

بررسی شیوع تأخیر رشد داخل رحمی و عوامل خطر مرتبط با آن در استان ایلام در سال ۱۳۹۳

راضیه میرزائی^۱، دکتر کوروش سایه‌میری^۲، میرهادی موسوی^۳، اشرف
دیرکوند مقدم^۴، خیرالله اسداللهی^{۵*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۲. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۳. استادیار گروه نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۴. مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۵. استاد گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۷/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۰۵

خلاصه

مقدمه: تأخیر رشد داخل رحمی، یک فرآیند فیزیولوژیک و پاتولوژیک است که سبب کندی رشد جنین می‌شود. این عارضه نه تنها مرگ‌ومیر جنین را افزایش می‌دهد، بلکه با اثرات مضر بر مراحل نوزادی و بزرگسالی همراه است. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین شیوع تأخیر رشد داخل رحمی و شناسایی عوامل خطر مرتبط با آن در استان ایلام انجام شد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی - تحلیلی ابتدا شیوع تأخیر رشد داخل رحمی به صورت مقطعی از بین کل متولدین سال ۱۳۹۳ در استان ایلام محاسبه شد، سپس در قالب یک مطالعه مورد-شاهدی، ۷۸۱ نفر از نوزادان (۲۴۷ نفر در گروه مورد و ۵۳۴ نفر در گروه شاهد) وارد مطالعه شدند. تمام نوزادان متولد شده با وزن زیر صدک دهم به عنوان گروه مورد و از میان نوزادان با وزن بالای صدک دهم دو برابر موردها به عنوان گروه شاهد و به صورت تصادفی انتخاب شدند. اطلاعات مورد نیاز شامل اطلاعات فردی و بالینی بیماران از پرونده‌های بیمارستانی استخراج گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های کای‌دو، دقیق فیشر و مدل رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: شیوع تأخیر رشد داخل رحمی در استان ایلام در دوره مطالعه شده در میان ۹۵۰۳ نوزاد به میزان ۲/۸٪ برآورد گردید. بین متغیرهای چندقلویی ($p=۰/۰۰۰۱$)، داشتن سابقه مرگ داخل رحمی جنین ($p=۰/۰۰۲$)، محل سکونت مادر ($p=۰/۰۰۱$) و همچنین بین بیماری‌های اتوایمیون ($p=۰/۰۰۳$)، کلیوی ($p=۰/۰۱$)، پره‌اکلامپسی ($p=۰/۰۰۰۱$)، استفراغ شدید حاملگی ($p=۰/۰۱$)، کم کاری تیروئید تحت درمان ($p=۰/۰۰۹$) و نوع زایمان ($p=۰/۰۰۱$) با تولد نوزاد دچار تأخیر رشد داخل رحمی جنین ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت.

نتیجه‌گیری: میزان شیوع تولد نوزادان مبتلا به تأخیر رشد داخل رحمی در استان ایلام در حد استاندارد جهانی است. بارداری چندقلویی، سابقه داشتن مرگ داخل رحمی، پره‌اکلامپسی، استفراغ شدید حاملگی و بیماری‌های اتوایمیون و کلیوی و سکونت در روستا، احتمال ابتلاء به تأخیر رشد داخل رحمی را افزایش می‌دهند.

کلمات کلیدی: پیامد بارداری، تأخیر رشد داخل رحمی، شیوع، عوامل خطر، SGA

* نویسنده مسئول مکاتبات: خیرالله اسداللهی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران. تلفن: ۰۸۴-۳۲۲۲۷۱۲۶؛ پست الکترونیک:

masoud_1241@yahoo.co.uk

مقدمه

زندگی جنینی و خارج رحمی در امتداد یکدیگر مسیری را مشخص می‌سازند که طی آن رشد و تکامل فرد تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، محیطی و اجتماعی رقم می‌خورد. حوادث پری‌ناتال که سبب تولد یک نوزاد و شیرخوار پرخطر می‌گردد، تحت تأثیر عوامل مادری- جنینی و حوادث حول زایمان قرار دارد که نشانگر وضعیت سلامت جامعه و خانواده می‌باشد (۱). از مهم‌ترین عواملی که با مرگ‌ومیر و عوارض نوزادی ارتباط دارد، وزن نوزاد است (۲).

وزن هنگام تولد، اثر تعیین‌کننده‌ای بر روی مراحل بعدی رشد و میزان مرگ نوزادان دارد (۳). جنین نوزادی که دارای وزن بالاتر و یا پایین‌تر از محدوده وزن طبیعی باشد، در معرض خطر افزایش احتمال مرگ‌ومیر قرار دارد و اگر زنده بماند، در معرض آسیب‌های جسمی و عصبی قرار می‌گیرد. کاهش مرگ‌ومیر و ناتوانی‌ها وابسته به پیشگیری از تولد با وزن غیر طبیعی، تشخیص قبل از تولد و درمان زودرس عوامل مؤثر بر رشد می‌باشد (۴). بر اساس نتایج پژوهش‌های مختلف، وزن هنگام تولد یکی از عوامل اصلی تعیین‌کننده بقاء، رشد جسمانی و مغزی کودک بوده و نشانه معتبری از رشد داخل رحمی می‌باشد (۱). نارسی، وزن کم هنگام تولد و تأخیر رشد داخل رحمی، عواملی هستند که می‌توانند رشد پس از تولد را تحت تأثیر قرار داده، باعث مرگ‌ومیر دوره نوزادی و یا ناتوانی در دوره‌های مختلف زندگی شوند (۵).

تأخیر رشد داخل رحمی^۱ و تولد نوزادان کوچک برای سن حاملگی^۲، دومین علت مرگ‌ومیر پس از نارس بودن است که تخمین زده می‌شود در ۵۲٪ مرده‌زایی‌ها نیز دخالت داشته باشد (۶). تأخیر رشد داخل رحمی یک فرآیند فیزیولوژیک و پاتولوژیک است که سبب کنندی رشد جنین شده و در ۱۰-۳٪ بارداری‌ها اتفاق می‌افتد (۷). در مطالعه ناصح و همکاران (۲۰۰۵) در بیرجند، شیوع وزن کم هنگام تولد ۲۴/۳٪ گزارش شد (۸). تعریف‌های متعددی بر اساس صدک‌ها، انحراف معیار و میزان رشد، از تأخیر رشد داخل رحمی (IUGR) وجود

دارد (۴). IUGR می‌تواند به شرایطی که وزن جنین زیر صدک دهم وزنی خود بر اساس سن بارداری و یا زمانی که وزنش زیر صدک ۲/۵ بر اساس دور (محیط) شکم قرار بگیرد، اطلاق شود (۹).

تأخیر رشد داخل رحمی یک مشکل چند وجهی است و با افزایش قابل توجه در بیماری‌زایی و مرگ‌ومیر دوران پری‌ناتال همراه است، زیرا نه تنها مرگ‌ومیر جنین را افزایش می‌دهد، بلکه بر مراحل نوزادی و بزرگسالی آن نیز اثر سوء دارد و خطر هایپوکسمی، اسیدوز و مرگ پیش از زایمان و دیسترس حین زایمان را در جنین افزایش می‌دهد و نوزاد را در معرض برخی اختلالات متابولیک، غلظت خون بالا، اشکالات ریوی، خونریزی داخل بطنی، اختلالات شناختی و فلج مغزی قرار می‌دهد. این موضوع هم در مورد نوزادان ترم و هم پره‌ترم صادق است. به علاوه IUGR به عنوان یک عامل خطر در ایجاد مشکلات سلامتی در دوران بزرگسالی از قبیل دیابت، فشارخون بالا و بیماری قلبی- عروقی نقش دارد (۴). IUGR بر اساس الگوی تأخیر رشد به دو دسته تقسیم می‌شود، IUGR یا SGA به انواع قرینه (سیمتریک) و غیر قرینه (آسیمتریک) تقسیم‌بندی شده است. در نوع قرینه، جنین در سرتاسر طول بارداری پیشرفت خیلی کندی دارد و از مراحل خیلی اولیه تحت تأثیر قرار می‌گیرد. در این نوع تأخیر قد و دور سر کوچک‌تر از اندازه نرمال برای سن جنینی بوده و معمولاً از فرآیندهای نشأت گرفته از اوایل بارداری منتج می‌شود. در IUGR غیر قرینه، جنین در سه ماهه اول و دوم به صورت نرمال رشد می‌کند، اما در سه ماهه سوم با مشکلاتی مواجه می‌شود. کمبودهای تغذیه‌ای، تغییر عملکرد جفتی - رحمی معمولاً با تأخیر رشد داخل رحمی جنین از نوع غیر قرینه در ارتباط هستند (۹). برخی عوامل مؤثر بر تأخیر رشد داخل رحمی شامل: سابقه بیماری‌های مزمن مادر (فشارخون بالا، بیماری‌های کلیوی، دیابت و آنمی)، شاخص توده بدنی، روند افزایش وزن مادر در طی حاملگی، سن مادر در هنگام بارداری، شغل، انواع عفونت‌های جنینی، ناهنجاری‌های کروموزومی، رتبه تولد، فاصله زایمان، جنس نوزاد، سن داخل رحمی، دکولمان و جفت سر

¹ Intrauterine growth restriction

² Small for gestetional age

راهی می‌باشند (۴). نوزادان یکی از آسیب‌پذیرترین گروه‌های اجتماعی بوده و میزان مرگ‌ومیر آن به عنوان شاخص توسعه به شمار می‌آید که نشانگر وضعیت سلامت جامعه و خانواده است (۱۰). مشکلات عدیده‌ای که به دنبال تولد نوزادان مبتلا به IUGR ممکن است بروز کند، لزوم کار گسترده و دامنه‌دار را در جهت شناسایی هرچه بیشتر عوامل خطر گوشزد می‌کند.

لذا اولین قدم در کاهش مرگ‌ومیر و عوارض نوزادی، شناسایی نوزادان در معرض خطر و داشتن میزان شیوع تولد این نوزادان و عوامل خطر مرتبط با آن می‌باشد. با توجه متفاوت بودن میزان شیوع IUGR و تفاوت فاکتورهای اجتماعی و جغرافیایی و اقتصادی و فرهنگی در مناطق مختلف کشور و امکان اثرگذاری این عوامل بر تأخیر رشد داخل رحمی و در مناطق مختلف و عدم انجام مطالعه‌ای در رابطه با تأخیر رشد داخل رحمی در غرب کشور، مطالعه حاضر با هدف تعیین شیوع و عوامل خطر مرتبط با IUGR در استان ایلام انجام شد که نتایج آن می‌تواند به کاهش بروز این‌گونه تولدها کمک نماید.

روش کار

این مطالعه با دو هدف تعیین شیوع تأخیر رشد داخل رحمی در استان ایلام در سال ۱۳۹۳ از طریق یک مطالعه مقطعی و نیز تعیین عوامل خطر مرتبط با IUGR از طریق طراحی یک مطالعه گذشته‌نگر مورد - شاهی در زایشگاه‌های موجود در کل شهرستان‌های استان ایلام که مشتمل بر ۹ زایشگاه بود، انجام شد. جهت تعیین عوامل خطر مرتبط با IUGR در این پژوهش و به خاطر کم بودن تعداد نوزادان مبتلا به تأخیر رشد داخل رحمی، همه نوزادان IUGR به عنوان گروه مورد انتخاب شدند که البته به علت در دسترس نبودن و یا نقص در پرونده، در نهایت ۲۴۷ نوزاد IUGR به عنوان مورد انتخاب و جهت بالا بردن توان پژوهش به تعداد دو برابر موردها (۵۳۴ نوزاد)، از نوزادان سالم با وزن نرمال به صورت تصادفی به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند.

هر نوزاد متولد شده با وزن پایین‌تر از صدک دهم وزنی بر اساس سن حاملگی و جنس جنین بر اساس نمودار رشد فنتون (Fenton) به عنوان گروه مورد و نوزادان متولد شده با وزن بالاتر از صدک دهم وزنی بر اساس سن حاملگی و جنس بر اساس نمودار رشد فنتون (Fenton) به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: نوزاد زنده، مشخص بودن دقیق سن حاملگی و سن حاملگی ۲۶-۴۲ هفته بارداری بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم رضایت شرکت‌کنندگان برای همکاری و یا نقص زیاد در اطلاعات موجود در پرونده بود.

معیار تعیین سن حاملگی در مادرانی که عادت ماهانه منظم داشتند، تاریخ آخرین عادت ماهانه و در آنهایی که عادت نامنظم داشتند یا تاریخ آخرین عادت ماهانه را نمی‌دانستند، سونوگرافی سه ماهه اول بود.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات، پرسشنامه‌ای شامل مشخصات جمعیتی و پرسش‌های مربوط به عوامل خطر ساز بود که روایی محتوایی آن توسط اساتید صاحب نظر مورد تأیید قرار گرفته بود و از طریق اطلاعات موجود در پرونده تکمیل گردید. داده‌ها توسط دو نفر مامای آموزش دیده با استفاده از پرسش‌نامه جمع‌آوری شد. به منظور رعایت نکات اخلاقی پژوهش، پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه، اطلاعات لازم از پرونده‌ها استخراج گردید. تمام اطلاعات استخراجی بدون ذکر نام بوده و اطلاعات به طور محرمانه نگهداری شد.

بعد از کدگذاری و ورود اطلاعات خام از پرسشنامه‌ها، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶)، مورد تجزیه و تحلیل گرفتند. برای سنجش تأثیر متغیرهای مستقل در تولد نوزاد IUGR، از آزمون‌های کای اسکوئر، آزمون دقیق فیشر و رگرسیون لجستیک تک متغیره، نسبت برتری (odds ratio) استفاده و حدود اطمینان ۰/۹۵ در نظر گرفته شد و سپس برای حذف اثر تعاملی و یا مخدوشگری متغیرهای مستقل، از روش رگرسیون لجستیک چند متغیره استفاده گردید. میزان p کمتر یا مساوی ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس یافته‌های این مطالعه، تعداد کل متولدین زنده سال ۱۳۹۳ در زایشگاه‌های سراسر استان ۹۵۰۳ نفر بود که با توجه به شناسایی نوزاد مبتلا به تأخیر رشد داخل رحمی به روش سرشماری (به رقم ۲۷۰ نفر)، شیوع تولد نوزاد مبتلا به تأخیر رشد داخل رحمی در کل استان در طول سال ۱۳۹۳، ۲/۸٪ به دست آمد. میانگین و انحراف معیار سن مادران در گروه مورد ۲۸/۲±۵/۹ سال و در گروه شاهد ۲۸/۶±۵/۶ سال بود که دو گروه از این نظر اختلاف آماری معنی‌داری با هم نداشتند (p=۰/۹۸). از میان مادران نوزادان شرکت‌کننده در مطالعه، بیشترین فراوانی مربوط به زنان نخست‌زا (بدون سابقه زایمان) به

تعداد ۴۲۱ نفر (۵۳/۹٪) و پس از آن مادران با سابقه داشتن یک زایمان قبلی به تعداد ۲۳۴ نفر (۳۰٪)، میانه سن حاملگی در این مطالعه، ۳۹ هفته و دامنه آن بین ۴۲-۲۷ هفته بود.

توزیع فراوانی، قدرت ارتباط و سطح معنی‌داری متغیرهای مستقل تحت مطالعه در جداول ۱ تا ۳ آمده است. در این جداول توزیع فراوانی هر کدام از متغیرهای مورد بررسی در دو گروه مورد و شاهد به طور جداگانه نشان داده شده است و ارتباط هر کدام از متغیرها با تولد نوزاد IUGR همراه با برآورد نسبت شانس خام و فاصله اطمینان و سطح معنی‌داری آمده است.

جدول ۱- عوامل خطر فردی مادری مرتبط با نوزادان مبتلا به تأخیر رشد داخل رحمی

متغیر	فراوانی		نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)	سطح معنی‌داری
	مورد (۲۴۷ نفر)	شاهد (۵۳۴ نفر)		
سن حاملگی (درصد تعداد)	کمتر از ۱۸ سال	۵ (۲)	۱۱ (۲)	*۰/۷۹
	۱۸-۳۵ سال	۲۰۹ (۸۴/۳)	۴۶۲ (۸۶/۵)	
بالاتر از ۳۵ سال	بی‌سواد و ابتدایی	۴۱ (۱۶/۵)	۸۱ (۱۵/۱)	**۰/۵۲
	راهنمایی	۳۵ (۱۴/۱)	۸۳ (۱۵/۵)	
تحصیلات مادر	دبیرستان و دانشگاه	۱۷۱ (۶۹/۲)	۳۷ (۶۹/۶)	*۰/۵۶
	خانه‌دار	۲۳۸ (۹۶/۳)	۵۲۶ (۹۸/۵)	
شغل مادر	شاغل	۹ (۳/۶)	۸ (۱/۵)	**۰/۱
	شهر	۱۴۷ (۵۹/۵)	۳۸۲ (۷۱/۵)	
محل سکونت	روستا	۱۰۰ (۴۰/۵)	۱۵۲ (۲۸/۵)	**۰/۰۰۱
	داشتهن سابقه زایمان	۹۴ (۳۸/۱)	۲۶۶ (۴۹/۸)	
رتبه تولد	نخست‌زا	۱۵۳ (۶۱/۹)	۲۶۸ (۵۰/۲)	**۰/۰۰۲

* آزمون دقیق فیشر، ** آزمون کای دو

جدول ۲- عوامل خطر مادری مرتبط با نوزادان مبتلا به تأخیر رشد داخل رحمی

متغیر	گروه مورد (۲۴۷ نفر)	گروه شاهد (۵۳۴ نفر)	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)	سطح معنی‌داری
بیماری‌های کلیوی	ندارد	۲۴۱ (۹۷/۶)	۵۳۳ (۹۹/۸)	*۰/۰۰۵
	دارد	۶ (۲/۴)	۱ (۰/۲)	
فشارخون بالا	ندارد	۲۳۴ (۹۴/۷)	۵۱۳ (۹۶)	**۰/۳۹
	دارد	۱۳ (۵/۲)	۲۱ (۳/۸)	
پره‌اکلامپسی	ندارد	۲۲۹ (۹۲/۷)	۵۲۴ (۹۸/۱)	**۰/۰۰۱
	دارد	۱۸ (۷/۳)	۱۰ (۱/۹)	
بیماری‌های اتوایمیون	ندارد	۲۴۱ (۹۷/۶)	۵۳۲ (۹۹/۶)	*۰/۰۱
	دارد	۶ (۲/۴)	۲ (۰/۴)	

ندارد	۲۴۳ (۹۸/۴)	۵۳۲ (۹۹/۶)	۱
میوم در بارداری	دارد	۴ (۱/۶)	۴/۴۳ (۰/۸-۲۴/۳۷)
ندارد	۲۴۴ (۹۸/۸)	۵۲۸ (۹۸/۹۹)	۱
بیماری قلبی و عروقی	دارد	۳ (۱/۲)	۱/۰۷ (۰/۲۶-۴/۳۲)
ندارد	۲۴۱ (۹۷/۵)	۵۲۳ (۹۹/۸)	۱
استفراغ شدید	دارد	۶ (۲/۵)	۱۲/۲۵ (۱/۴۲-۱۰۵/۵۳)
ندارد	۲۴۲ (۹۸)	۵۰۵ (۹۴/۶)	۱
کم کاری تیروئید	دارد	۵ (۲)	۰/۳۶ (۰/۱۳-۰/۹۴)
تحت درمان			

* آزمون دقیق فیشر، ** آزمون کای دو

جدول ۳- عوامل خطر در نوزاد مبتلا به تأخیر رشد داخل رحمی

متغیر	مورد (۲۴۷ نفر)	شاهد (۵۳۴ نفر)	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۰/۹۵)	سطح معنی داری
سن حاملگی	۲۲۵ (۹۱/۱)	۵۰۳ (۹۴/۲)	۱	
کمتر از ۳۷ هفته	۲۲ (۸/۹)	۳۱ (۵/۸)	۱/۵۷ (۰/۸۹-۲/۷۸)	**۰/۱۱
سابقه مرده‌زایی (در مولتی پارها)	۹۳ (۳۷/۷)	۲۶۸ (۵۰/۲)	۱	
خیر (چندزا) / بله (چندزا)	۴ (۱/۶)	۱ (۰/۲)	۱۱/۵۲ (۱/۲۷-۱۰۴/۴)	*۰/۰۰۱
سابقه تولد نوزاد کم وزن (در مولتی پارها)	۹۰ (۳۶/۴)	۲۶۴ (۴۹/۴)	۱	
خیر (چندزا) / بله (چندزا)	۳ (۱/۲)	۰ (۰)	۴/۷۳ (۰/۵۳-۱۸/۲)	*۰/۹۹
نوع زایمان	۱۳۳ (۵۳/۸)	۲۴۶ (۴۶/۱)	۱	
طبیعی / سزارین	۱۱۴ (۴۶/۱)	۲۸۸ (۵۳/۹)	۰/۷۲ (۰/۵۳-۰/۹۸)	**۰/۰۳
ناهنجاری‌های مادرزادی	۲۴۵ (۹۹/۱)	۵۳۳ (۹۹/۸)	۱	
خیر / بله	۲ (۰/۸)	۱ (۰/۱)	۴/۳۵ (۰/۳۹-۴۸/۲)	*۰/۱
جنسیت نوزاد	۱۲۳ (۴۹/۷)	۲۸۴ (۵۳/۱)	۱	
پسر / دختر	۱۲۴ (۵۰/۲)	۲۵۰ (۴۶/۸)	۱/۱۴ (۰/۸۳-۱/۵۸)	**۰/۴
آپگار دقیقه اول	۲۲۳ (۹۸)	۵۲۳ (۹۷/۹)	۱	
۷-۱۰ / پایین‌تر از ۷	۵ (۲)	۱۱ (۲/۱)	۰/۹۸ (۰/۳۳-۲/۸۵)	**۰/۹۷
آپگار دقیقه پنجم	۲۴۶ (۹۹/۶)	۵۳۳ (۹۹/۸)	۱	
۷-۱۰ / پایین‌تر از ۷	۱ (۰/۴)	۱ (۰/۲)	۲/۱۶ (۰/۱۳-۳۴/۷۸)	*۰/۵۷
چندقلویی	۲۲۴ (۹۰/۷)	۵۲۸ (۹۸/۹)	۱	
تک قلو / دو یا چندقلو	۲۳ (۹/۳)	۶ (۱/۱)	۹/۰۳ (۳/۶۳-۲۲/۴۲)	**۰/۰۰۰۱

* آزمون دقیق فیشر، ** آزمون کای دو

ورود متغیرهای معنی‌دار ($p \leq 0/05$) و نیز متغیرهایی که در آستانه معنی‌دار شدن ($p < 0/2$) واقع بودند، بعد از تعدیل و حذف اثر مخدوش‌کنندگی توسط مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره، عوامل خطر مستقل در بروز تولد نوزاد مبتلا به IUGR تعیین گردید (جدول ۴).

در آزمون‌های تک متغیره، ارتباط آماری معنی‌داری بین رتبه تولد، محل سکونت مادر، سابقه مرده‌زایی، استفراغ شدید حاملگی، نوع زایمان، عدم مصرف مکمل‌های بارداری، تعداد قل و بیماری‌های پره‌اکلامپسی، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های اتوایمیون و کم کاری تیروئید درمان شده با تولد نوزاد IUGR وجود داشت ($p \leq 0/05$) که در مرحله بعد، در تحلیل دو متغیره با

جدول ۴- برآورد نسبت شانس تعدیل یافته عوامل خطر مرتبط با تولد نوزاد IUGR

عوامل خطر	(فاصله اطمینان ۹۵٪) نسبت شانس تعدیل یافته	سطح معنی‌داری
سابقه مرده‌زایی (در مولتی‌پارها)	۱۶/۴۹ (۱/۴۸-۱۸۳/۷۵)	۰/۰۲
چندقلویی	۲۴/۰۹ (۸/۱۴-۷۱/۳۳)	۰/۰۰۰۱
پره‌اکلامپسی	۵/۲۵ (۲/۷۱-۲۱/۰)	۰/۰۰۰۱
بیماری‌های کلیوی	۱۸/۹۴ (۱/۹۳-۱۸۵/۱۹)	۰/۰۱
بیماری‌های اتوایمیون	۷/۶۲ (۱/۱۹-۴۸/۵۱)	۰/۰۳
سکونت در روستا	۱/۸۶ (۱/۲۸-۲/۷۱)	۰/۰۰۱
نخست‌زا بودن	۰/۰۹ (۰/۰۰۱-۱۰/۰۰۴)	۰/۴
استفراغ شدید حاملگی	۱۵/۵۴ (۱/۷-۱۴۱/۶۶)	۰/۰۱
کم کاری تیروئید تحت درمان	۰/۲ (۰/۰۶-۰/۶۷)	۰/۰۰۹
سزارین	۰/۵۱ (۰/۳۴-۰/۷۴)	۰/۰۰۱

بحث

رشد جنینی نتیجه فعل و انفعال پیچیده بین رشد بالقوه ژنتیکی جنین و اثر محیط داخل رحمی مادر می‌باشد (۱۱). تأخیر رشد داخل رحمی، یکی از دلایل اصلی مرگ‌ومیر و ناخوشی دوران بارداری است (۱۲). در نوزاد مبتلا به IUGR، خطر مرگ داخل رحمی، هایپوکسی و عوارض طولانی مدتی چون قامت کوتاه، نقص تکامل دستگاه عصبی، دیابت و فشارخون افزایش می‌یابد (۱۳). در مطالعه حاضر میزان شیوع تأخیر رشد داخل رحمی و برخی عوامل خطر مرتبط با آن در نوزادان متولد شده در استان ایلام مورد بررسی قرار گرفت.

در رابطه با شیوع تولد نوزادان IUGR در کشور ایران ارقام مختلفی ذکر شده است. بر اساس نتایج مطالعه حاضر شیوع IUGR در استان ایلام بر اساس سرشماری کل نوزادان متولد شده در سال ۱۳۹۳، ۲/۸٪ برآورد گردید که در مقایسه با شیوع ذکر شده در مقالات مختلف، در حداقل طیف گزارش شده جهانی می‌باشد. از جمله در مطالعه مروری اسمیس و همکاران (۲۰۰۶)، شیوع IUGR، ۱۰-۳٪ گزارش شد (۱۴).

در مطالعه منجم‌زاده و همکاران (۲۰۰۷) در اهواز، شیوع تولد نوزادان IUGR، ۴/۳٪ بود (۵) که تقریباً با مطالعه حاضر هم‌خوانی داشت، با این حال در مطالعه زپدا مونرئال و همکاران (۲۰۱۲)، شیوع جهانی IUGR، ۱۳/۵٪ گزارش شد که از میزان شیوع آن در ایلام بیشتر می‌باشد (۱۵).

با توجه به نوع اندازه‌گیری شیوع در مطالعه حاضر که به روش سرشماری در کل استان ایلام بود، می‌توان با

اطمینان کامل از اندازه‌گیری دقیق شیوع نسبت به برآوردهای ذکر شده در مطالعات دیگر خبر داد. در مقاله مروری گادینیو (۲۰۱۳)، اشاره شد که شیوع IUGR در نوزادان زنده متولد شده با وزن زیر صدک ده، در سال ۲۰۱۰ در فرانسه ۸/۹٪ بوده است (۱۶). علت متفاوت بودن شیوع ذکر شده در مقالات مختلف می‌تواند علاوه بر تفاوت در فاکتورهای اجتماعی، اقتصادی، فرهنگی و وجود ریسک فاکتورهای مختلف در جوامع گوناگون، ناشی از تفاوت در تعریف ارائه شده برای نوزادان IUGR، از جمله انتخاب صدک‌های متفاوتی چون صدک دهم و پنجم و سوم باشد.

در مطالعه حاضر، از میان عوامل خطری که در نهایت در تحلیل رگرسیون هم معنی‌دار شدند، بارداری چندقلویی بیشترین خطر را در رابطه با تولد نوزاد IUGR نشان داد. در مطالعه فاکس و همکاران (۲۰۱۱) در آمریکا که بر روی نوزادان دوقلو انجام شد، در ۴۷٪ نوزادان دوقلو حداقل یکی از قل‌ها IUGR بودند و عنوان شد که IUGR در بارداری‌های دوقلو بسیار شایع می‌باشد (۱۷).

در مطالعه حاضر ۹/۳٪ از نوزادان IUGR؛ دو یا چندقلو بودند، در حالی که در گروه شاهد تنها ۱/۱٪ از نوزادان دو یا چندقلو بودند. در مطالعه مروری گادینیو (۲۰۱۳)، بارداری چندقلویی (از هفته ۳۰ بارداری به بعد) به عنوان عامل خطر برای تولد نوزاد کوچک برای سن حاملگی در نظر گرفته شد (۱۶). در مطالعه میرزاحیمی و همکاران (۲۰۰۶) در اردبیل، ارتباط مثبت بین خطر کم وزنی هنگام تولد و دو یا چندقلو بودن نوزادان مشاهده شد

یکی از عوامل اصلی افزایش شیوع IUGR در این بیماران باشد. از دیگر دلایل احتمالی مربوط به پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی و به تبع آن تولد نوزاد مبتلا به IUGR می‌توان به وجود التهاب مزمن و تولید اتوانتی‌بادی‌ها و عدم تعادل سیستم ایمنی و ایسکمی جفت در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی اشاره کرد (۲۷). در مطالعه حاضر ۴۰/۵٪ از نوزادان IUGR روستانشین بودند. ابتدا در تحلیل یک متغیره و سپس در رگرسیون لوجستیک ارتباط معنی‌دار بین تولد نوزادان IUGR و روستانشینی تقویت گردید. اما برخلاف آنچه در مطالعه حاضر مشاهده شد، در مطالعه افتخار و همکاران (۲۰۰۶) در بندرعباس، ارتباط معنی‌داری بین تولد نوزاد IUGR و روستانشینی مشاهده نشد (۲۱). مطالعه لیسونکوا و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که عوارض نامطلوبی چون وزن کم برای سن حاملگی در مادران ساکن روستا به طور معنی‌داری نسبت به مادران ساکن شهر بیشتر است (۲۸). در مطالعه کانانورا و همکاران (۲۰۱۶) میزان مرگ‌ومیر نوزادی و کم‌وزنی هنگام تولد در جوامع روستایی از میانگین ملی بیشتر بود (۲۹). با توجه به مطالعات مختلف انجام شده می‌توان گفت عوامل مختلفی چون وضعیت اجتماعی-اقتصادی، آموزش مادران باردار، کمیت و کیفیت مراقبت‌های بهداشتی در مناطق روستایی، میزان فاصله از مراکز بهداشتی و درمانی و دسترسی به خدمات بهداشتی می‌تواند عامل تعیین‌کننده در میزان پیامدهای نامطلوب ایجاد شده در دوران پری‌ناتال باشد. در مطالعه حاضر همچنین استفراغ شدید حاملگی در تحلیل یک متغیره با تولد نوزاد IUGR ارتباط معنی‌داری داشت و در رگرسیون لوجستیک این رابطه مجدداً معنی‌دار شد. اگر چه باز هم به دلیل کم بودن تعداد مادران مبتلا به استفراغ شدید بارداری در مطالعه، دامنه اطمینان وسیع حاصل شد. در سایر مطالعات نتایج مختلفی مشاهده شد، به عنوان مثال در مطالعه کوموتسا و همکاران (۲۰۱۳) در لندن، میزان بروز تولد نوزادان کوچک برای سن حاملگی در مادران مبتلا به استفراغ شدید حاملگی (HG) به طور معنی‌داری بیشتر بود (۳۰). در مطالعه بایاکایاسی و همکاران (۲۰۱۵) در ترکیه، ارتباط معنی‌داری بین

(۱۰). در مطالعه نیزارد (۲۰۱۳) در فرانسه نیز اشاره شد که با اجتناب از بارداری‌های چندقلویی می‌توان خطر ابتلاء به IUGR را محدود کرد (۱۸). بر اساس مطالعات انجام شده، دلیل کم‌وزنی در نوزادان دوقلو اغلب اوقات نامعلوم است، اما از دلایلی که می‌توان خصوصاً در دوقلوهای مونوگوریون به آن اشاره کرد، اشتراک‌گذاری نابرابر یا قرارگیری بندناف به صورت ولانتموس (باد بزنی) می‌باشد، از دیگر دلایل احتمالی می‌توان به ازدحام داخل رحمی جنین‌ها اشاره کرد (۱۹).

در مطالعه حاضر در رابطه با داشتن سابقه مرگ داخل رحمی جنین و تولد نوزاد مبتلا به IUGR، ارتباط معنی‌داری در تحلیل چند متغیره مشاهده شد. اگرچه به دلیل کم بودن کل موارد مرگ داخل رحمی در مطالعه، دامنه اطمینان وسیع به دست آمد. در برخی مطالعات همچون هانگ و همکاران (۲۰۱۳) در تایوان، ارتباط آماری معنی‌دار مثبتی بین احتمال تولد نوزاد IUGR و داشتن سابقه مرگ داخل رحمی جنین وجود داشت (۲۰). با این وجود، در مطالعه افتخار و همکاران (۲۰۰۶) در بندرعباس، ارتباط آماری معنی‌داری بین سابقه مرده‌زایی و تولد نوزاد IUGR مشاهده نشد (۲۱). در مطالعه ویجس و همکاران (۲۰۱۷)، ۲۰٪ از جنین‌هایی که دچار مرگ داخل رحمی شده بودند، IUGR بودند و تأخیر رشد داخل رحمی به عنوان یکی از دلایل مرده‌زایی ذکر شد (۲۲). به نظر می‌رسد علاوه بر اینکه یکی از دلایل مرگ داخل رحمی می‌تواند تأخیر رشد داخل رحمی جنین باشد، بر اساس مطالعات مختلف، بین تولد جنین IUGR و IUDF عوامل خطر مشابه زیادی از جمله پره‌اکلامپسی، ناهنجاری‌ها، عفونت و دکولمان جفت وجود دارد (۲۵-۲۲).

در مطالعه حاضر در مدل رگرسیون لوجستیک، خطر تولد IUGR با وجود پره‌اکلامپسی در مادر بیشتر قوت گرفت که با نتایج مطالعه آندرسون و همکاران (۲۰۱۳) در نیوزیلند هم‌خوانی داشت (۲۶). در مطالعه گادینیو (۲۰۱۳) نیز عامل خطر پره‌اکلامپسی با تولد نوزاد IUGR مرتبط بود (۱۶). به نظر می‌رسد اختلال پرفوزیون رحمی-جفتی در اثر آسیب سلول‌های آندوتلیال ناشی از پره‌اکلامپسی و ایجاد اسپاسم عروقی،

استفراغ شدید حاملگی و تولد نوزاد IUGR مشاهده نشد (۳۱). در مطالعه هاستوی و همکاران (۲۰۱۵) در فرانسه، خطر تولد نوزاد کوچک برای سن حاملگی در مادران دچار به HG بیشتر بود (۳۲). این اختلاف نتایج می‌تواند مربوط به اختلاف در جمع‌آوری داده‌ها و نحوه تعریف و گزارش مادران و محققین از استفراغ شدید باشد.

در مطالعه حاضر میزان بروز تولد نوزاد IUGR به طور معنی‌داری هم در تحلیل یک متغیره و هم در رگرسیون لوجستیک در مادران دچار بیماری‌های اتوایمیون (مالتیبیل اسکروزیس، آرتريت روماتوئید و لوپوس اریتماتوس) بیشتر بود.

در مطالعه چن و همکاران (۲۰۱۰) در تایوان، ارتباط معنی‌داری بین لوپوس اریتماتوس (SLE) و تولد نوزادان IUGR مشاهده شد (۳۳). در مطالعه بهارتی و همکاران (۲۰۱۵) در آمریکا نیز ارتباط معنی‌داری بین بروز نوزادان کوچک برای سن حاملگی و مادران مبتلا به آرتريت روماتوئید مشاهده شد (۳۴). نتایج مطالعه حاضر با گزارشات قبلی در این زمینه هم‌خوانی دارد و می‌تواند بیانگر تأثیر مستقیم بیماری‌های اتوایمیون بر رشد داخل رحمی جنین باشد. به نظر می‌رسد دلایلی چون آسیب عروقی همراه با انفارکتوس جفت و کاهش پرفوزیون جفتی به طور نسبی مسئول عواقب نامطلوب جنینی باشند.

در مطالعه حاضر، بین بیماری‌های کلیوی مادر و تولد نوزادان IUGR ارتباط معنی‌داری وجود داشت، البته منظور از بیماری کلیوی در این مطالعه شامل همه طیف بیماری‌های کلیه (از عفونت تا پیوند کلیه و دیالیز) بود. در مطالعه آمالیو و همکاران (۲۰۱۵) در بلغارستان اشاره شد که IUGR از ناهنجاری‌های شایع مرتبط با نارسایی کلیوی پیشرفته می‌باشد (۳۵). در مطالعه ندیو فردت و همکاران (۲۰۱۳)، اشاره شد که احتمال رخداد بارداری موفق با عوارضی چون فشارخون بالا، پره‌اکلامپسی، آنمی و مرگ داخل رحمی جنین کاهش می‌یابد (۳۶). به نظر می‌رسد عوارض ذکر شده در مطالعه ندیو فردت به عنوان ریسک فاکتوری برای ابتلاء جنین به تأخیر رشد داخل رحمی باشد. به عنوان مثال اختلال عملکرد و نارسایی

جفتی ناشی از پره‌اکلامپسی در بیماران کلیوی پیشرفته، خود می‌تواند عاملی برای رخداد IUGR در این بیماران باشد. لازم به ذکر است در مطالعه حاضر به دلیل کم بودن تعداد مادران مبتلا به بیماری‌های کلیوی، دامنه اطمینان وسیع اما معنی‌دار به‌دست آمد.

مطالعه مینا و همکاران (۲۰۱۵) در هندوستان نشان داد که هایپوتیروئیدی در بارداری با عوارضی همچون IUGR همراه است (۳۷). مطالعه ماراکا و همکاران (۲۰۱۶) در کانادا نشان داد که با درمان هایپوتیروئیدی در دوران بارداری از عوارض نامطلوبی نظیر کم‌وزنی هنگام تولد کاسته می‌شود (۳۸). در مطالعه مورد - شاهدی لوپامودرا و همکاران (۲۰۱۷) در هندوستان میزان LGA (وزن زیاد نسبت به سن حاملگی) در گروه هایپوتیروئیدی بیشتر بود (۳۹). در مطالعه شاه و همکاران (۲۰۱۶) در هندوستان نیز در گروه هایپوتیروئیدی درمان شده در دوران بارداری اختلالاتی نظیر نارس بودن و کم‌وزنی هنگام تولد کاهش یافته بود (۴۰). در مطالعه حاضر، مادران بیمار دچار کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین بودند که همچون سایر مطالعات مشابه، با کاهش میزان IUGR همراه بودند. به نظر می‌رسد جهت بررسی بیشتر رابطه بین IUGR و هایپوتیروئید درمان شده و درمان نشده و کنترل عوامل مخدوش کننده به مطالعات دقیق‌تری نیاز باشد.

در مطالعه حاضر، ۵۳/۸٪ از نوزادان مبتلا به IUGR از طریق زایمان به روش طبیعی متولد شده بودند، در حالی‌که این میزان در گروه شاهد ۴۶/۱٪ بود. در مطالعه ورنر و همکاران (۲۰۱۲) در نیویورک، میزان سزارین در نوزادان SGA بیشتر از زایمان طبیعی بود و بیان شد که سزارین تأثیری در بهبود پیامدهای نوزادی نداشته، بلکه با افزایش سندرم دیسترس تنفسی پس از زایمان در ارتباط است (۴۱).

در مطالعه جهانیان سادات محله و همکاران (۲۰۱۱) در ایران، ارتباط معنی‌داری بین نوع زایمان و تولد نوزاد مبتلا به IUGR مشاهده نشد (۴). در مطالعه هسماسانو و همکاران (۲۰۱۵) در رومانی، زایمان به روش سزارین در نوزادان مبتلا به IUGR به‌طور معنی‌داری بیشتر

اتوایمیون و کلیوی و سکونت در روستا احتمال ابتلاء به تأخیر رشد داخل رحمی را افزایش می‌دهد. با توجه به نتایج به‌دست آمده، می‌توان پس از شناسایی زنان پرخطر با آموزش و افزایش آگاهی خانواده‌ها و ایجاد تسهیلات و امکانات تشخیصی و درمانی لازم، از پیشرفت نامناسب سیر رشد جنین IUGR پیشگیری کرد و از سرعت آن کاست و بدین‌وسیله بروز عوارض کوتاه مدت و بلندمدت و مرگ‌ومیر ناشی از آن را کاهش داد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی شیوع و عوامل خطر مرتبط با تأخیر رشد داخل رحمی در استان ایلام در سال ۱۳۹۳" می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایلام انجام شد. بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی ایلام و پرسنل بیمارستان‌های سطح استان که با ما همکاری صمیمانه داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

بود، ولی از نظر نمره آپگار دقیقه اول بیشتر از ۶، بین دو گروه ارتباط آماری معنی‌داری یافت نشد (۴۲). با توجه به اینکه در اکثر مطالعات انجام شده، در جهت حذف تأثیر مخدوش‌کننده‌هایی چون داشتن سابقه سزارین قبلی، پاریته، مواردی چون مادر دیابتیک و سزارین‌های انتخابی در آمار کلی سزارین هیچ اشاره‌ای نشده است، نمی‌توان لزوماً اظهار داشت که بالا بودن میزان سزارین در این نوزادان در مطالعات مختلف، با IUGR بودن نوزاد مرتبط بوده است، لذا به نظر می‌رسد انجام مطالعات دقیق‌تری در مورد رابطه نوع زایمان در این گروه از نوزادان لازم باشد و پیامدهای احتمالی ناشی از نوع زایمان بر این نوزادان مورد مطالعه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

شیوع IUGR در استان ایلام در حد استاندارد جهانی و حتی کمتر است. بر اساس نتایج این مطالعه بارداری چندقلویی، سابقه داشتن مرگ داخل رحمی، پره‌اکلامپسی، استفراغ شدید حاملگی و بیمارهای

منابع

1. Delaram M, Akbari N. Weight gain in pregnancy and its correlation with birth weight of infants. *Knowl Health* 2008; 3(2):39-43. (Persian).
2. Mohamadian S, Vakili M, Tabande A. Survey ingredient preterm. *Magaz Med Gillan* 2001; 34:117-22. (Persian).
3. Richard B. Neonatal perinatal medicine disease of fetus and infant Nelson. Trans: Rahimzade K. 4th ed. Tehran: Nur Danesh; 2003. P. 197-9.
4. Jahanian Sadatmahale SH, Ziaei SA, Kazemnejad A. Effect of some risk factors associated with intrauterine growth retardation (IUGR). *J Guilan Univ Med Sci* 2011; 19(76):22-8. (Persian).
5. Monajemzadeh SM, Nazari M. Evaluation of ponderal index among intrauterine growth retarded term neonates. *Jundishapur Sci Med J* 2007; 7(1):56-64.
6. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med* 2008; 36(4):277-81.
7. Smith J, Megan M, Yoga K. The IUGR infant: a case study and associated problems with IUGR infants. *J Neonat Nurs* 2013; 19(2):46-53.
8. Naseh N, Ebrahimzadeh F, Behnia A, Saadatjoo SA. Prevalence and risk factors of SGA infants in Birjand hospitals. *J Birjand Univ Med Sci* 2005; 12(1-2):47-53. (Persian).
9. Verma P, Chaudhary H. Understanding intrauterine growth restriction (IUGR): a review. *J Biomed Sci* 2016; 2(4):31-7.
10. Mirzarahimi M, Saadati H, Brak M, Abasgholizadeh N, Azami A, Enteshari A. Incidence and risk factors for low-birth-weight infants. *J Ardabil Univ Med Sci* 2006; 9(1):69-79.
11. Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Diagnosis and management of IUGR in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2016; 16(5):39.
12. Mierzynski R, Dluski D, Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Kimber-Trojnar Z, Oleszczuk J, et al. Intra-uterine growth retardation as a risk factor of postnatal metabolic disorders. *Curr Pharm Biotechnol* 2016; 17(7):587-96.
13. Sehested LT, Pedersen P. Prognosis and risk factors for intrauterine growth retardation. *Dan Med J* 2014; 61(4):A4826.
14. Smith GC, Wood AM, Pell JP, Dobbie R. First cesarean birth and subsequent fertility. *Fertil Steril* 2006; 85(1):90-5.

15. Zepeda-Monreal J, Rodríguez-Balderrama I, Del Carmen Ochoa-Correa E, de la O-Cavazos M, Ambriz-López R. Risk factors associated with intrauterine growth restriction in newborns attended in a university hospital. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50(2):173-81.
16. Gaudineau A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013; 42(8):895-10.
17. Fox NS, Rebarber A, Klauser CK, Roman AS, Saltzman DH. Intrauterine growth restriction in twin pregnancies: incidence and associated risk factors. *Am J Perinatol* 2011; 28(4):267-72.
18. Nizard J. Prevention of IUGR. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013; 42(8):1008-17.
19. Puccio G, Giuffré M, Piccione M, Piro E, Malerba V, Corsello G. Intrauterine growth pattern and birthweight discordance in twin pregnancies: a retrospective study. *Ital J Pediatr* 2014; 40(1):43.
20. Hung TH, Hsieh TT, Lo LM, Chiu TH, Hsieh CC, Hsu JJ. Risk factors and perinatal outcomes associated with idiopathic small for gestational age Taiwanese newborns. *Int J Gynecol Obstet* 2013; 122(3):212-5.
21. Eftekhari H, Aghamollaei T, Abedini S. Risk factors associated with IUGR infants in Bandar Abbas City. *Payesh* 2006; 6(3):201-8. (Persian).
22. Wijs LA, de Graaff EC, Leemaqz S, Dekker G. Causes of stillbirth in a socio-economically disadvantaged urban Australian population—a comprehensive analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(23):2851-7.
23. Ohana O, Holcberg G, Sergienko R, Sheiner E. Risk factors for intrauterine fetal death (1988–2009). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(9):1079-83.
24. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4):318.e1-6.
25. Malik R, Khan NR, Arif A, Ayoub S, Perveen S. Common risk factors in patients with intrauterine fetal death. *J Postgrad Med Instit* 2016; 30(4):337-41.
26. Anderson NH, Sadler LC, Stewart AW, Fyfe EM, McCowan LM. Independent risk factors for infants who are small for gestational age by customised birthweight centiles in a multi-ethnic New Zealand population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53(2):136-42.
27. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW Jr, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci* 2016; 130(6):409-19.
28. Lisonkova S, Sheps SB, Janssen PA, Lee SK, Dahlgren L, MacNab YC. Birth outcomes among older mothers in rural versus urban areas: a residence-based approach. *J Rural Health* 2011; 27(2):211-9.
29. Kananura RM, Tetui M, Mutebi A, Bua JN, Waiswa P, Kiwanuka SN, et al. The neonatal mortality and its determinants in rural communities of Eastern Uganda. *Reprod Health* 2016; 13(1):13.
30. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Gosh S, Manmatharajah B, Ray A, Igwe-Omoke N, Yoong W. Pregnancy outcomes in severe hyperemesis gravidarum in a multi-ethnic population. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33(5):455-8.
31. Buyukkayaci Duman N, Ozcan O, Bostanci MO. Hyperemesis gravidarum affects maternal sanity, thyroid hormones and fetal health: a prospective case control study. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292(2):307-12.
32. Hastoy A, Lien TP, Lakestani O, Barau G, Gérardin P, Boukerrou M. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015; 44(2):154-63.
33. Chen CY, Chen YH, Lin HC, Chen SF, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes for hospitalisation of women with lupus during pregnancy: a nationwide population-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(1):49-55.
34. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease severity and pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: results from the organization of teratology information specialists autoimmune diseases in pregnancy project. *J Rheumatol* 2015; 42(8):1379-82.
35. Amaliev GM, Uchikova E, Malinova M. Chronic renal failure and pregnancy—a case report. *Akush Ginekol* 2014; 54(3):40-2.
36. Nadeau-Fredette AC, Hladunewich M, Hui D, Keunen J, Chan CT. End-stage renal disease and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20(3):246-52.
37. Meena DS, Bhati I, Bora S, Meena S. Study of thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2015; 4(9):91-7.
38. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi CI, et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2016; 26(7):980-6.
39. Lopamudra JB, Reddi RP, Ghose S. Outcome of clinical hypothyroidism in pregnancy: a case control study. *Int J Reprod Contracep Obstet Gynecol* 2017; 5(6):1996-9.
40. Shah PK, Chaudhari HK, Mathias DA. To study and compare the obstetric and neonatal outcome of pregnancies complicated with hypothyroidism amongst antenatally detected and treated hypothyroid patients and patients found to be hypothyroid at the time of labor. *Int J Reprod Contracep Obstet Gynecol* 2016; 5(7):2097-100.
41. Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, et al. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol* 2012; 120(3):560-4.
42. Hasmasanu MG, Bolboaca SD, Baizat MI, Drugan TC, Zaharie GC. Neonatal short-term outcomes in infants with intrauterine growth restriction. *Saudi Med J* 2015; 36(8):947-53.
- 43.