/۴/۱۶ به آدرس: تهران، خیابان کارگر شمالی، خ فرش مقدم (شانزدهم)، روبروی داشکه کارآفرینی، پلاک ۶ و ۸ صندوق پستی ۳۷۵۹-۱۳۶۵، تلفن ۰۲۳۳۱۰۸۰ اقدام نمایند تا در صورت پاسخگویی صحیح به حداقل ۷۰٪ از سوالات مقاله، گواهینامه شرکت در برنامه خودآموزی صادر و به آدرس مندرج در فرم ثبت نام ارسال گردد.

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مدام جامعه پزشکی

فرم ثبت نام در برنامه خودآموزی

نام نشریه: مجله علمی سازمان نظام پزشکی

عنوان مقاله: اریتم مولتی فرم

نام: نام خانوادگی:	نام پدر: شماره شناسنامه: صادره از: تاریخ تولد:	نام: شماره شناسنامه: صادره از: تاریخ تولد:
محل فعالیت: استان: شهرستان: روستا: نوع فعالیت: <input type="checkbox"/> هیأت علمی <input type="checkbox"/> آزاد <input type="checkbox"/> رسمی <input type="checkbox"/> پیمانی <input type="checkbox"/> قراردادی <input type="checkbox"/> طرح <input type="checkbox"/> سایر	قطعه آخرین مدرک تحصیلی و سال اخذ مدرک: رشته تحصیلی در مقاطع: لیسانس: فوق لیسانس: دکترا: تخصص: آدرس دقیق پستی: کد پستی: شماره تلفن: شماره نظام پزشکی: تاریخ تکمیل و ارسال فرم: امضاء، و مهر متقاضی: امضاء و مهر مسئول ثبت نام	

شماره: آ/۶/۱۲۹۵۳۰

تاریخ: ۱۳۸۷/۴/۱۲

با اسمه تعالیٰ

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی

مجوز تخصیص امتیاز آموزش مداوم به شرکت‌کنندگان در برنامه‌های خودآموزی

سلام علیکم

احتراماً، بازگشت به نامه شماره ۷/۱۶۴۳۵ ۱۳۸۷/۲/۲۷ در مورد تخصیص امتیاز به مقاله «تیروئید و حاملگی» به استحضار می‌رساند که اعطای ۱/۵ امتیاز آموزش مداوم به پژوهشکان عمومی و متخصصین پوست به عنوان شرکت در برنامه خودآموزی (موضوع نوع پنجم بند ۵ ماده ۳ ضوابط نحوه اجرای برنامه‌ها) مورد تأیید می‌باشد.

این مجوز از زمان صدور به مدت یک سال اعتبار دارد.

کد برنامه: ۵۱۰۰۳۷۷

کد سازمان برگزار کننده: ۱۱۶۲۰

خواهشمند است نظر خود را با گذاردن علامت (x) در زیر گزینه
مربوطه اعلام نمایید.

نظری ندارم	کاملاً مخالفم	ناحدی مخالفم	ناحدی موافقم	کاملاً موافقم

۱- محتوای مقاله براساس منابع جدید علمی ارائه شده است.
 ۲- محتوای مقاله با نیازهای حرفه‌ای من تناسب داشته است.
 ۳- محتوای مقاله در جهت تحقق اهداف آموزشی نوشته شده است.
 ۴- در محتوای مقاله شیوه‌ای و سهولت بیان در انتقال مفاهیم رعایت شده است.

سه عنوان پیشنهادی خود را برای ارائه مقالات خودآموزی ذکر نمایید.

۱

۲

۳

همکار گرامی لطفاً با ارائه نظرات و پیشنهادات خود در جهت توسعه کیفی مقالات خودآموزی، برنامه‌ریزان و مجریان برنامه‌های آموزش مداوم را یاری فرمایید.

لطفاً با گذاردن علامت (x) در زیر گزینه صحیح به سوالات پرسشنامه مقاله خودآموزی پاسخ دهید:

الف	ب	ج	د	الف	ب	ج	د
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۱۶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۱۷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۱۸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۱۹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۱	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۳	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۵	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۳۰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>