الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة المنارة – كلية الصيدلة

اضطرابات الغدة الدرقية أثناء الحمل

مشروع تخرج أعد لنيل الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد:

بتول زهير خضور

إشراف:

د. ربا سلمان

العام الدراسي 2021-2022

الفهرس

1 مقدمة..... 5

2 فيزيولوجيا الغدة الدرقية في الحمل..... 8

2.1 تطور وظائف الجنين المعتمد على وظيفة الدرق..... 11

2.2 اليود والحمل..... 13

2.3 فيزيولوجيا الدرق خلال المرحلة الجنينية..... 15

3 قصور الغدة الدرقية..... 16

3.1 قصور الغدة الدرقية الصريح..... 16

3.2 قصور الغدة الدرقية تحت السريري..... 17

3.3 عوز التيروكسين المعزول..... 19

3.4 علاج قصور الغدة الدرقية أثناء الحمل..... 21

3.4.1 فعالية العلاج بالليفوتيروكسين..... 23

3.4.2 محاذير العلاج بالليفوتيروكسين أثناء الحمل..... 24

3.4.3 علاج قصور الغدة الدرقية خلال فترة ما بعد الولادة..... 25

4 فرط نشاط الغدة الدرقية..... 26

4.1 داء غريفز..... 27

4.2 علاج فرط نشاط الغدة الدرقية أثناء الحمل..... 28

4.2.1 المحاذير وأهداف العلاج بالأدوية المضادة للغدة الدرقية..... 31

4.2.2 علاج فرط نشاط الغدة الدرقية خلال فترة ما بعد الولادة..... 33

4.2.3 علاج فرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري..... 33

4.3 العاصفة الدرقية..... 34

5 داء الغدة الدرقية المناعي الذاتي..... 35

5.1 أضداد مستقبلات TSH للأم..... 36

5.2 أضداد بيروكسيداز الغدة الدرقية..... 37

6 التهاب الغدة الدرقية التالي للولادة..... 40

6.1 علاج التهاب الغدة الدرقية التالي للولادة..... 41

7 عقيدات وسرطان الغدة الدرقية..... 42

8 الاستنتاجات..... 43

9 المراجع..... 45

الملخص

تعد اضطرابات الغدة الدرقية أكثر اضطرابات الغدد الصماء شيوعاً أثناء الحمل بعد الداء السكري حيث تحدث فيما يصل إلى 5% من جميع حالات الحمل، وبشكل عام تعد هرمونات الغدة الدرقية ضرورية لنمو دماغ الجنين في المرحلة الجنينية؛ لذلك قد يكون لضعف الغدة الدرقية أثناء الحمل نتائج سلبية كبيرة على الأم والجنين مثل الولادة المبكرة، انسمام الحمل، الإجهاض وانخفاض الوزن عند الولادة. سيناقش المشروع تأثير اضطرابات الدرق على الحمل والأدلة الحالية على تدبير حالات الغدة الدرقية المختلفة أثناء الحمل وبعد الولادة لتحسين النتائج الجنينية والوليدية. يُعالج قصور الغدة الدرقية عادةً باستخدام ليفوتيروكسين، حيث يزيد الحمل من متطلبات ليفوتيروكسين لمعظم النساء اللواتي يُعالجن من قصور الغدة الدرقية، بينما غالباً ما يتم علاج فرط نشاط الغدة الدرقية بالأدوية المضادة للغدة الدرقية أثناء الحمل، إلا أنها ليست آمنة تماماً للاستخدام أثناء الحمل حيث يزيد الميتيمازول من خطر حدوث تشوهات لحديثي الولادة ويزيد بروبيل تيوراسيل من خطر السمية الكبدية للأم. على العموم يهدف علاج قصور وفرط نشاط الغدة الدرقية إلى الوصول إلى الحالة الدرقية السوية والحفاظ عليها طوال فترة الحمل. من ناحية أخرى لا يستدعي التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي ونقص هرمون الغدة الدرقية المعزول عند الأمهات العلاج حالياً أثناء الحمل ما لم يترتب على ذلك قصور الغدة الدرقية.

Abstract

Thyroid disorders are the most common endocrine disorder during pregnancy after diabetes, as they occur in up to 5% of all pregnancies. In general, thyroid hormones are necessary for fetal brain development in the fetal stage; therefore, thyroid disorders during pregnancy may have significant negative consequences for the mother and fetus such as premature birth, preeclampsia, miscarriage and low birth weight. The project will discuss the impact of thyroid disorders on pregnancy and current evidence on the management of various thyroid conditions during pregnancy and postpartum to improve fetal and neonatal outcomes. Hypothyroidism is usually treated with levothyroxine. Pregnancy increases levothyroxine requirements for most women being treated for hypothyroidism. While hyperthyroidism is often treated with antithyroid medications during pregnancy, it is not completely safe for use during pregnancy as methimazole increases the risk of neonatal malformations and propylturacil increases the risk of maternal hepatotoxicity. In general, the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism aims to achieve and maintain a normal thyroid state throughout pregnancy. On the other hand, autoimmune thyroiditis and isolated thyroid hormone deficiency in mothers do not require treatment during pregnancy unless hypothyroidism is consequential.

1 مقدمة

يبدي الحمل تأثير كبير على وظيفة الغدة الدرقية للأم، وقد تم توضيح هذه الظاهرة منذ قرون من قبل فناني عصر النهضة الذين كثيراً ما رسموا تضخم الغدة الدرقية في صورهم للعذراء والطفل (Madonna and child) (الشكل 1)، ولقد أكدت قدرات الفنانين على الملاحظة من خلال الأبحاث المعاصرة التي وثقت تضخم الغدة الدرقية الخفيف كأحد مكونات الحمل الطبيعي، حيث تعكس الزيادة في الحجم التغيرات الفيزيولوجية التي يسببها الحمل. على العموم تزداد مستويات كل من T3 و T4–الهرمونات الرئيسية التي تفرزها الغدة الدرقية–بنسبة 50% تقريباً بسبب المستويات المرتفعة للغلوبولين الرابط للتيروكسين TBG (thyroxine-binding globulin) الذي يمثل البروتين الناقل الأساسي لهرمونات الدرق. يعمل الهرمون المنبه للغدة الدرقية TSH (thyroid stimulating hormone) على تحفيز الغدة الدرقية لإفراز هذه الهرمونات استجابةً لانخفاض مستويات T3 و T4، وخلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل تكون مستويات TSH في مصل الأم أقل بكثير من مستويات ما قبل الحمل نتيجة للتفاعل المتبادل لموجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية hCG (human chorionic gonadotropin) التي تفرزها المشيمة، مع مستقبل TSH في الغدة الدرقية. تنخفض عيارات الأضداد الذاتية للغدة الدرقية طوال فترة الحمل نتيجة للتثبيط المناعي المتأصل في الحمل، ونتيجة لهذه التغيرات التي تحدث بشكل طبيعي في مستويات هرمون الغدة الدرقية أثناء الحمل يجب تفسير جميع اختبارات وظائف الغدة الدرقية لدى النساء الحوامل بشكل مختلف عن النساء غير الحوامل.

الشكل 1. صورة توضح تجسيد الدراق في جدارية Madonna and child.

حددت الأبحاث الجارية على مدى العقدين الماضيين العديد من العواقب السلبية التي تؤثر على كل من الأم والجنين، والتي تتعلق بشذوذات هرمون الغدة الدرقية والمناعة الذاتية للغدة الدرقية لدى الأمهات؛ وعلى وجه التحديد يعتبر كل من الإجهاض، الولادة المبكرة، الانسمام الحملي، التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة عند الأم وانخفاض معدل الذكاء عند النسل من العواقب الموثقة جيداً لضعف الغدة الدرقية لدى الأم. على الرغم من أن العلاقة بين ضعف الغدة الدرقية والنتائج السلبية للأم والطفل كانت جيدة، إلا أنه لا يتوفر سوى معطيات ثابتة ومحدودة تظهر تأثير التدخل على تحسين النتائج الصحية؛ ونتيجة لذلك بدأت تجارب التدخل المرتقب عند النساء الحوامل المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري، المناعة الذاتية للغدة الدرقية أو كليهما.

بالإضافة لما سبق يعد مرض الغدة الدرقية–بعد الداء السكري–أكثر اضطرابات الغدد الصماء شيوعاً أثناء الحمل، ويتراوح معدل انتشار قصور الغدة الدرقية التلقائي بين 1–2% في المجتمعات ذات النظام الغذائي الغني باليود، ويعد أكثر شيوعاً بين النساء 10 مرات منه عند الرجال؛ يُعرَّف قصور الغدة الدرقية تحت السريري على أنه ارتفاع في مستويات TSH في الدم في ظل وجود مستويات طبيعية لهرمون الدرق، ويؤثر على حوالي 8% من النساء. بشكل مماثل يتراوح انتشار فرط نشاط الغدة الدرقية لدى النساء بين 0.5 و2%، وهو أكثر شيوعاً لديهن بمقدار 10 مرات من الرجال في المجتمعات ذات النظام الغذائي الغني باليود؛ ويُعرَّف فرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري بانخفاض TSH في المصل في ظل وجود مستويات طبيعية لهرمون الغدة الدرقية وفي ظل عدم وجود أمراض نخامية وطائية أو أمراض أخرى غير درقية أو الأدوية التي تثبط إفراز TSH، ويؤثر على حوالي 3% من السكان.

الجدول 1. الأعراض النموذجية المرتبطة بقصور وفرط نشاط الغدة الدرقية.

قصور الغدة الدرقية	فرط نشاط الغدة الدرقية
زيادة الوزن	تضخم الغدة الدرقية
إمساك	تسارع ضربات القلب
إعياء	عدم تحمل الحرارة
تشنج عضلي	زيادة التعرق
ضعف عضلي	زيادة الشهية
عدم تحمل البرودة	فقدان الوزن
جفاف الجلد	أرق
فقدان الشعر	هياج
تغير الصوت	تغير المزاج
	زيادة حركات الأمعاء
	إسهال
	حكة
	عصبية
	رعاش اليدين
	انخفاض تحمل التمارين

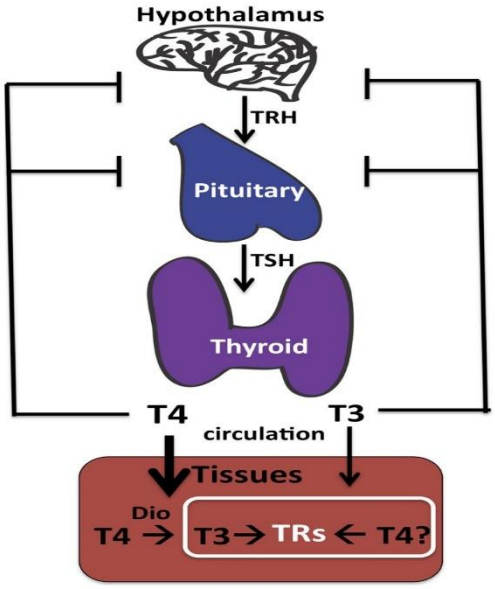
الجدول 2. التوصيات الحالية للفحص المستهدف للنساء المعرضات لخطر كبير لخلل وظيفة الغدة الدرقية.

جمعية الغدد الصماء	الرابطة الأمريكية للغدة الدرقية
تزيد أعمارهن عن 30 عاماً	أن تبلغ أعمارهن 30 عاماً أو أكبر
التاريخ العائلي للإصابة بمرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي أو قصور الغدة الدرقية	تاريخ ضعف و/أو جراحة الغدة الدرقية تاريخ عائلي لمرض الغدة الدرقية
تضخم الغدة الدرقية	تضخم الغدة الدرقية
أضداد الغدة الدرقية (بشكل رئيسي TPO-Ab)	أضداد الغدة الدرقية
أعراض أو علامات قصور الغدة الدرقية	الأعراض أو العلامات التي توحي بقصور الغدة الدرقية
داء السكري من النوع الأول أو اضطرابات المناعة الذاتية الأخرى	الداء السكري من النوع الأول اضطرابات المناعة الذاتية: البهاق، قصور الغدة الكظرية، قصور جارات الدرق، التهاب المعدة الضموري، فقر الدم الخبيث، التصلب الجهازي، الذئبة الحمامية الجهازية، متلازمة شوغرن
التاريخ السابق للإجهاض أو الولادة المبكرة	التاريخ السابق للإجهاض أو الولادة المبكرة
تشعيع الرأس أو الرقبة العلاجي المسبق أو جراحة الغدة الدرقية السابقة	التشعيع السابق للرأس والرقبة
المعاوضة الحالية بالليفوتيروكسين	البدانة المرضية
العيش في منطقة تعاني من عوز اليود	العلاج بالأميودارون العلاج بالليثيوم التعرض الأخير لعوامل التباين الإشعاعي الميودن (في الأسابيع الستة الماضية)

2 فيزيولوجيا الغدة الدرقية في الحمل

تفرز الغدة الدرقية حوالي 94% من هرمونات الغدة الدرقية على شكل تيروكسين أو رباعي يودوتيرونين T4، وتفرز 6% المتبقية على شكل ثلاثي يودوتيرونين T3 (الشكل 2)؛ ويتحول T4 بشكل تحفيزي إلى T3 الأكثر فعالية من الناحية الاستقلابية في الأنسجة المحيطية بواسطة أنزيم deiodinases ويعود جزء من T3 المنتج محيطياً إلى الدورة الدموية، وبسبب هذا التحويل المحيطي تبلغ نسبة T4 إلى T3 في البلازما حوالي 1:4. يرتبط كل من T4 وT3 بالبروتينات الناقلة في

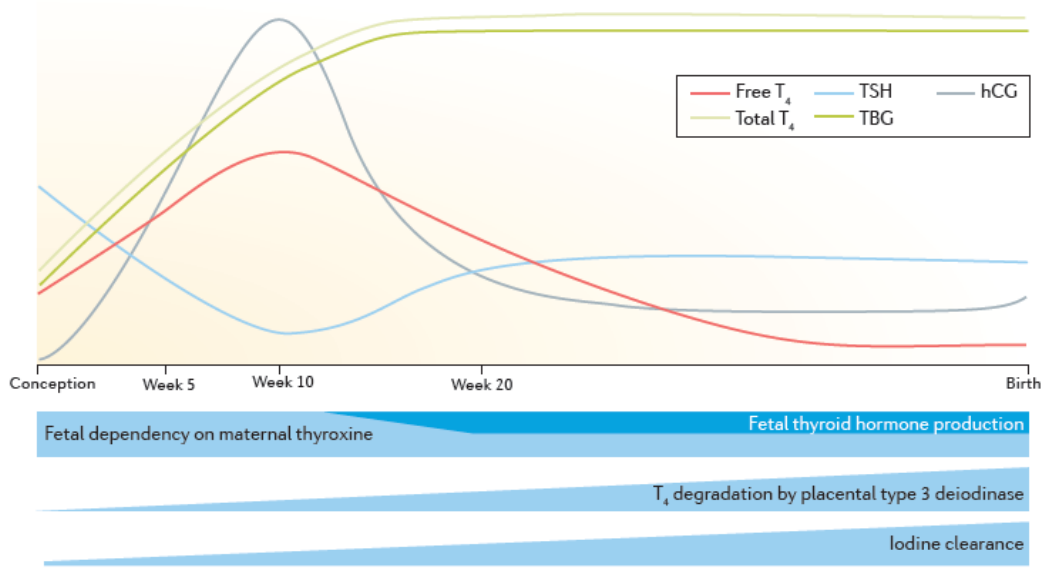
المصل وخاصة TBG، لكن تعد الهرمونات الحرة (T4 وT3 الحرين) الوحيدة المتاحة ليتم نقلها بفعالية إلى الخلايا ولتمارس آثارها.



الشكل 2. اصطناع هرمونات الغدة الدرقية.

تنتج التغييرات في وظيفة الغدة الدرقية التي تحدث أثناء الحمل عن مشاركة من المتطلبات الاستقلابية المتزايدة، زيادة تراكيز TBG في المصل، تحفيز مستقبل TSH عن طريق hCG، زيادة نقل التيروكسين من الأم إلى الجنين وزيادة التخرب داخل المشيمة لـ T4 وT3 (نتيجة التعبير المشيمي عن أنزيم deiodinase 3). يزداد إجمالي تراكيز T4 وT3 بنسبة 50% نتيجة لزيادة مستويات TBG الجائلة بنسبة 50% خلال 6–8 أسابيع من الحمل، وتستقر مستوياتها بعد حوالي 16 أسبوع من الحمل. عادةً ما يكون TSH للأم ضمن الحدود الطبيعية أثناء الحمل لكنه قد ينخفض في الأشهر الثلاثة الأولى بسبب زيادة مستويات hCG والتفاعل التصالبي لهذا الهرمون مع مستقبلات TSH؛ ويعد كلاهما عبارة عن هرمونات بروتين سكرية مع وحدة فرعية α مشتركة وتماثل كبير بين وحداتها الفرعية β، ولذلك لـ hCG فعالية تحفيز ضعيفة للغدة الدرقية. تزداد مستويات hCG بعد الإخصاب وتصل ذروتها في الأسابيع 10–12 من الحمل، مما يؤدي إلى ارتفاع إجمالي تراكيز T4 وT3 في المصل وبالتالي انخفاض مستويات الهرمون المحرر

للتيروتروبين TRH (thyrotropin-releasing hormone) ومستويات TSH نتيجة التلقيم الراجع السلبي.



الشكل 3. التغييرات في فيزيولوجيا الغدة الدرقية أثناء الحمل حيث يوضح الشكل أهم التغييرات التي تحدث في فيزيولوجيا الغدة الدرقية أثناء الحمل. تتطلب الزيادة في TBG، زيادة استهلاك التيروكسين من قبل الجنين وزيادة التعبير المشيمي عن deiodinase 3، تنظيم بالزيادة لإنتاج هرمون الغدة الدرقية للحفاظ على التوافر الكافي للتيروكسين. يتم التوسط إلى حد كبير في هذه التنظيمات من خلال زيادة تحفيز الغدة الدرقية بواسطة hCG، مما يؤدي في النهاية إلى زيادة صافية في تركيز T4 الحر وانخفاض لاحق في تركيز TSH.

يؤدي هذا التفاعل الهرموني لصورة كيميائية حيوية لفرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري. يؤدي الانخفاض في إفراز hCG في وقت لاحق من الحمل إلى تقليل تراكيز T4 و T3 الحرة في المصل وأخيراً تطبيع مستويات TSH. ينخفض فرط نشاط الغدة الدرقية وأعراضه–إن وجدت–مع انخفاض إنتاج hCG، عادةً في الأسابيع 14–18 من الحمل. ينبغي من الناحية المثالية حساب النطاقات المرجعية لـ TSH لكل ثلاثة أشهر بناءً على السكان المحليين في المناطق ذات نظام غذائي يحتوي على كمية كافية من اليود ويجب أن تكون النساء الحوامل المعينات لمثل هذه الحسابات سويات مستوى هرمون الدرق وسالبات من حيث أضداد الغدة الدرقية؛ لكن عندما لا يكون ذلك ممكناً يتمثل البديل المعقول باستخدام نطاقات الإجماع وفقاً للإرشادات المختلفة، ويجدر التأكيد على أن

هذه النطاقات المرجعية للمبادئ التوجيهية مستمدة بشكل أساسي من السكان الغربيين فعلى سبيل المثال ثبت أن قيم TSH عند الصينيين أعلى من هذه القيم المرجعية.

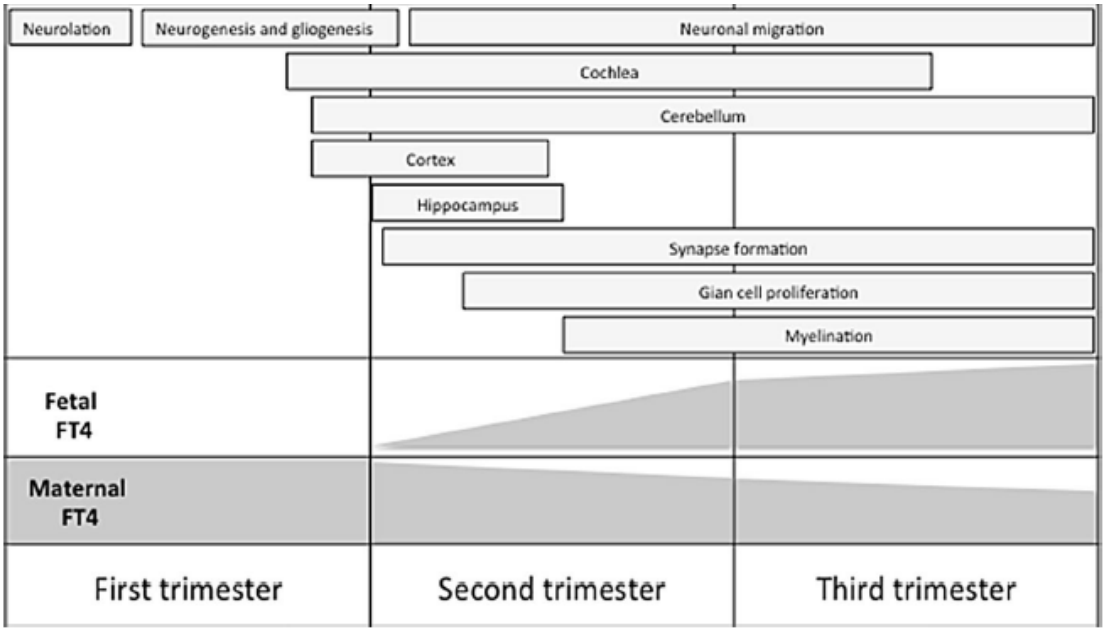
الجدول 3. قيم TSH المرجعية في الحمل.

المجالات المرجعية لـ TSH (ميلي وحدة/ل)			
	الثلث الأول	الثلث الثاني	الثلث الثالث
جمعية الغدد الصماء الأمريكية جمعية الغدة الدرقية الأمريكية	2.5–0.1	3.0–0.2	3.0–0.3
الرابطة الأوروبية للغدة الدرقية	< 2.5	< 3.0	< 3.5

2.1 تطور وظائف الجنين المعتمد على وظيفة الدرق

تعتبر هرمونات الغدة الدرقية ذات أهمية حاسمة في التطور الطبيعي للجنين والجهاز العصبي المركزي للإنسان خلال مرحلة التطور الجنيني، ولقد درس مدى تأثير مستويات هرمون الغدة الدرقية غير الطبيعية أثناء الحمل على نمو الجنين لعقود، وعلى الرغم من أن الغدة الدرقية لدى الجنين يمكن أن تصنع هرمونات الغدة الدرقية في غضون 10–12 أسبوع من الحمل، إلا أنها لا تنتج كميات كبيرة من هرمون الغدة الدرقية من قبل الغدة الدرقية للجنين إلا في منتصف فترة الحمل، وبالتالي قد يكون لعوز هرمون الغدة الدرقية لدى الأمهات خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل آثار ضارة على نمو الجنين ويعتمد ذلك إلى حد كبير على T4 للأم.

وثقت الآثار الضارة لوظيفة الغدة الدرقية غير الطبيعية أثناء الحمل بشكل جيد في حالات النقص الحاد لليود، حيث تكون الوذمة المخاطية من الاضطرابات الروحية والحركية الخطرة. تؤثر هرمونات الغدة الدرقية على نمو الدماغ من خلال التعديلات في التعبير عن مجموعة من الجينات التي تشارك في التنظيم المنسق وفي الوقت المناسب للعديد من عمليات التطور المختلفة مثل تكاثر الخلايا، تكوين الخلايا العصبية، تمايز هجرة الخلايا، التشابك العصبي، تكوين النخاع وكذلك التعديلات في البيئة الكيميائية العصبية في الدماغ.



الشكل 4. تطوير الجهاز العصبي المركزي ووظيفة الغدة الدرقية.

درست النتيجة الوظيفية للخلل الوظيفي للأم خاصة خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل على نمو دماغ الجنين لدى البشر بشكل أساسي من خلال الاختبارات النفسية العصبية للنمو العصبي المتغير للنسل؛ وقد وصفت تغييرات طفيفة في الوظيفة المعرفية، حاصل الذكاء، التأخر في النمو في الطفولة، المشاكل العاطفية، فرط النشاط/عدم الانتباه، ولم يتم الإبلاغ عنها بشكل منفرد. كما ارتبطت زيادة خطر إصابة النسل بالتوحد بنقص هرمون الغدة الدرقية لدى الأمهات، بالإضافة لما سبق تم مؤخراً تقييم التغيرات المورفولوجية في دماغ الأطفال ذوي وظيفة غير طبيعية للغدة الدرقية أثناء الحمل باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي. أفادت بعض الدراسات عن التشكل القشري غير الطبيعي مع حجم أصغر للحصين وتطور غير طبيعي للجسم الثفني على الرغم من عدم وجود ارتباط بين عوز هرمون الغدة الدرقية لدى الأمهات وشكل دماغ النسل في تقرير آخر.

أظهرت البيانات مجتمعة بوضوح أن مستويات T4 المنخفضة لدى الأمهات خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل من المحتمل أن تكون مرتبطة بخطر حدوث نتائج جنينية سلبية. يعد التشخيص

المبكر والتدبير الصحيح للضعف الجنسي أثناء الحمل ضرورياً لتجنب المضاعفات السلبية للأم والجنين.

2.2 اليود والحمل

يعتبر اليود مكوناً رئيسياً لهرمونات الغدة الدرقية وتزداد متطلباته أثناء الحمل، ويرتبط نقص اليود بخلل وظيفة الغدة الدرقية وبالتالي ضعف نمو الجنين، لذلك من المقبول في الوقت الحاضر أن يكون للعوز الحاد لليود لدى الأمهات آثار سلبية على الأم كقصور وتضخم الغدة الدرقية؛ وعلى الجنين كالإجهاض وولادة جنين ميت؛ أما لحديثي الولادة فتتضمن الوفاة؛ وبالنسبة للطفل كضعف النمو العصبي، تعثر النمو والقماءة. يوصى بتناول مكملات اليود كعلاج لقصور الغدة الدرقية لدى الأمهات عند المصابين بعوز حاد لليود، وتتوافر أدلة جيدة على أنه يحسن النتائج السريرية كمعدلات القماءة والوفيات عند الرضع.

أثير مؤخراً بعض المخاوف بشأن كفاية وارد اليود للنساء في سن الإنجاب والحوامل في المملكة المتحدة والدول المتقدمة الأخرى؛ وقد لوحظ أن بعض هذه المناطق التي كان يعتقد من قبل أنها ذات نظام غذائي مليء باليود تكون معتدلة إلى متوسطة عوز اليود. علاوة على ذلك أظهرت الأدلة الجديدة الناشئة من دراسة AVON الطولية الكبيرة في المملكة المتحدة أن العوز الخفيف إلى المعتدل لليود عند الأمهات كان مرتبطاً بانخفاض الإدراك لدى نسلهم في سن 8 و9 سنوات بطريقة خطية، مما يؤكد نتائج دراسة أصغر في أستراليا؛ بالتالي قد يفسر هذا الارتباط العلاقة الموصوفة سابقاً بين تناول الأسماك (خاصة الزيتية) بشكل أعلى أثناء الحمل وتحسين الإدراك لدى النسل، وفي الواقع يبدو أن لتناول الأسماك نتائج مفيدة على الأمهات في بعض الحالات مثل ارتفاع ضغط الدم الحملي، وكذلك تقليل المناعة الذاتية للغدة الدرقية في فترة ما قبل الولادة وبعدها. على الرغم من أن هذا التأثير الإيجابي يُعزى إلى محتوى الأحماض الدسمة أوميغا 3 للأسماك

الزيتية، إلا أنه من الممكن أن يكون المحتوى العالي لليود في الأسماك الزيتية سبب التأثيرات المفيدة على فيزيولوجيا ووظائف الغدة الدرقية. على أية حال لا تزال مكملات اليود للنساء الحوامل من مناطق العوز الخفيف إلى المعتدل لليود محل نقاش. على الرغم من أن الأدلة كانت مشجعة فيما يتعلق بالمكملات في العديد من الدراسات إلا أنه لم يكن لجميع الدراسات منهجية صارمة، حيث اقترحت هذه الدراسات أن لمكملات اليود في المجموعات السكانية التي تعاني من عوز بدرجة معتدلة إلى متوسطة بعض الآثار المفيدة على تيروجلوبولين مصل الأم والوليد وحجم الغدة الدرقية (أي زيادة أقل)، إلا أن البيانات المتعلقة بوظيفة الغدة الدرقية غير متسقة والأدلة الدامغة على الآثار طويلة الأمد مثل نتائج الحمل والنمو العصبي في مرحلة الطفولة والنمو مفقودة.

بشكل مماثل لم تفحص أي دراسات طويلة المدى تأثير مكملات اليود أثناء الرضاعة على نمو الطفل، لكن حددت تجربة معشاة ذات شواهد في منطقة جبلية تعاني من عوز اليود بدرجة معتدلة إلى شديدة في المغرب أن تناول جرعة واحدة 400 ملغ من الزيت الدعم باليود للأم بدلاً من 100 ملغ مباشرة إلى الرضيع كانت أكثر فعالية من حيث تقليل وتيرة قصور الغدة الدرقية عند الرضع. كذلك يجب من ناحية أخرى تجنب الإفراط بمكملات اليود؛ حيث تشير بعض الأدلة أن الإفراط في معاوضة اليود قد يزيد من خطر الإصابة بقصور الغدة الدرقية تحت السريري، عوز التيروكسين المعزول وقصور الغدة الدرقية المناعي الذاتي. علاوة على ذلك يجب تجنب مكملات عشب البحر بسبب محتواها المتغير وأحياناً المفرط من اليود.

تتقارب المبادئ التوجيهية المختلفة بشأن الحاجة إلى المكملات الفموية لليود بمقدار 150 ميكروغرام يومياً أثناء الحمل والرضاعة، ومن المهم ملاحظة أن هذه الإرشادات استندت إلى تركيز اليود في البول الذي يعتبر تقييم سكاني لحالة اليود، ولكنه ليس مفيداً كأداة لتقييم حالة اليود للفرد.

2.3 فيزيولوجيا الدرق خلال المرحلة الجنينية

تعد هرمونات الغدة الدرقية ضرورية لنمو دماغ الجنين في المرحلة الجنينية المبكرة، لذلك قد يكون لضعف الغدة الدرقية أثناء الحمل آثار جانبية كبيرة على الأم والجنين، وذلك لأن الجنين يعتمد على هرمونات الغدة الدرقية للأم خلال الفترة الحاسمة لنمو الدماغ. تبدأ الغدة الدرقية للجنين بإنتاج كل من T4 وT3 منذ حوالي 10 أسابيع من الحمل، لكن لغاية 20 أسبوعاً من الحمل، لا تكون الغدة الدرقية للجنين نشطة تماماً وبالتالي يعتمد الجنين بشكل كبير على إمدادات التيروكسين من الأم. تصل تراكيز T4 وT4 الحر إلى مستويات البالغين في حوالي الأسبوع 36 من الحمل، لكن دائماً ما تكون مستويات T3 وfT3 أقل من تراكيز البالغين.

الجدول 4. الآثار الجانبية على الجنين والأم المصاحبة لاختلال وظائف الغدة الدرقية.

	قصور الغدة الدرقية الصريح	**قصور الغدة الدرقية تحت السريري**	**عوز التيروكسين المعزول**	**فرط نشاط الغدة الدرقية الصريح**
الآثار على الجنين	الولادة المبكرة	خداج	انخفاض الوزن عند الولادة	الولادة المبكرة
	انخفاض الوزن عند الولادة	موت الجنين	خلل عصبي نفسي	تقييد النمو داخل الرحم
	إجهاض	خلل عصبي نفسي		انسمام الدرقي الجنيني
				شذوذات خلقية
				موت الجنين
الآثار على الأم	فقر دم	سكري حملي	انفصال المشيمة	انسمام حملي
	انفصال المشيمة	انسمام حملي	نمط استقلابي ظاهري ضار	ارتفاع ضغط الدم الحملي
	نزف بعد الولادة	التمزق المبكر للأغشية		فشل القلب
	ارتفاع ضغط الدم الحملي			عاصفة درقية

3 قصور الغدة الدرقية

يُعرَّف قصور الغدة الدرقية الأمومي الأولي على أنه وجود تركيز مرتفع لـ TSH أثناء الحمل بغياب استثناءات نادرة مثل ورم الغدة النخامية المفرز لـ TSH، مقاومة هرمون الغدة الدرقية وعدد قليل من حالات قصور الغدة الدرقية المركزي مع TSH غير فعال بيولوجياً.

3.1 قصور الغدة الدرقية الصريح

يُعرَّف قصور الغدة الدرقية الصريح على أنه مستوى مرتفع من TSH في الدم (أعلى من النطاق المحدد لثلث الحمل) مع مستويات أقل من النطاق المرجعي لـ T4 الحر، وتعتبر جمعية الغدة الدرقية الأمريكية ATA (American Thyroid Association) المجتمع الوحيد الذي أدرج في التعريف مستوى TSH البالغ 10 ميلي وحدة/لتر أو أكثر، بغض النظر عن مستوى T4 الحر. تؤثر هذه الحالة على 0.3–0.5% من حالات الحمل، لكنها غالباً ما تكون موجودة مسبقاً على الرغم من أنها قد تحدث أحياناً أثناء الحمل. يعد التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي المزمن (داء هاشيموتو) السبب الصريح الأكثر شيوعاً، كما يمكن أن ينتج أيضاً عن جراحة سابقة أو علاج سابق باليود المشع لفرط نشاط الغدة الدرقية أو تضخم الغدة الدرقية أو سرطان الغدة الدرقية.

أظهرت دراسات مختلفة حدوث زيادة في مضاعفات الولادة عند النساء الحوامل المصابات بقصور الغدة الدرقية غير المعالج؛ وتشمل هذه المضاعفات الولادة المبكرة، انخفاض الوزن عند الولادة (يتعلق في الغالب بالولادة المبكرة)، وفيات في الفترة المحيطة بالولادة، ارتفاع ضغط الدم الناجم عن الحمل، الانسمام الحملي، انفصال المشيمة، فقر الدم ونزف ما بعد الولادة، كما يرتبط قصور الغدة الدرقية بآثار ضارة على نسبة الذكاء IQ (intelligence quotient) والتطور النفسي العصبي. يجب بعد تشخيص قصور الغدة الدرقية الصريح البدء بالمعاوضة بليفوتيروكسين بهدف إيصال مستوى TSH إلى النطاق المرجعي النوعي لثلث الحمل، وستحتاج غالبية النساء الحوامل المصابات

بقصور الغدة الدرقية الموجود مسبقاً إلى زيادة جرعة ليفوتيروكسين بنسبة 25–50% وغالباً ما يكون ذلك في غضون أربعة إلى ثمانية أسابيع من الحمل وتميل زيادة الجرعة إلى الثبات بحلول الأسبوع السادس عشر من الحمل. يجب أن تتم هذه الزيادة في الجرعة فوراً عند تأكيد غياب الدورة أو نتيجة إيجابية لاختبار الحمل، وتتمثل إحدى طرق القيام بذلك بزيادة الجرعات 7 من ليفوتيروكسين في الأسبوع إلى 9 جرعات، وعادة ما تستقر متطلبات الليفوتيروكسين خلال الأسبوع 16 إلى 20 من الحمل ولغاية الولادة.

3.2 قصور الغدة الدرقية تحت السريري

يُعرَّف قصور الغدة الدرقية تحت السريري على أنه مستوى TSH مرتفع (2.5–10.0 ميلي وحدة/لتر) مع مستويات طبيعية من التيروكسين الحر، ويمكن أن يؤثر على 0.25–2.5% من جميع حالات الحمل، وإن كان الانتشار في بعض الدراسات أعلى على الأرجح مما يعكس الاختلافات في التعريفات المستخدمة والمجموعات السكانية المدروسة. يرتبط قصور الغدة الدرقية تحت السريري أثناء الحمل بزيادة كبيرة في خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم والانسمام الحملي، انفصال المشيمة، تمزق الأغشية المبكر، الفقدان المبكر للحمل، وفاة الأطفال حديثي الولادة والسكري الحملي. لقد تم تأكيد خطر الإجهاض في الدراسات المستقبلية عند السكان ذوي نظام غذائي غني باليود ويبدو أن الخطر ينطبق مع زيادة TSH أعلى من النطاق الطبيعي. كذلك تم الإبلاغ عن عجز في النمو العصبي في النسل في بعض الدراسات، لكن الدليل على ذلك غير متسق. تم في الدراسة التدخلية الوحيدة التي أجراها Lazarus وزملاؤه تقسيم النساء الحوامل إلى مجموعة فحص ومجموعة مراقبة، وحللت عينات الدم على الفور من أجل اختبارات وظائف الغدة الدرقية TFTs (thyroid function tests) وعولج قصور الغدة الدرقية تحت السريري باستخدام ليفوتيروكسين؛ وقد تم تحليل TFTs الخاصة بهم بعد نهاية الحمل. لم يلاحظ أي فرق بين

المجموعتين عندما تم تقييم أطفالهم من الناحية العصبية والنفسية في سن ثلاث سنوات، على أية حال يمكن انتقاد هذه الدراسة لحقيقة أن إضافة التيروكسين حدثت في مرحلة متأخرة نسبياً من الحمل (بمتوسط 13 أسبوع) ويجب على المرء أن يدرك أن عدم وجود تأثير في سن الثالثة لا يترجم بالضرورة إلى عدم وجود تأثير في مرحلة لاحقة من الحياة. بالمثل ظهر في تجربة مضبوطة عشوائية كبيرة متعددة المراكز مزدوجة التعمية لاستخدام ليفوتيروكسين لقصور الغدة الدرقية تحت السريري أثناء الحمل (عند متوسط عمر الحمل 17 أسبوع) عدم وجود اختلاف في قياسات حاصل الذكاء في النسل في سن 3 أو 5 سنوات. هناك أيضاً ندرة في الدراسات التي تبحث في تأثير قصور الغدة الدرقية تحت السريري على الأطفال دون سن الثالثة.

أوصت ATA أن النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري واللواتي لديهن عيارات مرتفعة من TPOAb (thyroid peroxidase antibody) يجب أن يعالجن باستخدام ليفوتيروكسين بناءً على دراسة واحدة؛ لكن علقت أن هناك بيانات محدودة إما للتوصية أو تثبيط العلاج بالليفوتيروكسين للنساء سلبيات TPOAb المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري.

توصي جمعية الغدة الدرقية الأوروبية ETA (European Thyroid Association) وجمعية الغدد الصماء بالمعاوضة بالليفوتيروكسين لجميع النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري بغض النظر عن حالة TPOAb، حيث يعتقدون أن مزايا العلاج تفوق بكثير العيوب المحتملة. في الواقع تمثل الإجماع العام بين أخصائيي الغدد الصماء بعلاج جميع هؤلاء النساء باستخدام ليفوتيروكسين لتحقيق مستوى TSH ضمن النطاق المحدد وفقاً لثلث الحمل.

يوصى بالنسبة لكل من قصور الغدة الدرقية الصريح وتحت السريري بإجراء TFTs بانتظام خاصة في النصف الأول من الحمل، وفي كل مرة يحدث تغيير في العلاج، وعادة لا يكون هناك حاجة إلى المراقبة الإضافية للجنين بالنسبة للأمهات المصابات بقصور الغدة الدرقية المضبوط جيداً.

من الشائع بعد الولادة تقليل جرعة ليفوتيروكسين إلى مستويات ما قبل الحمل فوراً بعد الولادة على الرغم من أن بعض الباحثين يدعون إلى ضرورة خفض الجرعة إلى مستويات ما قبل الحمل بعد أسبوعين من الولادة وإتباع ذلك بتكرار TFTs.

3.3 عوز التيروكسين المعزول

يشير عوز التيروكسين المعزول IH (Isolated maternal hypothyroxinemia) إلى انخفاض مستوى T4 الحر في المصل الذي يكون أقل من 10% في ظل قيم TSH الطبيعية (<2.5 ميلي وحدة/ل)، و TPOAb السالب. في البداية كان يعتبر عوز التيروكسين حالة من حالات نقص اليود الخفيف، ولكن يحدث أيضاً في المناطق التي تبدي كفاية من اليود ولا يميل إلى الزيادة بعد تناول مكملات اليود، بالتالي ليس فقط عوز اليود ولكن من المحتمل أن تشارك الآليات المرضية الأخرى في حدوث عوز التيروكسين. تشمل عوامل الخطر المحتملة تعديل ألفة TBG لـ T4، زيادة فعالية أنزيم D3 في المشيمة، والعوامل المشيمية المولدة للأوعية التي ترتبط بوظيفة الغدة الدرقية للأم وتحفيز T4 الحر المتواسط بـ hCG. علاوة على ذلك أبلغ أن التواجد المتزامن للمناعة الذاتية للغدة الدرقية يضعف استجابة الغدة الدرقية لـ hCG، في حين كانت استجابة الغدة الدرقية لـ hCG في النساء المصابات بعوز التيروكسين دون المناعة الذاتية للغدة الدرقية مماثلة للاستجابة الملاحظة عند النساء سويات الغدة الدرقية مما يشير أن حالة عوز التيروكسين لم تكن بسبب نقص توافر هرمون الغدة الدرقية.

قد تمثل زيادة الوزن أيضاً عامل خطر إضافي لنقص هرمون الغدة الدرقية أثناء الحمل، حيث للنساء اللائي يعانين من زيادة الوزن مخاطر أعلى بمقدار ثلاثة إلى ستة أضعاف للإصابة بعوز التيروكسين، كما أظهرت دراسات إضافية أن T4 الحر يرتبط سلبياً بوزن الجسم أثناء الحمل، من غير الواضح كيف يمكن ربط زيادة الوزن بعوز هرمون الغدة الدرقية أثناء الحمل. تتمثل إحدى

الفرضيات بأن البدانة تحفز فعالية deiodinase المحيطي مما يؤدي إلى زيادة التحول إلى T3 الحر من T4 كعملية تكيف لزيادة إنفاق الطاقة. في حين أنه تم إثبات نتائج الحمل السلبية بوضوح عند النساء الحوامل المصابات بقصور الغدة الدرقية، فإن البيانات المتعلقة بعواقب IH على وحدة الأم–الجنين ليست واضحة وغير متسقة، حيث أبلغ بعض الباحثين عن زيادة خطر حدوث مجيء مقعدي breech presentation عند الولادة ولكن ليس في تقارير أخرى.

قد يترافق عوز التيروكسين مع خطر زيادة مؤشر كتلة الجسم BMI (body mass index) للأم، وقابلية للإصابة بسكري الحمل والعملقة على الرغم من أن الأخير قد يكون مرتبطاً بمؤشر كتلة الجسم الأعلى وسكري الحمل. لم يبلغ عن أي فائدة في منع تأخر التطور العصبي النفسي عن طريق علاج النساء الحوامل المصابات بـ IH، كما لم توصي إرشادات ATA العلاج بـ T4 لعوز تيروكسين الدم الحملي، في حين تترك إرشادات جمعية الغدد الصماء الأمر لتقدير الطبيب. على أية حال تم النظر في العلاج بـ T4 في عوز التيروكسين المعزول الذي يتم اكتشافه في الثلث الأول من الحمل (ولكن ليس في الثلث الثاني والثالث من الحمل) من قبل جمعية الغدة الدرقية الأوروبية. تم الإبلاغ عن انتشار عوز التيروكسين خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل بنسبة 2–8.7%، على الرغم من وجود اختلافات كبيرة بين الدراسات الحديثة. من المحتمل أن تكون معايير التشخيص الحيوية السريرية المستخدمة السبب الرئيسي لهذه التناقضات. بالإضافة لما سبق يوجد متغير محير آخر يتمثل بحالة اليود لمختلف المجموعات السكانية التي تمت دراستها، إلى جانب عدم وجود قيم القطع cutoff الموصى بها للتشخيص بسبب الاختلافات المهمة بين المقايسات المتاحة لـ T4 الحر. حددت النطاقات المرجعية التي قدمتها الشركات المصنعة باستخدام الأمصال من النساء غير الحوامل، أما بالنسبة للنساء الحوامل ترتبط النتائج التي تم الحصول عليها من خلال المقايسات الآلية غير المنفصلة لـ T4 الحر بشكل سيئ مع تلك التي تم الحصول

عليها بالطريقة المرجعية، حيث تم عزل T4 الحر عن طريق الترشيح الفائق أو التحال المتوازن قبل التحليل.

لذلك يلزم إجراء دراسات إضافية لتوحيد هذه المتغيرات، نظراً لأن البيانات المتاحة لا تشير إلى أن عوز التيروكسين في الدم قد يكون ظاهرة مختبرية بسبب الدقة المحدودة لمقايسات T4 الحر أثناء الحمل.

3.4 علاج قصور الغدة الدرقية أثناء الحمل

يعتبر ليفوتيروكسين العلاج المختار لقصور الغدة الدرقية بهدف تطبيع تراكيز TSH في الدم باستخدام القيم المرجعية الخاصة بفترة الحمل. يجب في فترة الحمل أن يبدأ العلاج بجرعة قريبة من الجرعة النهائية المقدرة قدر الإمكان لتقليل زمن الإصابة بقصور الغدة الدرقية، وكما أسلفنا يزيد الحمل من متطلبات الليفوتيروكسين لغالبية النساء اللواتي تم تشخيصهن ومعالجتهن من قصور الغدة الدرقية قبل الحمل. يجب أن يكون لدى النساء المصابات المعالجات بليفوتيروكسين مستويات TSH قبل حملية أقل من 2.5 ميلي وحدة/لتر لتقليل احتمالية الإصابة بقصور الغدة الدرقية أثناء الحمل، لكن حتى مع التدبير الكافي لقصور الغدة الدرقية قبل الحمل كان لدى ما يصل إلى 27% من النساء تراكيز مرتفعة من TSH في بداية الحمل. لذلك تشمل التوصية الحالية أن يادة جرعة ليفوتيروكسين بنسبة 25–30% عند انقطاع الدورة الشهرية. من المثير للاهتمام أن 50 و17% من النساء اللواتي لديهن مستويات TSH قبل الحمل من 1.21–2.40 و0.1–1.2 ميلي وحدة/لتر على التوالي، احتجن إلى زيادة جرعة ليفوتيروكسين أثناء الحمل. يشير هذا إلى أن التحكم الأكثر إحكاماً في قصور الغدة الدرقية قبل الحمل قد يقلل من خطر ارتفاع مستويات TSH أثناء الحمل.

تم في إحدى التجارب اختيار النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية (بغض النظر عن السبب ولكن مع مستويات TSH أقل من 5.0 ميلي وحدة دولية/لتر) بشكل عشوائي لتلقي اثنين أو ثلاثة مضغوطات ليفوتيروكسين إضافية في الأسبوع بمجرد تأكيد الحمل مما يؤدي إلى زيادة 29–43% في أدويتهم. حافظت 58–78% من النساء على إفراز سوي للغدة الدرقية طوال فترة الحمل بموجب هذه الإستراتيجية. كانت اللواتي احتجن إلى تخفيضات في الجرعات في كثير من الأحيان منعدمات الغدة الدرقية، وكان لديهن جرعات عالية من الليفوتيروكسين قبل الحمل (على الأقل 100 ملغ/يوم) أو TSH قبل الحمل أقل من 1.5 ميلي وحدة/لتر؛ ولم تكن معظم النساء بحاجة إلى زيادة جرعة ليفوتيروكسين إضافية في ظل إستراتيجية العلاج هذه.

تؤثر مسببات مرض الغدة الدرقية أيضاً على الحاجة إلى تعديلات جرعة ليفوتيروكسين أثناء الحمل، حيث احتاجت النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية بعد الاستئصال أو الجراحة إلى زيادة في الجرعة أعلى من المصابات بقصور الغدة الدرقية الأولي أو سرطان الغدة الدرقية، بغض النظر عن التدبير الرئيسي الجيد لقصور الغدة الدرقية. في دراسة أخرى حيث تم تشخيص النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري، الصريح وما بعد الاستئصال ومعالجتهن بشكل كاف قبل الحمل، تطلبت النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري الزيادة الأعلى في جرعة الليفوتيروكسين. تشير هذه الدراسات إلى أنه يمكن استخدام نهج فردي يعتمد على تراكيز TSH الأساسية ومسببات قصور الغدة الدرقية عند تقديم المشورة للنساء المعالجات باستخدام ليفوتيروكسين اللواتي يخططن للحمل، حيث يمكن أن تقلل مستويات TSH الأساسية من مخاطر ارتفاع هرمون TSH في بداية الحمل، لكن لا توجد دراسات مستقبلية كبيرة تقيم فعالية هذه الاستراتيجية. نظراً لأن النساء الحوامل معرضات لخطر متزايد لارتفاع هرمون TSH يجب أن تبدأ اختبارات وظيفة الغدة الدرقية في وقت مبكر من الحمل، وتستمر كل 4 أسابيع حتى منتصف

الحمل ومرة واحدة على الأقل بين الأسابيع 26 و32 من الحمل بين الخاضعات لعلاج بالليفوتيروكسين لضمان سوية الدرق طوال فترة الحمل. كشفت مراقبة اختبارات وظائف الغدة الدرقية كل 4 أسابيع أثناء الحمل عن أكثر من 90% من القيم غير الطبيعية في دراسة واحدة. بالمثل تؤثر مسببات وشدة قصور الغدة الدرقية التي يتم تشخيصها أثناء الحمل على جرعة ليفوتيروكسين اللازمة لتحقيق الحالة السوية للغدة الدرقية والحفاظ عليها. يتطلب قصور الغدة الدرقية الصريح المشخص حديثاً أثناء الحمل ضعف جرعة ليفوتيروكسين تقريباً مقارنة مع المصابين بمرض تحت سريري. بالنسبة للنساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري أثناء الحمل تتطلب اللواتي لديهن مستويات TSH بدئية تصل إلى 4.2 ميلي وحدة دولية/لتر جرعات أقل من ليفوتيروكسين (1 ملغ/كغ/يوم) من اللواتي لديهن TSH بدئي 4.2–10 ميلي وحدة دولية/لتر (1.42 ملغ/كغ/يوم) للوصول للحالة السوية للغدة الدرقية. عند علاج النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري بجرعات ثابتة من الليفوتيروكسين بناءً على مستويات TSH البدئية وصلت 79، 82 و90% من النساء اللائي لديهن TSH بدئي 2.5–5.0 ميلي وحدة دولية/لتر، 5.0–8.0 ميلي وحدة دولية/لتر وأعلى من 8.0 ميلي وحدة دولية/لتر على التوالي إلى الحالة السوية للغدة الدرقية بجرعات ليفوتيروكسين 50، 75 و100 ملغ/يوم. يبدو أن جرعة البدء القائمة على الوزن أو جرعة البدء الثابتة بناءً على شدة قصور الغدة الدرقية المشخص حديثاً التي تحددها تركيز TSH البدئي مناسبة للوصول إلى الحالة السوية للغدة الدرقية.

3.4.1 فعالية العلاج بالليفوتيروكسين

لا توجد تجارب عشوائية محتمَلة مضبوطة ذات شواهد لدراسة فعالية العلاج بالليفوتيروكسين لمنع النتائج الضارة بين النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية الصريح، ولكن نظراً لأن الارتباط بين قصور الغدة الدرقية الصريح والنتائج السلبية مثبت جيداً، فإن مثل هذه التجربة ستكون غير

أخلاقية. على أية حال تبين في مراجعة منهجية أن علاج قصور الغدة الدرقية السريري يقلل من خطر الإجهاض والولادة المبكرة.

لا يتوفر حالياً أدلة كافية لإظهار الفوائد الواضحة لعلاج قصور الغدة الدرقية تحت السريري، لكن في إحدى التجارب العشوائية للنساء لإيجاد حالة أو فحص شامل لأمراض الغدة الدرقية أثناء الحمل، كان لدى 91.2% من جميع النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية غير المشخص وغير المعالج نتيجة سلبية واحدة على الأقل، في حين كان المعدل 35% بين مشخصات الإصابة بقصور الغدة الدرقية والمعالجات منه. في تجربة عشوائية كان لدى أطفال النساء اللواتي يعانين من قصور الغدة الدرقية غير المعالج حاصل ذكاء مماثل للقيم التي تم الحصول عليها بالنسبة للنساء المعالجات بالليفوتيروكسين. ظهر بين النساء اللواتي يخضعن للمساعدة على الإنجاب أن العلاج بليفوتيروكسين لقصور الغدة الدرقية تحت السريري يقلل من حالات الإجهاض في بعض الدراسات وليس كلها.

3.4.2 محاذير العلاج بالليفوتيروكسين أثناء الحمل

يتم امتصاص حوالي 62–82% فقط من جميع الليفوتيروكسين المتناول، مع التناول المتزامن للطعام، الكافيين ومكملات الحديد والكالسيوم مما يقلل الامتصاص بشكل أكبر؛ لذلك يجب تناول ليفوتيروكسين في الصباح قبل 60 دقيقة على الأقل من تناول الطعام. بالإضافة إلى ذلك يجب أن تكون هناك فجوة من 4 إلى 6 ساعات بين تناول الليفوتيروكسين وإعطاء الأدوية الأخرى التي تقلل من امتصاصه؛ ويتضمن ذلك المكملات الغذائية الشائعة مثل الحديد والكالسيوم في فيتامينات ما قبل الولادة التي يتم إعطاؤها بشكل روتيني لجميع النساء الحوامل تقريباً. بالإضافة إلى ذلك تقلل العديد من الحالات المزمنة كالداء الزلاقي، عدم تحمل اللاكتوز والتهاب المعدة الضموري امتصاص الليفوتيروكسين إذا لم يتم علاجها. يجب تقييم الامتثال للأدوية وكذلك حالات الجهاز

الهضمي والتداخل الدوائي لدى النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية المستمر اللواتي يتطلبن جرعات أعلى من المعتاد من ليفوتيروكسين.

لا يمكن التبديل بين مستحضرات ليفوتيروكسين المختلفة فقد يكون هناك فرق أكثر من 12.5% في جرعاته بين المنتجات. نظراً لأن لليفوتيروكسين نطاق علاجي ضيق، فقد تكون هذه الاختلافات ذات مغزى سريرياً وتؤدي إلى انحرافات عن الحالة السوية للغدة الدرقية عند التبديل من منتج إلى آخر. في الواقع في دراسة استقصائية للأطباء الذين يعالجون المرضى بالليفوتيروكسين كانت معظم التقارير عن التغيرات في وظائف الغدة الدرقية بعد التبديل بين منتجات ليفوتيروكسين غالباً ما تحدث عن طريق الصيدلية دون علم الطبيب، لذلك من أجل العلاج الأمثل يُنصح المرضى غالباً بالبقاء على نفس العلامة التجارية لليفوتيروكسين ويحذرون من أن الصيدليات قد تغير العلامات التجارية دون استشارة. على أية حال يجب عندما يتم تبديل المنتجات إجراء اختبارات وظائف الغدة الدرقية لضمان سوية الدرق، حيث قد يكون البقاء تحت نفس العلامة التجارية لليفوتيروكسين أمراً بالغ الأهمية بشكل خاص أثناء الحمل حيث تكون الآثار الضارة لقصور الغدة الدرقية راسخة.

3.4.3 علاج قصور الغدة الدرقية خلال فترة ما بعد الولادة

يمكن لمعظم النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تقليل جرعاتهن من ليفوتيروكسين بعد الولادة، مع تقييم مستويات هرمون TSH بعد 6 أسابيع من خفض الجرعة لضمان سوية الغدة الدرقية. تكون النساء إيجابيات أضداد الغدة الدرقية أكثر عرضة لخطر تفاقم ضعف الغدة الدرقية المناعي الذاتي بعد الولادة، وتبقى أكثر من 50% من النساء المصابات بداء هاشيموتو بحاجة إلى جرعات متزايدة من ليفوتيروكسين في فترة ما بعد الولادة. قد لا تحتاج النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري أثناء الحمل إلى العلاج بليفوتيروكسين خلال فترة ما بعد الولادة ما لم يستتبع

ذلك بالتهاب الغدة الدرقية بعد الولادة أو تخطط المرأة للحمل مرة أخرى قريباً؛ على العموم تكون هؤلاء النساء معرضات لخطر كبير لضعف الغدة الدرقية في حالات الحمل اللاحقة ويتطلبن استشارة وتدبير كافي قبل الحمل، كما أنهن أكثر عرضة للإصابة بمرض الغدة الدرقية الدائم في وقت لاحق من حياتهم.

4 فرط نشاط الغدة الدرقية

يحدث فرط نشاط الغدة الدرقية عند 0.1–1.0% من جميع حالات الحمل ويتم تشخيصه عندما تكون تراكيز TSH منخفضة أو مثبطة جنباً إلى جنب مع ارتفاع T4 أو T3 الحرين (في حالة الاضطرابات صريح) أو مع مستويات طبيعية لهرمون الغدة الدرقية (في المرض تحت السريري). يعتبر داء غريفز الذي يعرف بأنه حالة من أمراض المناعة الذاتية تتميز بتحفيز الغدة الدرقية بواسطة أضداد مستقبلات TSH التي يرمز لها بـ TRAbs (TSH receptor antibodies)، السبب الأكثر شيوعاً لفرط نشاط الغدة الدرقية بين النساء في سن الإنجاب؛ وتشمل الأسباب الأخرى الإصابة بالدراق السام متعدد العقيدات، الورم الحميد السام، التهاب الغدة الدرقية أو السلعة المبيضية. تحدث حالة أكثر شيوعاً تسمى بفرط نشاط الغدة الدرقية الحملي (العابر) عندما يصل إلى 1–3% من جميع حالات الحمل وربما يرجع ذلك إلى التحفيز الفيزيولوجي للغدة الدرقية عن طريق المستويات المرتفعة لـ hCG في بداية الحمل. تجدر الإشارة إلى أن حوالي 50% من النساء المصابات بفرط الإقياء الحملي (غثيان وإقياء شديدين في بداية الحمل) يعانين من فرط نشاط الغدة الدرقية العابر.

يرتبط فرط نشاط الغدة الدرقية بزيادة مخاطر حدوث مضاعفات الحمل كالإجهاض، انسمام الحمل، انخفاض الوزن عند الولادة أو تقييد نمو الجنين واختلال القلب لدى الأم، بالإضافة لزيادة خطر ضعف السيطرة على فرط نشاط الغدة الدرقية. على أية حال بدت مخاطر بعض نتائج حديثي

الولادة أعلى حتى عند المصابين بفرط نشاط الغدة الدرقية المعالج، ويشير هذا إما إلى عدم كفاية تدبير فرط نشاط الغدة الدرقية أو بعض التأثيرات الذاتية لفرط نشاط الغدة الدرقية الذي يزيد من مخاطر الإضرار بصحة الأطفال حديثي الولادة حتى بوجود العلاج المناسب. في التحاليل الأخيرة لمجموعة كبيرة في الولايات المتحدة زاد فرط نشاط الغدة الدرقية المشخص (بدون بيانات عن العلاج) خطر الإصابة بالانسمام الحملي، الولادة المبكرة، تحريض المخاض، القبول في وحدة العناية المركزة للأمهات والمواليد، أمراض الجهاز التنفسي لحديثي الولادة، الإنتان، اعتلال عضلة القلب، اعتلال الشبكية الخداجي ومرض الغدة الدرقية الوليدي؛ إلا أن فرط نشاط الغدة الدرقية الحملي لم يرتبط بنتائج سلبية على الحمل.

4.1 داء غريفز

يعتبر داء غريفز (فرط نشاط الغدة الدرقية المناعي الذاتي) السبب الأكثر شيوعاً (85% من الحالات) لفرط نشاط الغدة الدرقية، وعادة ما يتفاقم المرض خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل ويتحسن بعد ذلك، كما يتكرر بعد الولادة. يتبع هذا نفس النمط المتبع في حالات المناعة الذاتية الأخرى أثناء الحمل والنفاس، لذلك غالباً ما يتم تقليل جرعة مركبات التيوأميد بعد الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.

يتم دعم التمييز بين داء غريفز والانسمام الدرقي الحملي من خلال وجود المظاهر السريرية لداء غريفز مثل تضخم الغدة الدرقية، اعتلال العين، الوذمة المخاطية أمام الظنبوب ووجود TRAbs؛ قد تتواجد TPOAb في كلتا الحالتين، كما قد تُظهر الأمواج فوق الصوتية للغدة الدرقية أبعاداً متضخمة للغدة وزيادة تدفق الدم النموذجي في داء غريفز، ولكن لا توجد سمات تمييز مطلقة عن الانسمام الدرقي الحملي. يعد الفحص بالنظائر المشعة مضاد استطباب في الحمل.

يرتبط فرط نشاط الغدة الدرقية غير المعالج بشكل كافي بزيادة خطر الولادة المبكرة، تقييد النمو داخل الرحم، الانسمام الحملي وموت الجنين؛ كما تم الإبلاغ عن شذوذات جنينية في معظم الدراسات ولكن ليس كلها. قد يكون تفسير هذا التناقض هو أنه في الدراسة الأخيرة التي أجراها Yoshihara وزملاؤه استبعد المرضى الذين عولجوا بالأدوية المضادة للغدة الدرقية بـ ATD (anti-thyroid drugs) من التحليل، وبالتالي فمن المتصور أن الطيف الأكثر اعتدالاً لداء غريفز غير مرتبط بالشذوذات الخلقية. ينبغي في ضوء النتائج الجنينية السلبية تقديم فحوص النمو عند النساء المصابات بفرط نشاط الغدة الدرقية؛ يجب أيضاً توثيق عدم انتظام دقات القلب لدى الجنين (أقل من 160 نبضة في الدقيقة) في كل زيارة سابقة للولادة. يهدف علاج فرط نشاط الغدة الدرقية الصريح إلى الحفاظ على مستويات T4 الحر للأم عند أو أعلى بقليل من الحد الأعلى للنطاق المرجعي المحدد وفقاً لثلث الحمل أو، بدلاً من ذلك الحفاظ على إجمالي مستويات T4 وT3 عند أو أعلى قليلاً من النطاق المرجعي الطبيعي أثناء الحمل أو عند 1.5 أضعاف الحد الأعلى للنطاق المرجعي لغير الحوامل في الثلث الثاني والثالث من الحمل. قد يكون TSH أقل من النطاق المرجعي للحمل مقبولاً لأن مستويات TSH يمكن أن تكون "منخفضة" بشكل مضلل وبالتالي تؤدي إلى الإفراط في العلاج.

4.2 علاج فرط نشاط الغدة الدرقية أثناء الحمل

نظراً لأن الارتباطات بين فرط نشاط الغدة الدرقية المستمر غير المعالج ونتائج الحمل العكسية مثبتة جيداً، يجب تدبير فرط نشاط الغدة الدرقية بشكل مناسب قبل وأثناء الحمل. بالنسبة لغير الحوامل تشمل خيارات تدبير داء غريفز الاستئصال باليود المشع و/أو العلاج بالأدوية المضادة للغدة الدرقية و/أو الجراحة، بينما تشمل الأدوية المضادة للغدة الدرقية والجراحة فقط للمريضات الحوامل. يؤدي الاستئصال باليود المشع إلى زمن كمون (هجوع) طويل من 2 إلى 6 أشهر قبل

الإصابة بقصور الغدة الدرقية بالإضافة إلى زيادة في عيار TRAb، على هذا النحو لا يُنصح بخيار العلاج هذا عموماً للنساء المصابات بفرط نشاط الغدة الدرقية اللائي يخططن للحمل في المستقبل القريب (في غضون 6 أشهر من العلاج) لأنه من غير المحتمل أن يكونوا قد حققوا حالة درقية سوية مستقرة خلال تلك الفترة؛ بالتالي تعتبر الجراحة خيار للمرضى الذين يأملون في الحمل بعد العملية بفترة وجيزة، ولكن يجب حتى ذلك الحين الوصول إلى التدبير الأمثل لقصور الغدة الدرقية التالي للاستئصال الكلي أو شبه الكلي قبل الحمل لتقليل مخاطر حدوث نتائج سلبية للحمل. غالباً ما يوصى بالنسبة للنساء غير الحوامل المصابات بفرط نشاط الغدة الدرقية الخفيف باستخدام الأدوية المضادة للغدة الدرقية لأن لهؤلاء المريضات احتمالية عالية للشفاء، والجدير بالذكر أن حوالي 30% من مرضى داء غريفز يتعافون دون علاج. تستخدم الأدوية المضادة للغدة الدرقية بشكل عام عند المريضات غير الحوامل لمدة تصل إلى 12–18 شهر، ويتم بعد ذلك إيقافها إذا كان TSH طبيعياً في ذلك الوقت. يجب التفكير في طرائق العلاج الأخرى في ذلك الوقت إذا لم في حال عد تحقيق هدأة، مع الاعتراف بالقيود المفروضة على بعض العلاجات إذا كانت المريضة تخطط للحمل في المستقبل القريب. يبدو أن للنساء اللائي حققن هدأة من فرط نشاط الغدة الدرقية قبل الحمل باستخدام العلاج الدوائي المضاد للغدة الدرقية خطر منخفض من انتكاس فرط نشاط الغدة الدرقية أثناء الحمل ولكن يكون خطر الانتكاس مرتفع بعد الولادة. لا تزال هؤلاء النساء اللواتي لديهن تاريخ من فرط نشاط الغدة الدرقية المعالج بحاجة إلى المراقبة الدقيقة أثناء الحمل بحثاً عن علامات سريرية أو كيميائية حيوية للانتكاس وكذلك اختبار إيجابية TRAb في منتصف الحمل.

يمكن أيضاً استخدام الأدوية المضادة للغدة الدرقية للسيطرة على فرط نشاط الغدة الدرقية لدى النساء اللواتي يخططن للحمل أو بين أولئك المصابات بداء غريفز المكتشف حديثاً أثناء الحمل.

يرتبط **الميتيمازول** المضاد للغدة الدرقية (وطليعته **الكاربيمازول**) بالمسخ، بالإضافة لعدم تنسج الجلد ورتق المريء؛ على أية حال فإن هذه الشذوذات المحددة نادرة جداً على مستوى السكان. بينما لا يرتبط الدواء الآخر شائع الاستخدام المضاد للغدة الدرقية المسمى **بروبيل تيوراسيل** بالمسخ ولكن قد يزيد بروبيل تيوراسيل من خطر السمية الكبدية لدى الأم في حالات نادرة، وتشير التوصيات الحالية إلى استخدام بروبيل تيوراسيل في حالات نادرة خلال فترة ما قبل الحمل وفي الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل لتقليل المسخية والتحول إلى ميتيمازول بعد الأشهر الثلاثة الأولى لتقليل السمية الكبدية للأم. على أية حال إذا كان أحد الأدوية المضادة للغدة الدرقية غير متوفر أو كانت هناك مشكلات في التحمل فيمكن استخدام إما بروبيل تيوبوراسيل أو ميتيمازول طوال فترة الحمل حيث تفوق مخاطر إصابة الأطفال حديثي الولادة والأمهات بفرط نشاط الغدة الدرقية غير المعالج المخاطر الصغيرة للشذوذات أو السمية الكبدية.

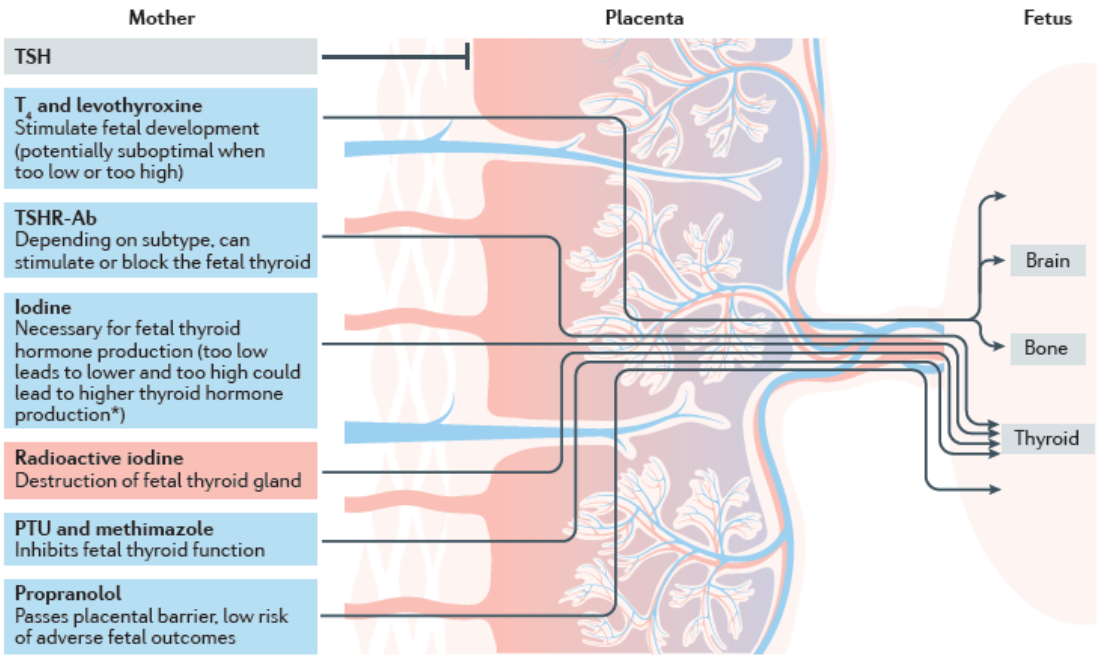
لوحظ أن كل الأدوية المضادة للغدة الدرقية فعالة بشكل متماثل في علاج فرط نشاط الغدة الدرقية، لكن لا توجد دراسات لإظهار ما إذا كان انتشار أعراض الأم أو اختبارات وظائف الغدة الدرقية غير الطبيعية يزداد بعد تبديل منتجات الغدة الدرقية أثناء الحمل أو إذا كان التبديل مرتبطاً بنتائج سلبية للحمل؛ ويجب بعد التبديل بين المنتجات اختبار وظيفة الغدة الدرقية على الفور (خلال أسبوعين من التبديل)، مع متابعة لاحقة كل 4–6 أسابيع بمجرد الوصول إلى الحالة السوية للغدة الدرقية. تعتبر الجراحة أيضاً خياراً للمرضى الحوامل حيث يلزم التحكم السريع في فرط نشاط الغدة الدرقية أو حين لا يمكن استخدام الأدوية المضادة للغدة الدرقية، لكن نظراً لأن عوامل التخدير تكون ماسخة في الأشهر الثلاثة الأولى وترتبط الجراحة بزيادة فقد الجنين في الثلث الثالث من الحمل يُعتقد أن الثلث الثاني من الحمل الأكثر أماناً لإجراء استئصال الغدة الدرقية عند المرأة الحامل. نظراً لأن علاج فرط نشاط الغدة الدرقية أثناء الحمل يعتمد على الموازنة بين النتائج

السلبية المتعلقة بالعلاج وفرط نشاط الغدة الدرقية نفسه يجب علاج فرط نشاط الغدة الدرقية بشكل تفضيلي قبل الحمل.

لا تحتاج النساء المصابات بفرط نشاط الغدة الدرقية الحملي عموماً إلى العلاج لأن الحالة عابرة ولا ترتبط بنتائج الحمل السلبية، لكن قد تحتاج المصابات بفرط الإقياء الحملي وفرط نشاط الغدة الدرقية الحملي إلى تدبير أعراض فرط الإقياء، لكنهم عموماً لا يحتاجون إلى علاج دوائي مضاد للغدة الدرقية. يمكن استخدام بروبرانولول (حاصر بيتا) في تدبير الأعراض قصيرة المدى لأنه يبدي بعض الفعالية المباشرة ضد الغدة الدرقية عن طريق منع نقل اليود إلى الغدة الدرقية، لكن في حال لم تصل النساء إلى الحالة السوية للغدة الدرقية مع تقدم الحمل أو كانت هناك أعراض أخرى، فيجب الاشتباه في داء غريفز وقد تكون تجربة العلاج بأدوية مضادة للغدة الدرقية مفيدة.

4.2.1 المحاذير وأهداف العلاج بالأدوية المضادة للغدة الدرقية

تعبر جميع الأدوية المضادة للغدة الدرقية المشيمة وقد يكون لها آثار ضارة على وظيفة الغدة الدرقية للجنين، لكن عند علاج النساء الحوامل بأدوية مضادة للغدة الدرقية فإن الهدف من العلاج هو الحفاظ على قيم T4 الحر عند أو أعلى من المستويات المرجعية لغير الحوامل أو طبيعي–مرتفع عند الحد المرجعي للحوامل (النهج المفضل) باستخدام أقل جرعة ممكنة من الدواء. يجب عند بدء العلاج قياس اختبارات وظائف الغدة الدرقية كل 2–4 أسابيع وكل 4 أسابيع بعد الوصول إلى أهداف العلاج. قد تبقى مستويات TSH للأمهات مثبطة أو منخفضة طوال فترة الحمل على الرغم من العلاج المناسب بالأدوية المضادة للغدة الدرقية. قد يؤدي العلاج المفرط بالأدوية المضادة للغدة الدرقية إلى حدوث تضخم وقصور الغدة الدرقية في الجنين، ويُعتقد أن خطر الإصابة به يكون أقل من خلال الحفاظ على مستويات عالية–طبيعية لـ T4 الحر للأم.



الشكل 5. المواد المرتبطة بالغدة الدرقية وعبور حاجز المشيمة. يصور الشكل بيانياً الأدوية والمواد ذات الصلة بالغدة الدرقية القادرة على التأثير على وظيفة الغدة الدرقية للجنين وكذلك الأنسجة الأخرى التي تعبر المشيمة. من الجدير بالذكر أن الجنين لا يستطيع الهروب من تأثير Wolff–Chaikow أي الظاهرة التي يؤدي فيها انخفاض تراكيزات اليود إلى انخفاض إنتاج هرمون الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج هرمون الغدة الدرقية، حتى بعد الأسبوع السادس والثلاثين من الحمل تقريباً حيث من المحتمل أن تؤدي التراكيز العالية من اليود في ذلك الوقت إلى انخفاض إنتاج هرمون الغدة الدرقية.

كما أسلفنا فعادة ما يتفاقم داء غريفز في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل ويتحسن تدريجياً بعد ذلك، وبالتالي قد توقف حوالي 20–30% من جميع النساء المصابات بفرط نشاط الغدة الدرقية استخدام الأدوية المضادة للغدة الدرقية في أواخر الحمل، لكن لا تزال النساء اللواتي لديهن عيار عالي من TRAb معرضات لخطر التكرار ويتطلبن علاجاً مضاداً للغدة الدرقية طوال فترة الحمل. إلى جانب مخاطر قصور الغدة الدرقية الجنينية التي يسببها العلاج بالأدوية المضادة للغدة الدرقية فقد يؤدي فرط نشاط الغدة الدرقية الأمومي غير المعالج إلى قصور الغدة الدرقية المركزي العابر عند الجنين. تمر TRAbs للأم عبر المشيمة ويمكن أن تؤدي إلى فرط نشاط الغدة الدرقية لدى الجنين أو حديثي الولادة، ويجب أن تخضع النساء اللواتي لديهن تاريخ سابق أو حالي لداء غريفز لفحص عيار TRAb في منتصف الحمل لتقدير هذا الخطر لأن فرط نشاط الغدة الدرقية لدى

الجنين يرتبط بزيادة معدلات الاعتلال والوفيات عند الأطفال حديثي الولادة. تعد مراقبة الجنين باستخدام الأمواج فوق الصوتية التسلسلية ضرورية لتشخيص ضعف الغدة الدرقية لدى الجنين ومتابعة نمو الجنين وسلامة بنيته في حال كانت المرأة تعاني من فرط نشاط الغدة الدرقية غير المضبوط و/أو TRAb الإيجابي أثناء الحمل. بالمثل فإن تقييم ضعف الغدة الدرقية مطلوب عند حديثي الولادة من النساء المصابات بداء غريفز أو TRAb الإيجابي أثناء الحمل.

لا ينبغي استخدام أدوية ليفوتيروكسين ومضادات الغدة الدرقية معاً إلا في حالات نادرة من فرط نشاط الغدة الدرقية لدى الجنين، حيث يؤدي استخدام كلاهما بشكل متزامن إلى زيادة نسبية في مستويات T4 الحر للأم مما يؤدي إلى زيادة متطلبات الأدوية المضادة للغدة الدرقية التي بدورها قد تؤدي إلى قصور الغدة الدرقية لدى الجنين.

4.2.2 علاج فرط نشاط الغدة الدرقية خلال فترة ما بعد الولادة

تكون النساء ذوات تاريخ من داء غريفز أو فرط نشاط الغدة الدرقية المعالجات أثناء الحمل معرضات بشكل أكبر لخطر الانتكاس خلال فترة ما بعد الولادة، ويعتبر الاستخدام المعتدل للأدوية المضادة للغدة الدرقية آمناً أثناء الرضاعة ولم يثبت أنه يؤثر على مستويات هرمون الغدة الدرقية أو نمو الرضيع. على أي حال وكإجراء احترازي للسلامة يجب متابعة أطفال الأمهات المعالجات بأدوية مضادة للغدة الدرقية أثناء الرضاعة بإجراء اختبارات وظائف الغدة الدرقية ويجب استخدام الأدوية المضادة للغدة الدرقية بجرعات مقسمة بعد الرضاعة مباشرة.

4.2.3 علاج فرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري

يجب في حالة فرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري (انخفاض TSH، مستويات طبيعية لـ T4 وT3 الحرين)، تجنب العلاج ويجب مراعاة ما إذا كان هذا متغيراً طبيعياً (بسبب ارتفاع مستويات هرمون hCG) أو، في بعض الأحيان بسبب مرض غير الغدة الدرقية. في إحدى الدراسات الكبيرة

التي شملت 25765 امرأة خضعن لفحص الغدة الدرقية وولدن أطفالاً مفردين لم يكن فرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري (1.7%) مرتبطاً بنتائج سلبية على الحمل أو على حديثي الولادة، وفي الواقع كان هناك انخفاض ملحوظ في خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم الحملي (ولكن ليس الانسمام الحملي الشديد).

4.3 العاصفة الدرقية

تعرف العاصفة الدرقية على أنها حالة طبية طارئة نادرة، تتميز بحالة شديدة فرط الاستقلاب تترتب عليها مستويات عالية من هرمونات الغدة الدرقية الذاتية، تحدث عند 1% من النساء المصابات بفرط نشاط الغدة الدرقية غير المعالج أو المعالج بشكل غير كافي أثناء الحمل ولديهن مخاطر عالية للإصابة بفشل قلبي، صدمة وغيبوبة، فضلاً عن وفيات الأمهات بنسبة تصل إلى 25%. يجب الاشتباه في العاصفة الدرقية عند كل امرأة حامل مصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية الموجود مسبقاً وتعاني من حمى غير مبررة، تغير الحالة العقلية، لا نظميات قلبية، ارتباك واختلاجات. غالباً ما يكون هناك عامل معجل محدد، مثل العدوى، الجراحة، المخاض أو الولادة.

لا يختلف علاجها عن النساء غير الحوامل ويجب تدبيرها من قبل فريق متعدد التخصصات يتكون من أخصائيي الغدد الصماء والأجنة في وحدة العناية المركزة مع المراقبة المستمرة للجنين في حال كان الجنين قد بلغ 26 أسبوع من عمر الحمل.

يوجه العلاج الدوائي ضد اصطناع وإفراز هرمون الغدة الدرقية وكذلك ضد التأثير المحيطي لهرمون الغدة الدرقية على مستوى الأنسجة، ويجب استخدام نهج علاجي متعدد كحاصرات بيتا (بروبرانولول)، الجرعات العالية من بروبيل تيوراسيل، اليوديد غير العضوي والعلاج بالستيروئيدات القشرية (ديكساميتازون). بالإضافة إلى التدبير الدوائي يجب تقديم رعاية داعمة عامة مثل إعطاء الأكسجين، خافضات الحرارة، أغطية التبريد، إنعاش الحجم، الدعم الغذائي، الرعاية التنفسية

والمراقبة في العناية المركزة. بشكل عام يوصى بتجنب الولادة بوجود عاصفة الغدة الدرقية إلا إذا كانت الاستطبابات الجنينية للولادة تفوق المخاطر على المرأة.

5 داء الغدة الدرقية المناعي الذاتي

لا يعبر TSH للأم المشيمة، إلا أن T4 و T3 للأم يعبران المشيمة بكميات صغيرة ويعتبران ضرورياً لنمو الجنين المبكر، كما قد تعبر TRAbs المشيمة وتحفز الغدة الدرقية للجنين بشكل مباشر عند وجودها بتراكيز عالية. لا يُعرف أن أضداد TPO بحد ذاتها تلحق الضرر بالجنين بشكل مباشر، ولكنها تعتبر مؤشراً على وجود خلل في الجهاز المناعي وتزيد من خطر الإصابة بضعف الغدة الدرقية لدى الأم.

إن حوالي 11–15% من جميع النساء في سن الخصوبة إيجابيات لأضداد للغدة الدرقية إما أضداد بيروكسيداز الغدة الدرقية TPO-Abs أو أضداد التيروغلوبولين TG-Ab (thyroglobulin antibodies)، التي تعمل كواسم على التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي الصامت. تصاب حوالي 20–40% من جميع النساء اللواتي لديهن أجسام مضادة إيجابية للغدة الدرقية بقصور الغدة الدرقية أثناء الحمل أو بعد الولادة مباشرة، وعموماً للنساء المصابات بالتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي تراكيز أعلى من TSH عند البدء، والجدير بالذكر أن تراكيز TPO-Ab و TG-Ab تنخفض مع تقدم الحمل، لذا فإن النتائج السلبية الكاذبة المتعلقة بالمناعة الذاتية للغدة الدرقية ممكنة في أواخر الحمل.

ارتبطت إيجابية أضداد الغدة الدرقية بزيادة مخاطر الإجهاض، وفيات الفترة المحيطة بالولادة والولادة المبكرة؛ ترتبط إيجابية TPO-Ab في النساء سويّات الدرق بانقطاع المشيمة، الولادة المبكرة جداً، الضائقة التنفسية لدى الأطفال حديثي الولادة، والاضطرابات الخارجية كمشاكل الانتباه والسلوك العدواني عند الأطفال. على أية حال قيمت معظم هذه الدراسات وظيفة الغدة الدرقية مرة

واحدة فقط أثناء الحمل، لذلك لا يمكن استبعاد تأثير قصور الغدة الدرقية باعتباره السبب الكامن وراء هذه الارتباطات.

5.1 أضداد مستقبلات TSH للأم

يقل عيار TRAb (TSH receptor antibodies) مع تقدم الحمل، ويعد فرط نشاط الغدة الدرقية في الجنين بسبب تحفيز TRAb من الأم نادر الحدوث حيث يبلغ معدل 1 من بين 4000 إلى 40000 حالة حمل.

من المستحسن أن يتم فحص TRAb في الأسبوع 20–26 من الحمل، ولو أبلغ عن داء غريفز الجنيني في وقت مبكر في الأسبوع 18 من الحمل. يجب على النساء اللواتي لديهن عيار TRAb ضعفين إلى ثلاثة أضعاف المستوى الطبيعي والنساء اللائي يعانين من ATD إجراء فحص TFT وفحص مظاهر الغدة الدرقية للجنين أثناء الفحص التشريحي للجنين بالأمواج فوق الصوتية في الأسبوع 20 من الحمل، ويجب تكرارها كل 4–6 أسابيع بعد ذلك. تشمل المظاهر التي توحي بضعف الغدة الدرقية لدى الجنين تضخم الغدة الدرقية، تقييد النمو، الاستسقاء، عدم انتظام دقات القلب أو قصور القلب. يجب استخدام أخذ عينات الحبل السري كملاذ أخير ولا يؤخذ في الاعتبار إلا إذا بقي تشخيص مرض الغدة الدرقية الجنيني غير مؤكد مع البيانات السريرية المتوفرة والتصوير بالأمواج فوق الصوتية، وفقط إذا كان مثل هذا الاختبار الغازي يمكن أن يغير التدبير نظراً لأن هذا الإجراء نفسه يحمل خطر غير ضئيل لفقدان الجنين. في حالة وجود فرط نشاط الغدة الدرقية لدى الجنين ويعتقد أنه يعرض الحمل للخطر فيجب إعطاء ATD للأم لتثبيط الغدة الدرقية للجنين. يمثل هذا الاستطباب المحتمل الوحيد للاستخدام المتزامن لـ ATD وليفوتيروكسين (نظام "الحجب والمعاوضة") في الحمل.

5.2 أضداد بيروكسيداز الغدة الدرقية

تبلغ نسبة انتشار TPOAb حوالي 6–20% للنساء في سن الإنجاب، وترتبط بشدة بالاستسقاء السلوي، تمزق الأغشية المبكر، انخفاض الوزن عند الولادة والولادة المبكرة. ترتبط المناعة الذاتية للغدة الدرقية أيضاً بزيادة خطر الإجهاض حتى في الحالة السوية للغدة الدرقية وكفاية اليود. على أية حال يبدو أن المناعة الذاتية للغدة الدرقية وقصور الغدة الدرقية تحت السريري يعملان بشكل تآزري لمضاعفة خطر الإجهاض الذي يحدث بشكل عام في مرحلة مبكرة من الحمل مقارنة بالنساء غير المصابات. أبلغ في التحليل الشمولي لدراسات الحالان الشواهد ودراسات التعرض أن النساء سويات الدرق اللواتي لديهن أضداد TPO ذاتية عرضة لمخاطر مرتفعة بنسبة ضعفين إلى أربعة أضعاف للإجهاض التلقائي، خطر الإصابة بضعف الخصوبة بمقدار ثلاثة أضعاف ومخاطر أعلى بمقدار الضعفين الولادة المبكرة من النساء اللواتي ليس لديهن هذه الأضداد.

الجدول 5. إرشادات وتوصيات بشأن استخدام أضداد مستقبلات الغدة الدرقية TRAB أثناء الحمل.

	Guidelines & recommendations on the use of Thyroid Receptor Antibodies (TRAb) during pregnancy
AmericanThyroid Association (ATA) 2011 [8]	22-24/40 if previous medical history of Graves' disease
The Endocrine Society (TES) [9]	22/40 if previous history or active Graves' disease, if prior radioactive iodine (RAI) therapy or thyroidectomy , previous neonate with Graves' disease or previously raised TRAb If TRAb negative and not on anti-thyroid drugs, then there is very low risk of fetal or neonatal thyroid dysfunction
Italian Thyroid Association (AIT) & Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) [113]	Early pregnancy and 22-26/40 if on anti-thyroid drugs for active Graves' disease and if recent radioidine therapy 22-26/40 only if previous Graves' disease (and no relapse in pregnancy) and if surgically treated >1 year before pregnancy onset
American Thyroid Association (ATA) 2016 [70]	First trimester and if raised re-check again at 18-22/40 if prior radioactive iodine therapy or thyroidectomy Initial pregnancy visit or at diagnosis and if raised again at 18-22/40 for active Graves' disease requiring ATD or new Graves' disease in pregnancy. If TRAb raised at 18-22/40 then re-check at 30-34/40.

ACCEPTED MANUSCRIPT

ذكرت إحدى الدراسات أن العلاج بالليفوتيروكسين في الأشهر الثلاثة الأولى يقلل من حالات الإجهاض لدى النساء سويات الدرق إيجابيات TPOAb، لكن كان حجم العينة صغيراً وقد تأخر البدء باستخدام الليفوتيروكسين. لا يتوفر في الوقت الحالي أدلة كافية للتوصية لصالح أو ضد أضداد الغدة الدرقية، أو العلاج باستخدام ليفوتيروكسين خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل عند النساء سويات مستويات الغدة الدرقية، أو النساء اللاتي يعانين من إجهاض متقطع أو متكرر، أو في النساء اللائي يخضعن للإخصاب في الزجاج. أصدرت جمعية الغدد الصماء بياناً أكثر

صرامة إلى حد ما أنه لا يمكنها التوصية بالفحص أو العلاج باستخدام التيروكسين في مثل هذه الظروف.

على أية حال يجب أن تخضع النساء اللواتي تم تحديدهن على أنهن إيجابيات TPOAb لفحص TFTs قبل الحمل وخلال الثلث الأول والثاني من الحمل، حيث أنهن أكثر عرضة للإصابة بقصور الغدة الدرقية تحت السريري أو الصريح؛ ويمكن مراقبة هؤلاء النساء وفقاً لتوصيات قصور الغدة الدرقية الصريح/تحت السريري من أجل البساطة.

ارتبط الفقدان المتكرر للحمل بانخفاض مستويات السيلينيوم وقد تقلل مكملات السيلينيوم من مستويات أضداد الغدة الدرقية عند سويي الدرق. في الواقع عندما تم إعطاء سيلينوميتيونين للنساء الحوامل سويات الدرق إيجابيات TPOAb، انخفض عيار TPOAb بشكل حاد مع تقدم الحمل وتضاءل حدوث اختلال وظيفي في الغدة الدرقية بعد الولادة وقصور الغدة الدرقية، لكن كان حجم العينة صغير (85 امرأة في مجموعة التدخل) وشمل السكان الإيطاليين فقط.

لذلك هناك حاجة إلى مزيد من التجارب المعشاة ذات الشواهد للتحقيق في الآثار على نتائج الأمهات والمواليد عند إعطاء الليفوتيروكسين أو السيلينيوم أو علاجات أخرى للنساء الحوامل سويات الدرقية إيجابيات أضداد الدرق، وتوجد اثنتان من التجارب المعشاة ذات الشواهد قيد التنفيذ حالياً: تجربة معشاة ذات شواهد للفعالية والآلية للعلاج بالليفوتيروكسين على الحمل ونتائج حديثي الولادة للنساء إيجابيات أضداد الغدة الدرقية (TABLET: Thyroid AntiBodies and LEvoThyroxine study)، وتجربة عشوائية مضبوطة لليفوتيروكسين للنساء سويات الدرق مع الإجهاض المتكرر والمناعة الذاتية للغدة الدرقية.

6 التهاب الغدة الدرقية التالي للولادة

يختلف انتشار التهاب الغدة الدرقية التالي الولادة من 1 إلى 17% ويعتبر أكثر شيوعاً عند النساء المصابات بالداء السكري من النوع 1، وذوات تاريخ عائلي لقصور الغدة الدرقية وفي النساء الحوامل سويات الدرق إيجابيات TPOAb. بالنظر لأن مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي يدور أساساً حول المناعة الذاتية الخلوية وحقيقة أن الحمل يقلل من المناعة الخلوية فإنه كثيراً ما يتحسن أثناء الحمل. يبدو النقص النسبي للكورتيزول خلال فترة بعد الولادة أمراً بالغ الأهمية لحدوث داء الغدة الدرقية المناعي الذاتي من خلال إزالة تثبيط إنتاج سيتوكينات محددة (مثل TNF، IL-12 وIFN)؛ كما يعتبر الانخفاض النسبي في الستيروئيدات الجنسية أيضاً عامل مساهم محتمل.

يتميز النمط الكلاسيكي لالتهاب الغدة الدرقية التالي للولادة بالتسمم الدرقي العابر يليه قصور الغدة الدرقية العابر أو قصور الغدة الدرقية الدائم في 5% من الحالات، قبل العودة إلى الحالة الدرقية السوية عادةً في غضون 12 شهر بعد الولادة. يمكن توقع أن ثلثي المرضى إيجابيي TPOAb يتظاهرون بالشكل الكلاسيكي للمرض، في حين يتظاهر ثلثي المرضى سلبيي TPOAb بالتسمم الدرقي المعزول؛ كما يعد التظاهر مع قصور الغدة الدرقية المعزول شائع أيضاً. عادةً ما يتظاهر التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة سريرياً ما بين ثلاثة وأربعة أشهر بعد الولادة، ولكن قد يتأخر لمدة تصل إلى ستة أشهر وهو الزمن الذي يُتوقع فيه أن تكون عيارات TPOAb في ذروتها، ويتم التشخيص على أسس سريرية وكيميائية حيوية. يجب التمييز عن داء غريفز فعلى سبيل المثال قد يكون مريض داء غريفز مصاباً بتضخم الغدة الدرقية، اعتلال العين بداء غريفز ومستويات عالية من TRAb. يمكن أن تساعد اختبارات قبط اليود المشع أو التكنيتيوم في التمييز بين التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة (قبط منخفض) وداء غريفز (قبط مرتفع)، ويجب استخدامها بحذر إذا كانت المرأة ترضع، كذلك يجب أن يُطلب منهم ضخ حليب الثدي والتخلص منه لمدة 10 أعمار نصفية

أي لمدة ثلاثة وخمسة أيام عند استخدام ^{99}m-Tc-perfechnetate و ^{123}Iodine على التوالي. يمكن أن يوفر الفحص بالأمواج فوق الصوتية للغدة الدرقية دليلاً إضافياً على وجودها؛ تشمل المظاهر الكلاسيكية نقص صدى hypoechogenicity بؤري أو المنتشر غير نوعي يختفي على المسح التسلسلي وانخفاض التدفق على دوبلر الطاقة مقارنةً بنقص صدى hypoechogenicity أقل وزيادة تدفق الدم الملاحظين غالباً في داء غريفز. يحتاج أخصائي الأمواج فوق الصوتية أيضاً إلى أن يدرك أن الغدة الدرقية الملتهبة والعقد الليمفاوية التفاعلية المرتبطة بها يمكن أن تعطي مظاهر تحاكي مرض ورمي. أخيراً من الجدير بالذكر أن طيف المرض المرتبط بالمناعة الذاتية للغدة الدرقية قد توسع في السنوات الأخيرة فعلى سبيل المثال ارتبط اكتئاب ما بعد الولادة، نقص الانسجام النفسي وحتى الذهان ارتباطاً مباشراً بالمناعة الذاتية للغدة الدرقية. على أية حال لم يلاحظ أي ارتباط في دراسة سكانية نرويجية كبيرة بين القلق والاكتئاب والمناعة الذاتية للغدة الدرقية. علاوة على ذلك تتوفر RCT على أن استخدام الليفوتيروكسين عند النساء المصابات بـ TPO-Ab من 6 أسابيع إلى 6 أشهر بعد الولادة لم يقلل من خطر حدوث اكتئاب ما بعد الولادة.

6.1 علاج التهاب الغدة الدرقية التالي للولادة

يجب أن يتحدد تدبير التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة بدرجة الأعراض السريرية بدلاً من شدة الشذوذات الكيميائية الحيوية، يمكن معالجة الطور الدرقي السام بحاصرات بيتا (بروبرانولول أو ميتوبرولول) للسيطرة على الأعراض؛ تكون ATD غير فعالة نظراً لأن التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة لا يمثل حالة من زيادة اصطناع وإفراز هرمون الغدة الدرقية، وبالتالي لا يوجد دور للأدوية التي تمنع اصطناع هرمون الغدة الدرقية؛ ولذلك تعد المراقبة الدقيقة التدبير الأمثل. في حالة حدوث قصور الغدة الدرقية يستطب العلاج فقط عند استمرار الحالة و/أو في حال ترافقت بأعراض. يعد اتجاه TFTs مفيداً في توجيه قرارات العلاج، فعلى سبيل المثال إذا كان T4 الحر منخفضاً

ولكنه يرتفع ببطء وكان المريض بدون أعراض فلا داعي للعلاج. يوصى أيضاً بمراقبة النساء المصابات بالتهاب الغدة الدرقية بعد الولادة عن طريق قياس TSH وT4 الحر بشكل سنوي وفي فترة ما بعد الولادة من الحمل المستقبلي نظراً لارتفاع مخاطر التكرار (حتى 70%).

7 عقيدات وسرطان الغدة الدرقية

يزداد حجم الغدة الدرقية أثناء الحمل ويعتبر الحمل عامل خطر لزيادة نمو عقيدات الغدة الدرقية، لكن لا يزال من غير الواضح ما إذا كان تشخيص عقيدات الغدة الدرقية أكثر شيوعاً عند الحوامل منه لدى النساء غير الحوامل، وبشكل عام تتشابه استراتيجية التشخيص الخاصة بالعقيدات الدرقية بين النساء الحوامل وغير الحوامل، لكن يعتبر الفحص باستخدام النويدات المشعة أثناء الحمل مضاد استطباب.

يجب عند اكتشاف عقيدات الغدة الدرقية إجراء تاريخ عائلي وشخصي كامل وفحص سريري بما في ذلك اختبارات وظائف الغدة الدرقية، وتعد الأمواج فوق الصوتية للغدة الدرقية أداة تشخيصية دقيقة يمكن استخدامها أثناء الحمل للمساعدة في تحديد خصائص العقيدات ونموها. تعد خزعة الإبرة الدقيقة إجراء آمن آخر أثناء الحمل ولا يؤثر الحمل على دقتها التشخيصية.

يبدو أن للنساء المصابات بسرطان الغدة الدرقية المتمايز أثناء الحمل إنذار متشابه في حال أجريت الجراحة أثناء الحمل أو بعده، لذلك يمكن بشكل عام تأخير جراحة سرطان الغدة الدرقية المتمايز إلى ما بعد الولادة، لكن تستطب المراقبة بالأمواج فوق الصوتية على مدار فترة الحمل. يمكن التفكير بالعلاج المثبط لهرمون الغدة الدرقية لهؤلاء المرضى بهدف تقليل TSH إلى 0.1–1.5 ميلي وحدة/لتر؛ لكن في حال كانت الجراحة مطلوبة بسبب سرطان الغدة الدرقية يعد الثلث الثاني أكثر الأوقات أماناً لإجراء الجراحة. لا تتطلب عقيدات الغدة الدرقية الحميدة علاجاً بشكل عام أثناء الحمل إلا إذا ظهرت أعراض انضغاطية أو إذا كان هناك نمو سريع.

يجب على النساء المصابات بسرطان الغدة الدرقية في فترة الهدأة على العلاج المثبط لهرمون الغدة الدرقية مواصلة هذا العلاج طوال فترة الحمل، حيث لا يبدو أن فرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري يؤثر على نتائج الحمل. تعتمد أهداف العلاج المثبط لهرمون الغدة الدرقية على استمرار وتكرار الإصابة بالسرطان. يتم الاحتفاظ بمستويات TSH بشكل مثالي أقل من 0.1 ميلي وحدة/لتر إلى أجل غير مسمى بين المصابين بمرض مستمر، في حين تبلغ أهداف مستوى TSH 0.1–0.5 و 0.3–1.5 ميلي وحدة/لتر بين المتواجدين في هدأة ولكن مع مخاطر عالية ومنخفضة للتكرار على التوالي. يحتاج مرضى سرطان الغدة الدرقية عموماً أيضاً إلى زيادات في جرعات ليفوتيروكسين أثناء الحمل للوصول إلى هذه الأهداف، ولكن عادة ما تكون زيادة الجرعة أقل مقارنة بالمصابين بقصور الغدة الدرقية الأولي. يجب إجراء اختبارات وظائف الغدة الدرقية كل 4–6 أسابيع من الحمل للتأكد من تحقيق أهداف العلاج.

8 الاستنتاجات

يعد التشخيص المبكر وعلاج ضعف الغدة الدرقية أثناء الحمل أمراً ضرورياً لتجنب النتائج السلبية للأم والجنين، لذلك يجب معالجة قصور الغدة الدرقية الصريح وفرط نشاط الغدة الدرقية بشكل مناسب، وغالباً ما يتم علاج قصور الغدة الدرقية تحت السريري باستخدام ليفوتيروكسين على الرغم من أنه لم يثبت بما لا يدع مجالاً للشك أنه يحسن نتائج الأم أو الجنين، بينما لا يتطلب فرط نشاط الغدة الدرقية تحت السريري عادة العلاج ويجب مراعاة إمكانية الإصابة بأمراض غير الغدة درقية أو التسمم الدرقي الحملي. على الرغم من النتائج السلبية للأم والجنين في الدراسات القائمة على الملاحظة بالنسبة للنساء سويات الدرق إيجابيات أضداد الغدة الدرقية، لكن لغاية الآن لا توجد بيانات كافية لإثبات أن هذه النتائج تتحسن مع مكملات الدرق، لذلك فهناك حاجة إلى مزيد من التجارب المعشاة ذات الشواهد RCT للتحقيق في آثار علاج الحوامل سويات الدرق المصابات

بمرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي، وكذلك النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية تحت السريري ونقص هرمون الغدة الدرقية المعزول. توفر إرشادات الممارسة الحالية إطاراً آمناً للممارسة ولديها العديد من أوجه التشابه فيما بينها، بالإضافة إلى الاختلافات التي تشير بشكل عام إلى وجود فجوات في معرفتنا الحالية باضطرابات الغدة الدرقية أثناء الحمل.

9 المراجع

Alemu, A., Terefe, B., Abebe, M., & Biadgo, B. (2016). Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. *International journal of reproductive biomedicine*, 14(11), 677.

Delitala, A. P., Capobianco, G., Cherchi, P. L., Dessole, S., & Delitala, G. (2019). Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Archives of gynecology and obstetrics*, 299(2), 327-338.

Korevaar, T. I., Medici, M., Visser, T. J., & Peeters, R. P. (2017). Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(10), 610-622.

Männistö, T. (2013). Thyroid disease during pregnancy: options for management. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 8(6), 537-547.

Stagnaro-Green, A., & Pearce, E. (2012). Thyroid disorders in pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(11), 650-658.

Tingi, E., Syed, A. A., Kyriacou, A., Mastorakos, G., & Kyriacou, A. (2016). Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. *Journal of clinical & translational endocrinology*, 6, 37-49.