مجلة غدد درون‌ريز و متابوليسم ايران
دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي ـ درماني شهيد بهشتي
دورة هفتم، ضميمة شمارة ۴، صفحه‌هاي ۴۶۳ ـ ۴۵۹ (زمستان ۱۳۸۴)

مقالة پژوهشي

رابطة بين حجم تيروئيد و يد ادرار با تعداد زايمان در زنان باردار با كمبود يد

الهه عيني، پروين ميرميران، دكتر آرش اردوخاني، احمد اسماعيل‌زاده، مژگان كلانتري، دكتر مهدي هدايتي، دكتر فريدون عزيزي

چكيده

مقدمه: در بين عوامل اثرگذار بر حجم تيروئيد و يد ادراري، تعداد زايمان به عنوان عامل محيطي تأثيرگذار مطرح شده است. منظور از اين مطالعه بررسي رابطة بين حجم تيروئيد و يد ادرار با تعداد زايمان در زنان باردار بوده است. مواد و روش‌ها: در اين مطالعه از تمامي زنان باردار مراجعه‌كننده به بيمارستان مهديه، ۱۴۴ زن باردار كه داراي معيار ورود به مطالعه بودند به طور تصادفي مورد مطالعه قرار گرفتند. مادراني كه در طول مطالعه زايمان داشتند نوزادشان نيز ۱۰ روز پس از زايمان بررسي شدند. پرسشنامة طرح شامل اطلاعات مامايي براي اين زنان تكميل و حجم تيروئيد مادران و نوزادان‌شان به وسيلة سونوگرافي محاسبه و يد ادرار آنها اندازه‌گيري شد. تعداد زايمان بر اساس سابقة اولين بارداري، يك زايمان، دو و بيشتر از دو زايمان تعريف شد.سپس يافته‌ها در اين سه گروه از مادران ونوزادان‌شان بر اساس ميزان يد ادرار و حجم تيروئيد مورد تجزيه و تحليل قرار گرفت. يافته‌ها: در نمونه‌هاي مورد بررسي ۹۴ خانم باردار در گروه يك (يد ادرار مساوي يا بيشتر از ۱۵۰ ميكروگرم در ليتر) و ۵۰ خانم باردار در گروه دو (يد ادرار كمتر از ۱۵۰ ميكروگرم در ليتر) داشتند. ميانگين سني در گروه يك و دو به ترتيب ۵/۰±۲۵/۵ و ۵/۰±۲۵/۰ بود.اثر سن در گروه‌هاي مختلف بارداري تعديل شد. پس از تعديل سني ارتباط بين تعداد بارداري و يد ادرار در زنان گروه دو نشان داد كه ميانگين ميزان يد ادرار در زنان با اولين بارداري و در زنان دو يا بيشتر از دو زايمان به ترتيب ۳۹±۱۳۳ و ۲۷±۹۷ ميكروگرم بر ليتر بود كه با $p<0/01$ تفاوت ميانگين‌ها معني‌دار بود. در حالي كه يد ادرار در گروه يك در تعداد زايمان‌هاي متفاوت، تفاوت معني‌داري نداشت.حجم تيروئيددردوگروه نيز تفاوت معني‌داري نداشت. ضريب همبستگي بين يد ادرار وحجم تيروئيد در زنان نخست‌زا در كل جمعيت معني‌دار بود ($r=0/29$ و $p<0/05$). در نوزادان مادران گروه دو ميزان يد ادرار و حجم تيروئيد در زنان نخست‌زا و در زنان چندزا تفاوت معني‌داري نشان نداد. نتيجه‌گيري: در مواردي كه دريافت يد ناكافي است ميزان يد ادرار در ميان زنان چندزا در مقايسه با زنان نخست‌زا به ميزان معني‌داري پايين‌تر است.

واژگان كليدي: نخست‌زا، زنان چندزا، كمبود يد، حجم تيروئيد، يد ادرار

دريافت مقاله: ۸۴/۱۱/۲۳ ـ دريافت اصلاحيه: ۸۵/۱/۸ ـ پذيرش مقاله: ۸۵/۱/۱۷

مقدمه

طبق گزارش‌هاي موجود ميزان گواتر در زنان شايع‌تر از مردان است. جزئيات پاتوژنز و علت تفاوت در جنس زن و مرد مشخص نيست، تفاوت‌هاي ژنتيكي، سطح هورمون‌هاي جنسي و عوامل محيطي از عوامل احتمالي اين تفاوت است و تعداد زايمان نيز به عنوان يك عامل محيطي براي افزايش خطر گواتر مطرح است.[1]

مركز تحقيقات غدد درون‌ريز و متابوليسم شهيد بهشتي؛ دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي ـ درماني شهيد بهشتي، **نشاني مكاتبة نويسندة مسؤول:** تهران، صندوق پستي ۱۹۳۹۵-۴۷۶۳؛ دكتر فريدون عزيزي E-mail: azizi@erc.ac.ir

حجم تيروئيد و شيوع گواتر طي بارداري افزايش مي‌يابد. اين افزايش به ويژه در مناطق با كمبود يد بيشتر است. بارداري نيز به عنوان يك عامل گواتروژن به شمار مي‌رود.[۲-۵] بيشتر مطالعات نتيجه‌گيري مي‌كنند كه حاملگي سبب دگرگوني حجم تيروئيد مي‌شود كه پس از زايمان برگشت‌پذير است.[۶-۷] افزايش حجم تيروئيد در مناطق عاري از كمبود يد كمتر است يا وجود ندارد.[۸،۹] از ديگر دلايل تأييدكنندهٔ كمبود يد به دليل افزايش نياز به يد در طول بارداري، افزايش GFR[i] در اين دوره است. در زنان چندزا حجم تيروئيد در مناطق با كمبود يد افزايش نشان مي‌دهد[۱۰-۱۳] اگرچه در مناطق با يد كافي ارتباطي بين تعداد حاملگي و حجم تيروئيد وجود ندارد.[۱۴] در يك مطالعه مشاهده شد كه حجم تيروئيد با تعداد زايمان رابطه دارد.[۱۵] در گزارش ديگري اعلام شده است كه افزايش حجم تيروئيد در بارداري با ساير عوامل محيطي ارتباط دارد.[۱۶] اگرچه تعداد زايمان به عنوان عامل مؤثري براي گواتر در دورهٔ بارداري مطرح است،[۳] اطلاعات مشخص و صريحي در اين زمينه در ايران و ساير كشورها ارائه نشده است. از اين رو، در اين مطالعه رابطهٔ حجم تيروئيد، يد ادرار با تعداد زايمان در تهران بررسي شده است.

مواد و روش‌ها

در يك مطالعهٔ طولي از تمامي زنان باردار مراجعه‌كننده به بيمارستان مهديه، ۱۴۴ زن باردار سالم به طور تصادفي در سه ماههٔ اول بارداري (۱۴ ≤هفته بارداري) در مراجعات مكرر براساس نداشتن سابقهٔ بيماري‌هاي تيروئيد و عدم دريافت داروهاي تيروئيدي و در صورت رضايت با ورود در مطالعه توجيه و وارد مطالعه مي‌شدند. نوزادان اين مادران نيز ده روز پس از زايمان بررسي شدند. پرسشنامهٔ طرح شامل اطلاعات مامايي توسط كارشناسان مامايي كه تعليم يكسان ديده بودند تكميل شد. سه نمونهٔ يد ادرار در عرض هفته اول مراجعه از مادران گرفته شد و ميانهٔ يد ادراري محاسبه شد. يك نمونهٔ يد ادرار نوزاد نيز ده روز پس از زايمان اخذ شد. محاسبهٔ يد ادرار به روش هضم اسيدي و واكنش رنگ‌سنجي با بهره‌گيري از واكنش سندل كالتف در سه محدودهٔ ۳/۵، ۱۴، ۳۶ ميكروگرم در دسي‌ليتر و ضرايب تغييرات به ترتيب ۱۱/۳٪، ۸/۴٪، ۹/۷٪ و در كل ۱۱/۵٪ بود،[۱۷] طبق آخرين توصيهٔ WHO كه ميزان يد ادرار ۱۵۰ µg/L و بيشتر را به عنوان دريافت يد كافي پيشنهاد نموده است،[۱۸] نمونه‌ها بر اساس يد ادرار كمتر از ۱۵۰ ميكروگرم بر ليتر (به عنوان كمبود يد) و مساوي يا بيشتر از ۱۵۰ ميكروگرم بر ليتر (به عنوان دريافت يد كافي) به دو گروه تقسيم شدند و حجم تيروئيد مادر در سه ماههٔ اول بارداري وحجم تيروئيد نوزاد ده روز پس از زايمان اندازه‌گيري شد. حجم تيروئيد به وسيلهٔ دستگاه سونوگرافي با پروب Linear ۷/۵ ، مدل GERT 2800 اندازه‌گيري و از فرمول «۰/۴۸ * ضخامت * عرض * طول» براي حجم هر لوب و حجم كلي تيروئيد از مجموع حجم لوب چپ و راست حاصل شد. تعداد زايمان بر اساس سابقهٔ اولين بارداري، يك زايمان، دو و بيشتر از دو زايمان تعريف و يافته‌ها در اين سه گروه و در نوزادانشان بر اساس ميزان يد ادرار و حجم تيروئيد تجزيه و تحليل شد. از آزمون آماري ناپارامتري كروسكال واليس و ANOVA و ضريب همبستگي پيرسون براي تحليل داده‌ها استفاده شد و $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معني‌دار تلقي شد.

يافته‌ها

ميانگين سني در دو گروه زنان باردار كه از نظر سني جور شده بودند، گروه (با كمبود يد) ۵/۰±۲۵/۰ و گروه با (دريافت يد كافي) ۵/۰±۲۵/۵ سال بود. ميانگين هفتهٔ بارداري در زنان مورد بررسي درگروه يك و دو به‌ترتيب ۲/۹±۱۱/۱ و ۲/۴±۱۱/۳ هفتهٔ بارداري بود. در كل جمعيت مورد بررسي ۸۱/۲ درصد اززنان خانه‌دار و۱۸/۸ درصد شاغل بودند. از نظر سطح سواد ۹ درصد از زنان مورد بررسي بيسواد، ۲۵ درصد داراي تحصيلات ابتدايي،۳۲ درصد داراي تحصيلات راهنمايي ودبيرستان و ۳۴ درصد مدرك ديپلم و بالاتر داشتند. رابطهٔ ميانگين سني در زنان با تعداد زايمان‌ها معني‌دار بود لذا اثر سن تعديل شد.

پس از تعديل سني ميزان يد ادرار در گروه با كمبود يد نشان داد كه تفاوت معني‌داري در ميزان يد ادرار زنان نخست‌زا با زنان چندزا مشاهده مي‌شود. ميانگين و انحراف معيار يد ادرار در گروه با كمبود يد در زنان با اولين بارداري (µg/L) ۳۹±۱۳۳ و در زنان چندزا (µg/L) ۲۷±۹۷ بود ($p<۰/۰۱$). همچنين در اين گروه حجم تيروئيد در زنان نخست‌زا (mL) ۱/۷±۵/۸ و در زنان چندزا (mL) ۶/۳±۷/۳ بود. حجم تيروئيد در دو گروه مورد بررسي تفاوت

i- Glomerular Filtration Rate

معني‌داري نداشت (جدول ۱ و ۲). ضريب همبستگي بين حجم تيروئيد با ميزان يد ادرار در زنان نخستزا در كل مادران مورد بررسي معني‌دار بود (r=۰/۲۹ و p<۰/۰۵).

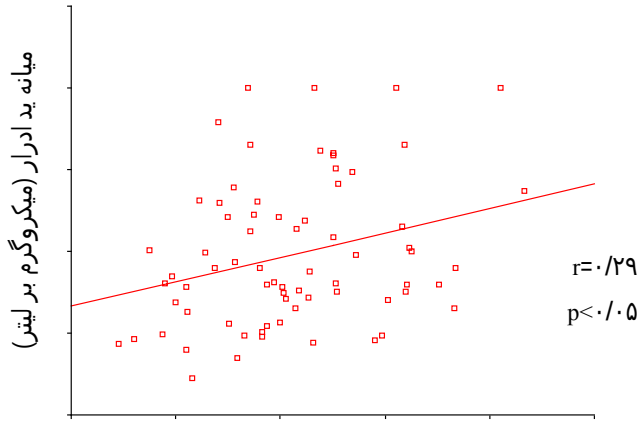
جدول ۱- رابطة ميزان يد ادرار وحجم تيروئيد با تعداد زايمان در زنان باردار با دريافت كافي يد

تعداد زايمان	تعداد	سن	يد ادرار ≥۱۵۰µg/L	
			حجم تيروئيد (mL)	يد ادرار (µg/L)
اولين بارداري	۴۷	۲۲±۴	۶/۴±۱/۷	۲۴۰±۶۸
يك زايمان	۳۰	۲۵±۳	۵/۹±۲/۰	۲۵۵±۶۶
۲≤ زايمان	۱۷	۳۱±۵	۵/۹±۱/۴	۲۵۶±۷۲

جدول ۲- رابطة ميزان يد ادرار وحجم تيروئيد با تعداد زايمان در زنان باردار با دريافت ناكافي يد

تعداد زايمان	تعداد	سن	يد ادرار <۱۵۰µg/L	
			حجم تيروئيد (mL)	يد ادرار (µg/L)
اولين بارداري	۲۳	۲۱/۳±۴/۴	۵/۸±۱/۷	۱۳۳±۳۹*
يك زايمان	۱۲	۲۵/۴±۲/۷	۷/۲±۲/۹	۱۲۲±۳۹
۲ ≤ زايمان	۱۵	۳۱/۱±۵/۴	۷/۳±۶/۳	۹۷±۲۷

* p<۰/۰۱ در مقايسه با يد ادرار زنان چندزا



نمودار۱- رابطة يد ادرار باحجم تيروئيد در كل مادران مورد بررسي در سه ماهه اول بار داري

نوزادان مادراني كه به زايمان رسيدند ۴ نوزاد در مادران با كمبود يد در زنان نخستزا ميزان يد ادرار (µg/L) ۲۳۹±۱۳۵ و در ۵ نوزاد در زنان چندزا در اين گروه (µg/L) ۳۴۶±۸۷ بود، حجم تيروئيد نيز در ۴ نوزاد در زنان نخستزا و در يك نوزاد در مادران چندزا به ترتيب (mL) ۱/۴±۰/۳ و (ml) ۰/۹۹ بود. يافته‌هاي مشاهده شده درنوزادان اين گروه از مادران معني‌دار نبود.

بحث

يافته‌هاي پژوهش نشان داد كه در مناطق با دريافت يد ناكافي ميزان يد ادراري در بين خانم‌هاي چندزا در مقايسه با زنان نخستزا به ميزان معني‌داري پايين‌تر است. ضريب همبستگي بين حجم تيروئيد و يد ادرار در سه ماهة اول بارداري نيز در كل مادران مورد بررسي معني‌دار بود. حجم تيروئيد در دو گروه مورد بررسي تفاوت معني‌داري نداشت. در حجم تيروئيد و يد ادرار نوزادان با تعداد زايمان در گروه دو ارتباط معني‌داري مشاهده نشد. مطالعات مشخص و صريحي در رابطه با تعداد زايمان، حجم تيروئيد و يد ادرار انجام نشده است و اطلاعات در زمينة تعداد زايمان و يد ادرار و حجم تيروئيد در برخي مطالعات كه با اهداف ديگري طراحي شده بود مشاهده شد كه در مطالعة حاضر اختصاصاً مورد سنجش قرار گرفته است. در نيمة اول بارداري HCG[i] افزايش يافته كه خود منجر به تحريك غدة تيروئيد مي‌شود. افزايش دفع يد از طريق ادرار منجر به كاهش سطح پلاسمايي يد شده، از طرفي TBG افزايش مي‌يابد. به دليل افزايش استروژن در اين زمان TSH و تيروتروپين كاهش مي‌يابد، T_4 تام و T_4 آزاد نيز افزايش مي‌يابد كه تغييرات حاصله منجر به تغيير حجم تيروئيد مي‌گردد. در گزارشي كه از مطالعة روتاندي و همكارانش انتشار يافته است مشاهده شد كه حجم تيروئيد با تعداد زايمان رابطه دارد.[۱۵] بر اساس اين گزارش كه در مناطق عاري از كمبود يد با هدف تعيين برگشت‌پذيري اندازة تيروئيد پس از زايمان انجام شده است اظهار شده است كه در موقعيت‌هاي با كمبود يد تغييرات حجم تيروئيد حاصل مي‌شود كه بعد از زايمان به تدريج به مقادير قبل از بارداري برمي‌گردد و ارتباط بين اندازة تيروئيد در ارتباط با تعداد زايمان نشان داد كه گواتروژنيك بودن بارداري در طولاني

i- Human Chorionic Gonadotropin

مدت نيز با تعداد زايمان رابطه دارد و توصيه به مكمل يد در دوران بارداري و دريافت سطح مناسب يد به ميزان ۲۰۰ µg/L شده است. نادسن نيز ارتباط معني‌داري را بين تعداد زايمان و حجم تيروئيد به طور تصادفي مشاهده كرد[۱۶] كه اين رابطه در مناطق با كمبود يد و مناطق عاري از يد با سن در مطالعه ديگري نيز مشاهده شد.[۱۹] در مطالعه‌اي مشابه با مطالعة فوق كه توسط آلماني‌ها انجام شده عكس يافتة فوق گزارش شده است.[۲۰] در مطالعة رومانو نيز كه با هدف تعيين اثر پيشگيري توسط يد در اندازة تيروئيد در دورة بارداري انجام شده است گزارش شده است كه در هر دو گروه (در گروه اول با مكمل يد به عنوان گروه مورد و گروه دوم به عنوان گروه شاهد بدون مكمل)، حجم تيروئيد بين دو گروه تفاوتي نيافت. در اين مطالعه پيشنهاد شده است كه در مناطق با كمبود متوسط يد براي جلوگيري از تولد نوزاد هيپوتيروئيد مكمل يد مورد استفاده قرار گيرد.[۵] در مطالعة اسميت نيز كه با هدف تعيين وضعيت يد مادر و حجم تيروئيد طي بارداري و رابطة آن با دريافت يد نوزاد انجام شده است، نتايج ارايه شده مؤيد افزايش اندازة تيروئيد در سه ماهة اول بارداري است. يافته‌ها در ساير گزارش‌ها نيز مشابه بود.[۲۱،۴،۲] بزرگ شدن حجم تيروئيد در زنان چندزا شايع‌تر بود كه در اين گزارش علت افزايش حجم ناشناخته ذكر شده است.[۳] در مطالعة برگوت نيز كه با هدف تعيين عملكرد اندازة تيروئيد در زنان با حاملگي طبيعي در مناطق عاري از كمبود يد انجام شده است، گزارش شد كه حجم تيروئيد در طول حاملگي در اين مناطق تغييري نمي‌يابد و در اين مطالعه كاهش T_4 و T_3 آزاد و افزايش برگشت‌پذيري T_3 آزاد و تغييرات هورموني در بيماران غيرتيروئيدي به عنوان قابليتي براي نگهداري انرژي با توجه به متابوليسم بالاي دورة بارداري توسط يك تطابق فيزيولوژيك ذكر شده است.[۹] در مطالعة نلسون نيز كه با هدف تعيين اندازة تيروئيد طي بارداري انجام شده است، گزارش شده است كه افزايش اندازة تيروئيد طي بارداري تدريجي است و اندازه‌گيري اين تغييرات تدريجي مشكل است.[۸] يافته‌هاي مطالعات مذكور در رابطه با وضعيت حجم تيروئيد و يد ادرار با تعداد زايمان نشان‌دهندة وجود ارتباط بين تعداد زايمان است. به نظر مي‌رسد با توجه به اينكه حاملگي به طور فيزيولوژيك غده تيروئيد را تحريك مي‌كند و با عنايت به تغييرات هورمون‌هاي تيروئيد طي بارداري كه هم در محيط با دريافت يد مناسب و هم در محيط با دريافت يد ناكافي ايجاد مي‌شوند، عامل ديگري غير از تغييرات هورموني سبب افزايش حجم تيروئيد در مناطق با كمبود يد مي‌شود كه اين عامل در تعداد زايمان‌هاي بيشتر فعال شده و از ميزان ذخاير يد فرد مي‌كاهد. همبستگي معني‌دار مشاهده شده نيز مؤيد اين مطلب است. از اين رو، پيشنهاد مي‌شود در اين مناطق از مكمل‌هاي يد در دورة بارداري به ميزان توصيه شدة سازمان بهداشت جهاني ۲۰۰ µg/day< استفاده شود. بر اساس ويژگي معمول مطالعات طولي كه عدم مراجعه و ادامة طرح از سوي بعضي از نمونه‌هاست، اطلاعات نوزادان در مطالعة حاضر در اين مادران كافي نبوده حجم بيشتر اطلاعات براي تحليل‌هاي آماري نياز است. از مشكلات جمع‌آوري اطلاعات در اين جمعيت، مهاجرت زياد و در پاره‌اي موارد قطع همكاري نمونه‌ها به دليل نمونه‌گيري‌هاي مكرر بود.

سپاسگزاري

از تمامي نمونه‌هاي مورد بررسي در اين مطالعه تقدير و تشكر مي‌گردد. نويسندگان مراتب سپاس خويش را از خانم‌ها الهام شجاعي، سحر عسگري و گلشن اميرشكاري در اجراي طرح اعلام مي‌دارند.

References

1. Glinoer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? Thyroid 1999; 9: 631-5.
2. Glinoer D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 276-87.
3. Smyth PP, Hetherton AM, Smith DF, Radcliff M, O'Herlihy C. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2840-3.
4. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedus L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: the goitrogenic effect of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 1216-20.
5. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodoprophylaxis on

thyroid size during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 482-5.
6. Caron P, Hoff M, Bazzi S, Dufor A, Faure G, Ghandour I, et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. Thyroid 1997; 7: 749-54.
7. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1078-83.
8. Nelson M, Wickus GG, Caplan RH, Beguin EA. Thyroid gland size in pregnancy. An ultrasound and clinical study. J Reprod Med 1987; 32: 888-90.
9. Berghout A, Endert E, Ross A, Hogerzeil HV, Smits NJ, Wiersinga WM. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41: 375-9.
10. Rotondi M, Amato G, Biondi B, Mazziotti G, Del Buono A, Rotonda Nicchio M, et al. Parity as a thyroid size-determining factor in areas with moderate iodine deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4534-7.
11. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Goiter prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53: 479-85.
12. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. Eur J Endocrinol 1998; 138: 536-42.
13. Aboul-Khair SA, Crooks J, Turnbull AC, Hytten FE. The physiological changes in thyroid function during pregnancy. Clin Sci 1964; 27:195-207.
14. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Guma A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53: 629-34.
15. Rotondi M, Amato G, Biondi B, Mazziotti G, Del Buono A, Rotonda Nicchio M, et al. Parity as a thyroid size-determining factor in areas with moderate iodine deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4534-7.
16. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Parity is associated with increased thyroid volume solely among smokers in an area with moderate to mild iodine deficiency. Eur J Endocrinol 2002; 146: 39-43.
17. Sandell EB, Kolthoff IM .Micro determination of iodine by catalytic method. Microchem Acta 1937;1: 9-25.
18. Delange F, de Benoist B, Burgi H. ICCIDD Working Group. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. Bull World Health Organ 2002; 80: 633-6.
19. Crooks J, Tulloch MI, Turnbull AC, Davidsson D, Skulason T, Snaedal G. Comparative incidence of goitre in pregnancy in Iceland and Scotland. Lancet 1967; 2: 625-7.
20. Struve CW, Haupt S. Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. Thyroid 1993; 3: 7-9.
21. Glinoer D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 258-69.