

اندازه تیروئید و وضعیت برداشت ید در خانم‌های آبستن در شهر اصفهان

دکتر حسن رضوانیان^۱، دکتر اشرف امین‌الرعایا، دکتر محمد مجلسی، دکتر امین امینی، دکتر علی حکمت‌نیا، دکتر علی کچوئی، دکتر مسعود امینی، دکتر جابر امامی

چکیده مقاله

مقدمه. ارزیابی وضعیت گواتر و برداشت (intake) ید در خانم‌های آبستن در شهر اصفهان ۸ سال پس از توزیع نمک ید دار هدف این مطالعه است.

روشها. در ۹۰ خانم آبستن سالم (از هر ۳ ماهه ۳۰ نفر) و ۹۰ خانم غیر آبستن به عنوان گروه کنترل staging تیروئید با معاینه بالینی، حجم تیروئید با سونوگرافی و میزان ید ادرار به وسیله digestion method تعیین گردید.

نتایج. میانگین سن خانم‌های آبستن و غیر آبستن به ترتیب ۲۵/۳ و ۲۷/۵ سال بود ($P > 0/05$). شیوع گواتر با معاینه کلینیکی در خانم‌های آبستن و غیر آبستن به ترتیب ۳۷ و ۳۲ درصد ($P > 0/05$)، میانگین حجم تیروئید در خانم‌های آبستن و غیر آبستن به ترتیب $3/2 \pm 7/8$ ml و $2/8 \pm 7/8$ ml و در خانم‌های غیر آبستن $23/7 \pm 7/6$ μ gldl بود ($P > 0/05$) و در گروه کنترل غیر آبستن $20/7 \pm 6/9$ μ gldl بود ($P > 0/05$). شیوع گواتر با سونوگرافی ۲۹٪ در خانم‌های آبستن و ۲۱٪ در گروه کنترل غیر آبستن بود ($P > 0/05$) میانگین اندازه تیروئید در ۲۶ نفر از ۹۰ خانم آبستن مبتلا به گواتر (حجم تیروئید بیش از $9/2 \pm 11/8$ ml و در ۱۹ نفر از ۹۰ خانم غیر آبستن مبتلا به گواتر $12/36 \pm 1/6$ ml بود. میانگین ید ادرار در خانم آبستن با گواترهای stage صفر، I, II, III, IV به ترتیب $6/8, 20/9 \pm 7$ و $25/9 \pm 2/3$ μ gldl بود. در خانم‌های آبستن و غیر آبستن رابطه آمای معنی داری بین stage تیروئید و میزان ید ادرار با حجم تیروئید و میزان ید ادرار یافت نشد.

بحث. کمبود ید در خانم‌های آبستن اصفهان وجود ندارد و همانند اکثر نقاط باید کافی، اندازه تیروئید در حاملگی افزایش نمی‌یابد. علیرغم دریافت ید کافی، شیوع متوسطی از گواتر در خانم‌های آبستن و غیر آبستن وجود دارد.

● واژه‌های کلیدی: گواتر، نمک بددار، حجم تیروئید، حاملگی

مقدمه

بیماری‌های تیروئید پس از دیابت، شایعترین بیماری‌های آندوکراین در خانم‌های حامله می‌باشد (۱). حاملگی اثرات متعدد بر روی عملکرد تیروئید دارد. در طی حاملگی به علت اثر تحریکی استروژن سطح سرمی TBG (thyroxine binding globulin) حدود ۲ برابر افزایش

می‌یابد و سبب افزایش total T3 total T4 و کاهش میزان آزاد هورمونهای T3 و T4 می‌شود. در حاملگی فیلتراسیون گلوبومولی حدود ۵۰٪ افزایش می‌یابد و سبب یک افزایش پایدار در کلیرانس ید می‌گردد و در نتیجه تیروئید در معرض کمبود ید آندوزن قرار می‌گیرد. بنابراین در مناطق با کمبود ید حاملگی سبب آشکار شدن کمبود زمینه‌ای ید می‌شود که مشخص‌ترین عارضه آن ایجاد گواتر در مادران آبستن است که با تجویز ید اضافی در حاملگی می‌توان از بروز آن جلوگیری نمود (۵ - ۲). کمبود شدید ید می‌تواند سبب مرده زائی، سقط، ناهنجاری‌های مادرزادی و کریتینسم آندمیک با کاهش قوای عقلانی، deaf mutism دی پلری اسپاستیک و درجات خفیف‌تری از اختلالات عصبی در کودکان شود (۷ - ۶). حجم تیروئید ممکن است تا ۴۷٪ در طول حاملگی افزایش یابد (۵، ۲) بهمین دلیل سازمان بهداشت جهانی (WHO) مصرف روزانه ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکروگرم ید را در حاملگی پیشنهاد نموده است (۲). ایران تا سال ۱۳۶۸ به عنوان کشور با کمبود ید شناخته شده بوده است (۹، ۸) و این مطالعه برای ارزیابی وضعیت گواتر و intake ید در خانم‌های حامله در سال ۱۳۷۷ یعنی ۸ سال پس از توزیع نمک ید دار در اصفهان انجام شده است.

روشها

در یک مطالعه مقطعی، ۹۰ خانم آبستن سالم (از هر سه ماهه ۳۰ نفر) و ۹۰ خانم هم سن غیر آبستن به عنوان گروه کنترل به صورت تصادفی از کلینیک‌های مراقبت‌های اولیه در ۳ نقطه اصفهان و از هر منطقه ۶۰ نفر (جمعاً ۱۸۰ نفر) انتخاب شدند. هیچیک از خانم‌های آبستن و غیر آبستن سابقه بیماری‌های تیروئیدی و یا مصرف داروهای تیروئیدی نداشتند. Staging تیروئید با معاینه فیزیکی براساس معیارهای WHO (۱۰) انجام شد و در سرتاسر مطالعه سونوگرافی تیروئید به وسیله سونوگرافی Dornier (Germany) و با استفاده از linear transducer در وضعیت هیپراکتانسسیون گردن انجام می‌شد. حجم هر یک از لوب‌های تیروئید براساس فرمول Brunn به صورت زیر محاسبه می‌شود (۴).

$$0/479 \text{ (mm)} \times \text{ضخامت (mm)} \times \text{عرض (mm)} \times \text{طول (mm)} = \text{حجم هر لوب تیروئید (ml)}$$

قادر به تطابق با وضعیت جدید می‌باشد (۱۴ - ۱۲). در طی حاملگی افزایش حجم تیروئید ممکن است ایجاد شود ولی گواتر در مناطق با ید کافی یا در مناطق جایگزین شده ید ناشایع است. مثلاً در بلژیک در ۹٪ خانم‌ها در زمان زایمان گواتر یافت شده است (۱۵). در مناطق با کمبود ید بروز گواتر در خانم‌های حامله بیش از ۵۰٪ گزارش شده است در حالیکه شیوع آن تا قبل از حاملگی ۲۵ تا ۴۰٪ بوده است (۱). در مطالعه دیگری بروز گواتر تا بیش از ۴۷٪ گزارش شده است (۵) و پس از ختم حاملگی نیز به وضعیت اولیه بازگشت نگردیده است (۱۶). در مطالعه دیگری در Krakow ۸۰٪ خانم‌های حامله غده تیروئید بزرگ داشته‌اند (۱۷). در مطالعه حاضر در اصفهان اختلاف آماری معنی داری بین حجم تیروئید خانم‌های حامله و غیر حامله یافت نشده است. (جدول ۱ و شکل ۲). بنابراین همانند مناطقی باید کافی اندازه تیروئید در جریان حاملگی افزایش نیافته است. میانگین حجم تیروئید در جریان حاملگی در کشورهای مختلف به گونه‌ای متفاوت از ۱۴/۲ ml در بلژیک (۳) تا ۱۶/۲ ml در آلمان (۴) تا ۲۶/۴ ml در ایرلند (۵) گزارش شده است. بنابراین معیار تشخیص سونوگرافیک گواتر در کشورهای مختلف متفاوت بوده است. برای مثال حجم تیروئید ۱۸ ml و بالاتر در آلمان و ۲۲ ml در بلژیک به عنوان معیار تشخیص گواتر در خانم‌های حامله در نظر گرفته شده است (۲، ۴). بنابراین ما در این مطالعه یک معیار منطقه‌ای برای تشخیص گواتر توسط سونوگرافی به وجود آوردیم و آن مقادیر حد نهائی حجم تیروئید در ۶۱ خانم غیر حامله که در معاینه بالینی گواتر نداشتند بود. (حجم تیروئید بیش از ۹/۲ ml) و براساس معیار gutekunst در آلمان (حجم تیروئید بیش از ۱۸ ml) در بین همه خانم‌های شرکت کننده در مطالعه ما، تنها یک خانم حامله در سه ماهه سوم حاملگی گواتر داشت. که این یافته در ایران، کشوری که برای مدت طولانی یک منطقه آندمیک گواتر بوده است (۹۸، ۱۸) کاملاً دور از انتظار است به خصوص آنکه براساس معیار WHO (۱۰) ۳۷٪ خانم‌های حامله و ۳۲٪ خانم‌های غیر حامله گواتر داشتند. (جدول ۲ و شکل ۱ و ۲) و با استفاده از معیار خاص منطقه‌ای در مطالعه ما شیوع گواتر در خانم‌های حامله توسط سونوگرافی و معاینه فیزیکی به ترتیب ۲۹٪ و ۳۷٪ بوده است ($P > 0/05$) (جدول ۲ و شکل ۲). در حالیکه در خانم‌های غیر حامله این مقادیر به ترتیب ۲۱٪ و ۳۲٪ بوده است ($P > 0/05$) (جدول ۲ و شکل ۲) میانگین افزایش حجم تیروئید در خانم‌های حامله مناطق باید کافی از کمتر از ۵٪ در ایتالیا تا ۱۵٪ در بلژیک گزارش ده است (۲). در این مطالعه اختلاف آماری معنی داری بین حجم تیروئید خانم‌های حامله و گروه کنترل (جدول شماره یک) مشاهده نشده است که این یافته مشابه یافته محققین ایتالیائی می‌باشد (۱).

میانگین ید ادراری در هر دو گروه مورد و کنترل بیش از $10 \mu\text{gldl}$ بوده است (جدول ۱ و ۳). بنابراین این مصرف ید روزانه کافی به نظر می‌رسد و ایران در طرح ملی ریشه کنی و مبارزه با کمبود ید موفق بوده است. در حالی که در کشورهای اروپائی و استرالیا مواردی از کمبود ید هنوز گزارش می‌شود (۴، ۱۹، ۲۰). شیوع نسبتاً زیاد گواتر در خانم‌های حامله و غیر حامله در

مجموع حجم هر دو لوب تیروئید به عنوان حجم کلی تیروئید در نظر گرفته می‌شد. ایسم تیروئید در محاسبه وارد نمی‌شد. حجم تیروئید خانم‌های غیر آبستن که در معاینه فیزیکی گواتر نداشتند به عنوان حجم نرمال در نظر گرفته می‌شد و حجم تیروئید بیشتر از آن به عنوان گواتر قلمداد می‌شد. ید ادرار از یک نمونه تصادفی به وسیله متد digestion (۱۱) در همه 180 خانم مورد مطالعه اندازه‌گیری شد و نتایج به صورت میکروگرم ید به ازای هر دسی لیتر ادرار μgldl بیان شده است. دفع ادراری ید کمتر از $2 \mu\text{gldl}$ به عنوان کمبود شدید ید، بین $2-4/9 \mu\text{gldl}$ به عنوان کمبود متوسط ید، مابین $5-9/9 \mu\text{gldl}$ به عنوان کمبود خفیف ید و $10 \mu\text{gldl}$ و بیشتر از آن به عنوان intake نرمال ید در نظر گرفته شده است (۱۰).

آنالیز آماری با استفاده از student t test، آنالیز واریانس، تست spearman and pearson correlation و chi-square coefficients و نرم‌افزار SPSS انجام شد و $p < 0/05$ معنی دار تلقی شده است. اطلاعات آماری به صورت $\text{mean} \pm \text{SD}$ بیان شده است.

نتایج

میانگین سنی دو گروه (خانم آبستن در مقایسه با خانم‌های غیر آبستن) اختلاف معنی دار نداشت به علاوه میزان ید ادرار و حجم تیروئید خانم‌های آبستن در مقایسه با خانم‌های غیر آبستن متفاوت نبود. در خانم‌های حامله این مقادیر در هر سه ماهه حاملگی هم با هم تفاوت نداشت. در معاینه بالینی ۶۳٪ از خانم‌های آبستن گواتر نداشتند (جدول ۲، شکل ۱). در خانم‌های غیر آبستن با معاینه بالینی ۶۸٪ گواتر نداشتند و ۳۲٪ باقیمانده گواتر متوسط تا خفیف داشتند. اختلاف معنی داری بین شیوع گواتر با معاینه بالینی در دو گروه وجود نداشت. میانگین حجم تیروئید در خانم‌های آبستن و غیر آبستن به ترتیب $7/8 \pm 2/8 \text{ ml}$ و $7/8 \pm 2/3 \text{ ml}$ بود ($P > 0/05$) (جدول ۱). حد نهائی حجم تیروئید در ۶۱ خانم گروه کنترل که در معاینه بالینی گواتر نداشتند $9/2 \text{ ml}$ بود بدین جهت حجم تیروئید بیش از $9/2 \text{ ml}$ به عنوان معیار وجود گواتر مد نظر قرار گرفت. براساس این معیار شیوع گواتر در خانم‌های آبستن ۲۹٪ و در خانم‌های غیر آبستن ۲۱٪ بود ($P > 0/05$) (جدول ۲، شکل ۲). میانگین حجم تیروئید در ۲۶ نفر از ۹۰ نفر خانم آبستن مبتلا به گواتر (حجم تیروئید بیش از $9/2 \text{ ml}$) $11/8 \pm 2/73 \text{ ml}$ و در ۱۹ نفر از ۹۰ نفر خانم غیر آبستن مبتلا به گواتر $11/6 \pm 1/6 \text{ ml}$ بود. ($P > 0/05$). در خانم‌های آبستن مبتلا به گواتر بین حجم تیروئید در هر سه ماهه حاملگی هم اختلاف معنی داری مشاهده نشد. بین staging تیروئید با معاینه بالینی و میزان ید ادرار در خانم‌های حامله و خانم‌های غیر حامله رابطه‌ای یافت نشد. به علاوه بین حجم تیروئید با سونوگرافی و ید ادراری نیز در خانم‌های حامله و خانم‌های غیر حامله رابطه‌ای آماری وجود نداشت.

بحث

محققین با انجام مطالعات متعدد در مناطق با ید کافی نشان داده‌اند که غدد تیروئید مادر در جریان حاملگی بدون تغییر قابل توجهی در حجم تیروئید

تشکر و قدردانی

از کلیه خانم‌های شرکت کننده در این مطالعه، از مراکز بهداشتی مراقبت‌های اولیه و همچنین مرکز بهداشت ابن سینا برای اندازه‌گیری ید ادرار سپاسگزاری می‌نمائیم.

مطالعه ما (جدول ۲ شکل ۱ و ۲) علیرغم ید ادراری کافی، احتمال دخالت سایر عوامل گواتر و وزن بجز کمبود ید را در اصفهان گوشزد می‌کند. این یافته مشابه نتایج مطالعات انجام شده در بنگلادش (۲۱) و در تهران (۸، ۲۲، ۲۳) می‌باشد. احتمال دیگر، افزایش میزان بیماری‌های اتوایمیون تیروئید در مراحل اولیه جایگزینی ید در مناطق آندمیک گواتر می‌باشد که به صورت گواتر خود را نشان داده است (۲۷ - ۲۴).

جدول ۱: سن، میزان ید ادرار و حجم تیروئید در خانم آبستن و غیر آبستن در اصفهان

سن (سال)	میزان ید ادرار (µg/dl)	حجم تیروئید (ml)	گروه
۲۵/۳ ± ۵/۱	۲۰/۷ ± ۶/۹	۷/۸ ± ۳/۲	(تعداد = ۹۰) خانم‌های آبستن (گروه مورد)
۲۵/۷ ± ۵/۴	۲۰/۶ ± ۷	۸/۸ ± ۳/۵	(تعداد = ۳۰) ۳ ماهه اول
۲۵/۷ ± ۴/۹	۲۲/۳ ± ۶/۳	۷ ± ۲/۵	(تعداد = ۳۰) ۳ ماهه دوم
۲۴/۶ ± ۴/۹	۱۸/۴ ± ۶/۷	۷/۶ ± ۳/۳	(تعداد = ۳۰) ۳ ماهه سوم
۲۷/۵ ± ۷/۸	۲۳/۷ ± ۷/۶	۷/۸ ± ۲/۸	(تعداد = ۹۰) خانم‌های غیر آبستن (گروه کنترل)

جدول ۲: شیوع نسبی گواتر به وسیله معاینه فیزیکی و سونوگرافی در خانم‌های آبستن و غیر آبستن در اصفهان و حجم تیروئید در افراد مبتلا به گواتر با سونوگرافی

گروه	حجم تیروئید (> ۹/۲ ml)		گواتر (سونوگرافی) (> ۹/۲ ml) (حجم)		گواتر (معاینه فیزیکی)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
(تعداد = ۹۰) خانم‌های آبستن	۱۱/۸ ± ۲/۷۳	۲۹	۲۶	۲۷	۲۳	۲۷
(تعداد = ۳۰) سه ماهه اول	۱۲/۷۶ ± ۲/۳	۲۷	۱۱	۳۳	۱۳	۴۳
(تعداد = ۳۰) سه ماهه دوم	۱۰/۳۸ ± ۱/۲۵	۲۷	۸	۲۷	۹	۳۰
(تعداد = ۳۰) سه ماهه سوم	۱۱/۹۴ ± ۲/۹۴	۲۴	۷	۲۳	۱۱	۳۷
(تعداد = ۹۰) خانم‌های غیر آبستن	۱۲/۳۶ ± ۱/۶	۲۱	۱۹	۲۲	۲۹	۳۲

جدول ۳: ید ادرار و حجم تیروئید در خانم‌های آبستن و غیر آبستن اصفهانی در مقایسه با stage تیروئید

گروه و stage تیروئید	ید ادرار (ug/dl)	حجم تیروئید (ml)
۲۰/۷ ± ۶/۹ ۲۰/۷ ± ۶/۹ ۲۰/۷ ± ۶/۹		
(تعداد = ۹۰) خانم‌های آبستن		
O	۲۰/۹ ± ۷	۶ ± ۱/۷
Ia	۱۹/۹ ± ۶/۸	۹/۹ ± ۱/۷
Ib	۲۰/۶ ± ۷/۵	۱۱/۸ ± ۲/۲
II	۲۵/۹ ± ۲/۳	۱۸/۹ ± ۲/۴
(تعداد = ۹۰) خانم‌های غیر آبستن		
O	۲۳/۸ ± ۸/۹	۶/۴ ± ۱/۶
Ia	۱۹/۵ ± ۸/۷	۶/۹ ± ۱/۸
Ib	۲۴/۸ ± ۶/۵	۱۲/۹ ± ۱/۸
II	۲۳/۷ ± ۶/۵	۱۴/۱ ± ۰/۲

مراجع

- 1- Bauch K, Meng W, Urich FE, et al. Thyroid status during pregnancy and post partum in regions of iodine deficiency and endemic goiter. *Endocrinol Exp.* 1986; 20: 67-77.
- 2- Glinoe d. The regulation of hyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology, *Endocr Rev.* 1997; 18: 404- 433.
- 3- Glinoe D, De Nayer P, Diane f, et al. A randomized trail for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 258-269.
- 4- Liesenkotter KP, Gopel W, bogner U, Stach B, Bruters A. earliest prevention of endemic goiter by iodine suppleymetation during pregnancy. *Dur J Endocrinol.* 1996; 134: 443- 448.
- 5- Smyth PP, Hetherton AM, Smith DF, Radeliff M, O ' Herlihy C. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2840-2843.
- 6- Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet.* 1983; 2: 1126 - 1129.
- 7- Aziz F, Kalani H, Kimiagar M, et al. Physical, neuromotor and intellectual impairment in non- cretinous school-children with iodine deficiency. In *J Vitam Nur Res.* 1995;65: 199-205.
- 8- Kimiagar M, Azizi F, Navai L , Yassai M, Nafarabadi t. Survey of iodine deficiency in a rural area near Tehran: association of food intake and endemic goitre. *Eur J Clin Nutr.* 1990; 44: 17 - 22.
- 9- Azizi F, Kimiagar M, Nafarabadi MT , Yassai M. Current status of iodine deficiency disorders in the Islamic Republic of Iran. *EMR Health Serv J.* 1990;8:23-27.
- 10- Delange FM, Ermans A. Iodine deficiency disorders. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The thyroid : A Fundamental and Clinical Text.* 7th ed. Philaderphia : Lippinott-Raven, 1996:296-312.
- 11- May W, wu D, Eastman C , Bourdoux, P, Maberly G. Evaluation of automated urinary iodine methids: problems of interfering substances identified. *Clin Chem.* 1990;36:865-869
- 12- Berghout a, Endert E, Ross A, Hogerzell HV, Smits NJ, wiersinga WM. Thyriod function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area . *Clin Endocrinl (Oxf).* 1994;41:375-379
- 13- Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid.* 1999;9:631-635.
- 14- Berghout a, Wiersinga W. thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:536-542.
- 15- Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:276-287.
- 16- Glinoe D, Lemone M, Bourdoux P, et al. partial reversibility during late postpartum of thyroid abnormalities associated with pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:453-457.
- 17- Krzyexkowska-Sendrakowska M, Zdebski Z, Kaim I , golkowski F, Szybinski Z. Iodine deficiency in pregnant women in an area of moderate goiter endemia. *Endokrynol pol.* 1993;44:367-372.
- 18- Emami A, Shahbazi H, Sabzevari M, et al. Goiter in Iran. *Am J clin Nutr.* 1969;22:1584-1588.
- 19- Mezosi E, Molnar I, Jakab A, et al. Prevalence of iodine deficiency and goiter during pregnancy in east Hungary. *Eur J Endorrinol.* 2000; 143: 479-483.
- 20- Gunton JE, Hams G, Fiegert M, McElduff A. Iodine deficiency in ambulatory participants at a Sydney teachign hospital: is australia truly iodine replete? *Med J Aust.* 1999; 171: 460-470.
- 21- Filteau SM, Sullivan KR, Anwar US, Anwar ZR, Tomkins AM. Lodine deficiency alone cnot account for goitre prevalence among pregnant women in Modhupur, bangladesh. *Eur J clin Nutr.* 1994; 48: 293-302.
- 22- Salakia N, Azizi F, Kimiagar M, Zakeri H, Soheilikhah S, Nafarabadi M. Monitoring iodine followiing consumption of iodized salt in Tehrani inhabitants. *Int J Vitam Nutr Res.* 2000; 70: 65-69.
- 23- Keyvani F, Yassai M, Kimiagar M. Vitamin A status and endemic goiter , *Int J Vitam Nutr Res.* 1988; 58: 155-160.
- 24- Vagenakis AG, roti E. Effects of excess iodide: clinical aspects. In: Braverman LE < utiger RD, eds. *Werner and Ingbar 's*

- The Thyroid : A fundamental and Clinical Text. 7 th ed. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1996: 316-327.*
- 25- Medeiros- Neto G. Iodine deficiency disorders. In : DeGroot LJ, ed. *Endocrinology. Vol 1. 3 rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:821-833.*
- 26- Premawardhana LD, parkes AB, Smyth PP, et al. Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Srilanka school girls- is iodine the cause? *Eur J Endocrinol. 2000; 143: 185-188.*
- 27- Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnan thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab. 2000; 3191-3198.*