

بررسی اثر فروش سولفات در عملکرد تیروئید در زنان باردار مبتلا به کم کاری تیروئید اکتسابی در سه ماهه دوم بارداری در بیمارستان کوثر ارومیه

دکتر سمیه قاسم‌زاده^{۱*}، مبینا پورقهرمانی^۲، دکتر جواد رسولی^۳، دکتر فاطمه بهادری^۴

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
۲. دکترای پزشکی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
۳. استادیار گروه آمار، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
۴. دانشیار گروه زنان و مامایی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۰۸

خلاصه

مقدمه: زنان باردار در معرض خطر بالای کم‌خونی فقر آهن قرار دارند و کمبود آهن نیز در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید شایع است. با توجه به ارتباط متقابل متابولیسم آهن و عملکرد تیروئید، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر فروش سولفات بر عملکرد تیروئید در زنان باردار مبتلا به کم‌کاری اکتسابی تیروئید در سه‌ماهه دوم بارداری در بیمارستان کوثر ارومیه انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۴۸ زن باردار مبتلا به کم‌کاری اکتسابی تیروئید در سه‌ماهه دوم بارداری انجام شد. شرکت‌کنندگان به‌صورت تصادفی در دو گروه ۲۴ نفره مداخله و کنترل قرار گرفتند. گروه مداخله روزانه ۲ قرص فروش سولفات حاوی ۵۰ میلی‌گرم آهن عنصری دریافت کردند، در حالی که گروه کنترل ۲ قرص دارونما مصرف نمودند. پس از ۳ ماه، سطوح سرمی فریتین، آهن و هورمون محرک تیروئید (TSH) در هر دو گروه اندازه‌گیری و مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های تی مستقل و تی زوجی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سن شرکت‌کنندگان $30/90 \pm 11/24$ سال بود. میانگین سطح سرمی فریتین و آهن در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (به‌ترتیب ۲۲/۳۷ در برابر ۱۴/۹۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۳۵/۸۹ در برابر ۲۴ میکروگرم بر دسی‌لیتر؛ $p < 0/001$). همچنین، میانگین سطح TSH بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نشان داد ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف فروش سولفات می‌تواند بر شاخص‌های عملکرد تیروئید در زنان باردار مبتلا به کم‌کاری اکتسابی تیروئید تأثیرگذار باشد. با این حال، انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر برای تأیید این یافته‌ها و تعیین اهمیت بالینی آن‌ها ضروری است.

کلمات کلیدی: آهن، بارداری، تیروئید، فروش سولفات، فریتین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سمیه قاسم‌زاده؛ واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. تلفن: ۰۴۴-۳۳۴۶۹۹۳۱ پست الکترونیک: ghasemzadeh.s@umsu.ac.ir

مقدمه

زنان باردار به دلیل افزایش نیاز به آهن برای گسترش حجم خون مادر، حفظ متابولیسم فیزیولوژیک و تأمین نیازهای جنین، بیش از سایر گروه‌ها در معرض کمبود آهن و کم‌خونی فقر آهن قرار دارند (۱). آهن، یک عنصر ضروری برای بدن است که نقش مهمی در عملکرد سلولی، به‌ویژه انتقال اکسیژن، تولید انرژی و فعالیت آنزیمی ایفا می‌کند (۲).

کمبود آهن (ID)^۱ و کم‌خونی فقر آهن (IDA)^۲ می‌تواند متابولیسم مغزی و انتقال پیام‌های عصبی را تحت تأثیر قرار داده و موجب تغییرات ساختاری و عملکردی در هیپوکامپ شوند (۳-۵). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که کم‌خونی فقر آهن در دوران بارداری با افزایش خطر زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و مرگ‌ومیر نوزادی همراه است (۶، ۷).

از سوی دیگر، کم‌خونی فقر آهن در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید نیز به‌طور شایع مشاهده می‌شود. مطالعات مختلف نقش مستقیم و غیرمستقیم هورمون‌های تیروئیدی را در ایجاد کم‌خونی نشان داده‌اند. برای مثال، برنر و همکاران گزارش کردند که کاهش سطح هورمون‌های تیروئیدی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی با بروز کم‌خونی ارتباط دارد (۸، ۹). علاوه بر این، کمبود آهن می‌تواند از طریق کاهش فعالیت آنزیم تیروئید پراکسیداز، که نقش کلیدی در بیوسنتز هورمون‌های تیروئیدی دارد، موجب اختلال در سنتز این هورمون‌ها شود (۹).

مطالعات همچنین نشان داده‌اند که وجود کم‌خونی فقر آهن می‌تواند پاسخ به درمان کم‌کاری تیروئید را کاهش دهد. این وضعیت با کاهش غلظت هورمون‌های تیروئیدی پلاسما، کاهش متابولیسم آن‌ها، کمبود هورمون‌های تیروئیدی در بافت‌ها، کاهش تبدیل محیطی تیروکسین آزاد (FT4)^۳ به تری‌یودوتیرونین آزاد (FT3)^۴ و تضعیف پاسخ هورمون محرک تیروئید

(TSH)^۵ به هورمون آزادکننده تیروتروپین همراه است (۱۰). علاوه بر این، دو مرحله اصلی در سنتز هورمون‌های تیروئیدی به فعالیت آنزیم تیروئید پراکسیداز وابسته است که برای عملکرد خود به آهن نیاز دارد (۱۱).

کمبود آهن همچنین می‌تواند بر تنظیم هیپوفیزی - تیروئیدی اثر گذاشته و از طریق تغییر در اتصال هسته‌ای TSH، موجب اختلال در متابولیسم تیروئید شود. این فرآیند در نهایت به کاهش ترشح FT4 و FT3 و افزایش جبرانی سطح TSH منجر می‌شود (۱۲-۱۴).

اختلال عملکرد تیروئید، یکی از مشکلات شایع دوران بارداری است و شیوع کم‌کاری اکتسابی تیروئید در زنان باردار بین ۱۷-۴٪ گزارش شده است (۱۵). هورمون‌های تیروئیدی، نقش حیاتی در رشد و تکامل جنین، به‌ویژه در مراحل اولیه تکامل سیستم عصبی مرکزی، ایفا می‌کنند (۱۶). همچنین کم‌کاری تیروئید در مادر با افزایش خطر زایمان زودرس، سقط جنین و سایر عوارض بارداری همراه است (۱۶).

برخی مطالعات نشان داده‌اند که کم‌خونی فقر آهن ممکن است یکی از عوامل خطر اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری باشد (۱۲، ۱۶). با این حال، ارتباط دقیق میان وضعیت آهن و عملکرد تیروئید و نیز مکانیسم‌های دخیل در این ارتباط هنوز به‌طور کامل روشن نشده است. شواهد جدید نشان می‌دهد که وضعیت آهن سرم ممکن است در تنظیم سطح هورمون‌های تیروئیدی و پیشگیری از اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری نقش داشته باشد (۱۷، ۱۸). در یک کارآزمایی بالینی انجام شده در ایران، مصرف روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم فروس سولفات خوراکی به‌مدت ۲ ماه با بهبود شاخص‌های عملکرد تیروئید در زنان باردار مبتلا به کم‌کاری تیروئید همراه بود. همچنین گزارش شد که مصرف همزمان آهن و لووتیروکسین می‌تواند با کاهش سطح TSH همراه باشد (۱۸).

با وجود اینکه وضعیت آهن تنها عامل مؤثر بر عملکرد تیروئید نیست، شواهد موجود نشان می‌دهد که اصلاح

¹ Iron Deficiency

² Iron Deficiency Anemia

³ Free Thyroxine

⁴ Free Triiodothyronine

⁵ Thyroid Stimulating Hormone

کمبود آهن ممکن است نقش مهمی در بهبود عملکرد تیروئید ایفا کند. با توجه به اهمیت حفظ عملکرد طبیعی تیروئید در دوران بارداری، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر مصرف فروس سولفات بر عملکرد تیروئید در زنان باردار مبتلا به کم‌کاری اکتسابی تیروئید در سه‌ماهه دوم بارداری در بیمارستان زنان کوثر ارومیه طراحی و اجرا شد.

روش کار

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی‌شده، یک‌سوکور، با دو گروه موازی (مداخله و کنترل) و نسبت تخصیص ۱:۱ بود. هیچ‌گونه تغییر عمده‌ای در روش‌های مطالعه پس از آغاز اجرای آن اعمال نشد. فراخوان و ثبت‌نام شرکت‌کنندگان از ۱۴ فروردین ۱۴۰۳ آغاز و تا ۳۱ شهریور ۱۴۰۳ ادامه یافت. پیگیری سه‌ماهه شرکت‌کنندگان نیز تا ۱۵ آذر ۱۴۰۳ تکمیل شد. تمامی مراحل پژوهش در بیمارستان کوثر ارومیه، شامل درمانگاه و آزمایشگاه جامع زنان، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان باردار در سه‌ماهه دوم بارداری با تشخیص کم‌کاری اکتسابی تیروئید، تحت درمان با لووتیروکسین و دارای رضایت‌نامه آگاهانه کتبی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: ابتلاء به بیماری‌های مزمن نظیر دیابت، پرفشاری خون، نارسایی کلیوی یا کبدی، عدم تحمل گوارشی مکمل آهن، سابقه کم‌خونی، ابتلاء به سرطان (به‌ویژه سرطان تیروئید) و وجود هرگونه اختلال در شاخص‌های سلول‌های خونی در آزمایش‌های غربالگری دوران بارداری بود. تمامی شرکت‌کنندگان پس از دریافت توضیحات کامل درباره اهداف و مراحل پژوهش، رضایت‌نامه کتبی آگاهانه را امضاء کردند. همچنین هیچ هزینه‌ای خارج از روند معمول درمان به بیماران تحمیل نشد.

شرکت‌کنندگان گروه مداخله روزانه دو قرص فروس سولفات تولید شرکت روزدارو (هر قرص حاوی ۵۰ میلی‌گرم آهن المنتال؛ مجموع ۱۰۰ میلی‌گرم در روز) به‌مدت ۳ ماه دریافت کردند. گروه کنترل نیز روزانه دو قرص دارونما با شکل، رنگ، اندازه و بسته‌بندی مشابه

داروی اصلی و تولید همان شرکت را به‌مدت ۳ ماه مصرف نمودند. دریافت لووتیروکسین طبق نظر پزشک معالج و همچنین مکمل آهن روتین دوران بارداری بر اساس دستورالعمل‌های کشوری در هر دو گروه یکسان بود.

پیامد اولیه مطالعه، تغییرات سطح سرمی فریتین در پایان ۳ ماه نسبت به ابتدای مطالعه بود. پیامدهای ثانویه شامل: تغییرات سطوح TSH، T4 آزاد، ترانسفرین و آهن سرم در پایان دوره مداخله بودند. تمامی شاخص‌ها در آغاز مطالعه و ۳ ماه پس از مداخله اندازه‌گیری شدند. آزمایش‌های بیوشیمیایی در آزمایشگاه جامع زنان کوثر با استفاده از کیت‌های یکسان (Vidas) برای هورمون‌ها و روش فروزین برای اندازه‌گیری آهن و ترانسفرین انجام شد.

حجم نمونه بر اساس پیامد اولیه (سطح فریتین) و با استفاده از فرمول مقایسه میانگین در دو گروه مستقل محاسبه شد. بر اساس نتایج مطالعه شیروند و همکاران (۲۰۱۹) (۱۸)، با سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪، حداقل حجم نمونه ۲۱ نفر در هر گروه برآورد شد. با در نظر گرفتن ۱۵٪ ریزش احتمالی، تعداد نمونه‌ها به ۲۴ نفر در هر گروه افزایش یافت و در مجموع ۴۸ نفر وارد مطالعه شدند.

تخصیص شرکت‌کنندگان به گروه‌ها توسط یک آمارشناس مستقل و با استفاده از روش تصادفی‌سازی بلوکی جایگشتی^۱ با بلوک‌های چهارتایی انجام شد. به‌منظور حفظ پنهان‌سازی تخصیص، از پاکت‌های مات، مهر و موم شده و شماره‌گذاری شده متوالی استفاده شد. پزشک معالج پس از اخذ رضایت‌نامه و تأیید معیارهای ورود، پاکت مربوطه را باز کرده و شرکت‌کننده را بر اساس محتوای آن در یکی از دو گروه قرار می‌داد. دارو و دارونما نیز توسط داروخانه بیمارستان با کدهای اختصاصی و بدون مشخص شدن نوع مداخله تحویل داده می‌شد.

مطالعه به‌صورت یک‌سوکور طراحی شد؛ به‌گونه‌ای که شرکت‌کنندگان از نوع مداخله دریافتی بی‌اطلاع بودند. همچنین ارزیاب پیامدها (تکنسین آزمایشگاه) و

¹ Permuted Block Randomization

مخدوش‌کننده احتمالی، تحلیل رگرسیون خطی چندگانه به روش حذف گام‌به‌گام معکوس (Backward Selection) بر روی پیامد اولیه انجام شد. تمام تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) انجام گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۴۸ زن باردار (۲۴ نفر در گروه کنترل و ۲۴ نفر در گروه مداخله) مبتلا به کم‌کاری اکتسابی تیروئید و مراجعه‌کننده به بیمارستان زنان کوثر ارومیه انجام شد. میانگین سنی شرکت‌کنندگان ۳۰/۹۰±۱۱/۲۴ سال بود. جدول ۱ ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی پایه شرکت‌کنندگان را در دو گروه نشان می‌دهد.

تحلیل‌گر آماری نسبت به تخصیص گروه‌ها کور بودند. با این حال، پزشک معالج و مسئول تجویز مداخله به دلیل ضرورت پایش درمان و عوارض احتمالی از نوع مداخله آگاهی داشتند.

تحلیل داده‌ها بر اساس اصل قصد درمان (Intention-to-treat) انجام شد و تمامی شرکت‌کنندگان بر اساس گروه تخصیص یافته اولیه مورد تحلیل قرار گرفتند. برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه با استفاده از آزمون تی مستقل و در صورت عدم برقراری پیش‌فرض‌های نرمال بودن، با آزمون من‌ویتنی انجام شد.

برای مقایسه درون‌گروهی از آزمون تی زوجی و برای متغیرهای کیفی از آزمون کای‌دو یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد. همچنین به منظور کنترل عوامل

جدول ۱- مقایسه ویژگی‌های پایه جمعیت‌شناختی و بالینی در دو گروه مداخله و کنترل

متغیر	گروه کنترل (۲۴ نفر)	گروه مداخله (۲۴ نفر)	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۳۱/۸۸±۱۰/۷۴	۲۹/۹۲±۱۱/۸۷	*۰/۵۵
یک بار	۳ (۱۲/۵)	۶ (۲۵)	
۲ بار	۱۰ (۴۱/۷)	۴ (۱۶/۷)	
۳ بار	۵ (۲۰/۸)	۵ (۲۰/۸)	**۰/۲۷
۴ بار	۳ (۱۲/۵)	۷ (۸/۳)	
۵ بار و بیشتر	۳ (۱۲/۵)	۷ (۳۰/۲)	
سطح سرمی فریتینین اولیه	۱۷/۵±۵/۷۵	۱۵/۷۵±۷/۹	*۰/۳۸
سطح سرمی آهن اولیه	۲۶/۵۴±۱۱/۶۳	۳۰/۰۴±۱۱/۹۴	*۰/۳۱
سطح سرمی TSH اولیه	۱۶/۱۲±۸/۸	۹/۴۳±۴/۲۶	*۰/۰۲

* آزمون تی تست مستقل، ** آزمون دقیق فیشر

متغیرهای کمی بر اساس میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

TSH شرکت‌کنندگان در دو گروه بعد از مداخله از نظر آماری تفاوت معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۰۱$). مقایسه پیامدهای مورد بررسی پس از ۳ ماه مداخله (جدول ۲) نشان داد که میانگین سطح سرمی آهن در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p<۰/۰۰۱$). همچنین میانگین سطح سرمی فریتین در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد ($p<۰/۰۰۱$). علاوه بر این، میانگین سطح سرمی TSH پس از مداخله بین دو

دو گروه در ابتدای مطالعه از نظر میانگین سن مادر و تعداد بارداری تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($p=۰/۵۵$). همچنین توزیع تعداد بارداری شرکت‌کنندگان در دو گروه کنترل و مداخله ($p=۰/۲۷$) و سطح فریتین شرکت‌کنندگان در دو گروه کنترل و مداخله در زمان قبل از مداخله تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=۰/۳۸$). همچنین میانگین سطح آهن (Fe) شرکت‌کنندگان در دو گروه قبل از مداخله تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=۰/۳۱$)، ولی میانگین سطح

گروه تفاوت آماری معنی‌داری داشت ($p < 0.001$)؛ دریافت‌کننده فروس سولفات نسبت به گروه کنترل به‌طوری که تغییرات مشاهده شده در گروه بیشتر بود.

جدول ۲- مقایسه پیامدهای بالینی اولیه و ثانویه بعد از مداخله در دو گروه مداخله و کنترل

متغیر	گروه کنترل (۲۴ نفر)	گروه مداخله (۲۴ نفر)	سطح معنی‌داری*
سطح سرمی فریتین	۱۴/۹۶±۶/۳۶	۲۲/۳۷±۵/۰۱	< 0.001
سطح سرمی آهن	۳۵/۸۹±۱۰/۸۸	۲۴±۱۰/۵۶	< 0.001
سطح سرمی TSH	۱۶/۴۱±۷/۰۰	۶/۲۹±۳/۴۵	< 0.001

*آزمون تی تست مستقل

مطالعه (مداخله در برابر کنترل)، فریتین پایه و تعداد بارداری به‌عنوان متغیرهای مستقل وارد تحلیل شدند. نتایج نشان داد فریتین پایه ($\beta = 0.856$, $p < 0.001$)، گروه مطالعه ($\beta = -0.337$, $p = 0.004$) و سن ($\beta = 0.451$, $p < 0.001$) به‌عنوان عوامل معنادار در مدل باقی ماندند. شاخص‌های برازش حاکی از کفایت مناسب مدل رگرسیونی بودند.

در مدل سوم، سطح سرمی آهن (Fe) پس از مداخله به‌عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد و متغیرهای سن، گروه مطالعه، آهن پایه و تعداد بارداری به‌عنوان متغیرهای مستقل وارد مدل شدند. بر اساس نتایج، تنها سطح آهن پایه ($\beta = 0.856$, $p < 0.001$) به‌عنوان متغیر معنادار در مدل باقی ماند. شاخص‌های برازش نیز نشان‌دهنده کفایت مناسب مدل بودند.

برای کنترل عوامل مخدوش‌کننده احتمالی و بررسی ارتباط بین مداخله و پیامدهای اولیه و ثانویه، از تحلیل رگرسیون خطی چندمتغیره در سه مدل جداگانه (بر اساس تعداد پیامدهای مورد بررسی) با روش حذف پس‌رو (Backward) استفاده شد. در مدل اول، سطح سرمی TSH پس از مداخله به‌عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد و متغیرهای سن، گروه مطالعه (مداخله/کنترل)، مقدار TSH پیش از مداخله و تعداد بارداری به‌عنوان متغیرهای مستقل وارد مدل شدند (جدول ۳). بر اساس نتایج، TSH پایه ($p < 0.001$)، $\beta = 0.642$ و گروه مطالعه ($\beta = 2.474$, $p = 0.001$) به‌عنوان متغیرهای معنادار در مدل باقی ماندند. شاخص‌های برازش نشان‌دهنده کفایت مناسب مدل بودند.

در مدل دوم، سطح سرمی فریتین پس از مداخله به‌عنوان متغیر وابسته بررسی شد. متغیرهای سن، گروه

جدول ۳- نتایج رگرسیون خطی تأثیر فروس سولفات بر سطح سرمی TSH، Ferritin و Fe بعد از مداخله

بخش اول: تأثیر فروس سولفات بر سطح سرمی TSH بعد از مداخله			
متغیر مورد بررسی	Unstandardized β	Standardized β (95% CI)	سطح معنی‌داری
تجویز مداخله (در مقایسه با گروه کنترل)	۲/۴۷۴	۰/۲۸۹ (۱/۰۹-۰/۷۸۹)	۰/۰۰۱
سطح سرمی TSH قبل از مداخله	۰/۶۴۲	۰/۷۰۳ (۰/۴۹۴-۰/۷۸۹)	< 0.001
$R^2 - \text{adjausted} = 0.935$; Confidence Interval $R = 0.968$			
بخش دوم: تأثیر فروس سولفات بر سطح سرمی Ferritin بعد از مداخله			
تجویز مداخله (در مقایسه با گروه کنترل)	- ۴/۲۲	-۰/۳۳۷ (-۶/۹۹۹-۰/۴۶۴)	۰/۰۰۴
سطح سرمی فریتین قبل از مداخله	۰/۹۴۵	۰/۸۵۶ (۰/۷۳۵-۱/۱۵۴)	< 0.001
سن	۰/۲۷۲	۰/۴۵۱ (۰/۱۵۳-۰/۳۹۲)	< 0.001
$R^2 - \text{adjausted} = 0.922$, $R = 0.963$			
بخش سوم: تأثیر فروس سولفات بر سطح سرمی Fe بعد از مداخله			
سطح سرمی آهن قبل از مداخله	۱/۰۲۸	۰/۹۷۴ (۰/۹۵۸-۱/۰۹۸)	< 0.001
$R^2 - \text{adjausted} = 0.948$, $R = 0.974$			

بحث

کمبود آهن، شایع‌ترین کمبود تغذیه‌ای در سراسر جهان است. اثرات کم‌خونی فقر آهن بر عملکرد تیروئید و خودایمنی در زنان باردار و زنان در سنین باروری همچنان موضوع بحث است (۲۳). در مطالعه حاضر، تجویز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم آهن المنتال (فروس سولفات، ۵۰ میلی‌گرم، ۲ بار در روز) در زنان باردار مبتلا به کم‌کاری اکتسابی تیروئید پس از ۳ ماه منجر به افزایش معنی‌دار سطح سرمی فریتین و آهن و همچنین بهبود قابل توجه در سطح TSH شد.

یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج مطالعه کارآزمایی بالینی شیراوند و همکاران (۲۰۱۹) (۱۸) در اراک همسو است. در آن مطالعه، شیوع کم‌خونی فقر آهن در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید ۴۲/۶٪ گزارش شد که بالاتر از جمعیت عمومی بود (حدود ۱۵٪). همچنین تجویز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم فروس سولفات به مدت ۲ ماه با کاهش سطح TSH و افزایش FT4 و FT3 همراه بود و بهبود عملکرد تیروئید را نشان داد (۱۷).

این نتایج با یافته‌های مطالعات مشاهده‌ای نیز هم‌راستا هستند که نشان می‌دهند کمبود آهن می‌تواند اختلال عملکرد تیروئید را در دوران بارداری تشدید کند (۲۵-۲۰). در یک مطالعه بزرگ در چین، ارتباط معنی‌داری بین وضعیت آهن و سطوح هورمون‌های تیروئیدی گزارش شد و تغییرات FT4 با وضعیت آهن مرتبط بود؛ موضوعی که می‌تواند نقش آهن را در تنظیم عملکرد تیروئید در بارداری مطرح کند (۲۳). با این حال، در مطالعه‌ای در سودان، ارتباط معنی‌داری بین TSH و FT4 در زنان باردار سه‌ماهه اول با شیوع ۳۷ درصدی کمبود آهن مشاهده نشد (۲۰).

نتایج یک متاآنالیز بر اساس ۱۰ مطالعه مقطعی نشان داد که در افراد مبتلا به کمبود آهن، سطوح FT4 و FT3 پایین‌تر است و در برخی تحلیل‌های زیرگروهی این یافته در زنان باردار نیز تأیید شد. با این حال، در برخی زیرگروه‌ها تفاوت معناداری در سطح TSH مشاهده نشد. همچنین کمبود آهن با افزایش آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین و ضد پراکسیداز

تیروئید مرتبط بوده است که نقش احتمالی آن در مکانیسم‌های خودایمنی تیروئید را مطرح می‌کند (۲۶). مکانیسم دقیق اثر مکمل آهن بر عملکرد تیروئید هنوز به‌طور کامل روشن نشده است. با این حال، نقش آهن در فعالیت آنزیم تیروئید پراکسیداز و سنتز هورمون‌های تیروئیدی به‌عنوان یک مسیر مهم مطرح است (۲۷). کمبود آهن می‌تواند تولید هورمون‌های تیروئید را با تأثیر بر آنزیم‌های دخیل در سنتز آنها مختل نموده و متعاقباً بر پیامدهای متابولیکی گسترده‌تر وضعیت آهن بر عملکردهای بدن از جمله عملکرد بالقوه تیروئید تأثیر بگذارد، با این حال، تحقیقات خاص در مورد نقش فروس سولفات در این زمینه در قالب کارآزمایی‌های بالینی محدود بوده و مطالعات هدفمندتری برای درک کامل اثرات آن مورد نیاز است (۲۵). شواهد فیزیولوژیک نیز از این یافته‌ها حمایت می‌کنند.

کم‌خونی فقر آهن در دوران بارداری شایع است و مصرف مکمل آهن می‌تواند به بهبود شاخص‌های خونی کمک کند. همچنین آهن برای عملکرد آنزیم تیروئید پراکسیداز ضروری است و کمبود آن می‌تواند بر سنتز هورمون‌های تیروئیدی اثر منفی بگذارد (۲۸). در یک مطالعه مشاهده‌ای، کمبود آهن (نه کمبود ید خفیف) با کاهش FT4 و T4 در زنان باردار مرتبط بود و اصلاح آن به بهبود عملکرد تیروئید کمک کرد (۲۹).

علاوه بر این، کمبود آهن ممکن است بر جذب لووتیروکسین تأثیر منفی داشته باشد. مطالعه یو و همکاران در چین نشان داد که مصرف همزمان آهن و لووتیروکسین می‌تواند اثر هم‌افزایی داشته باشد و در برخی بیماران نیاز به دوز بالای لووتیروکسین را کاهش دهد، اگرچه این یافته نیازمند بررسی‌های بیشتر در جمعیت‌های باردار است. مطالعه حاضر همچنین نشان داد که استفاده از مکمل آهن می‌تواند به حفظ سطح طبیعی TSH در مقایسه با مصرف لووتیروکسین به‌تنهایی کمک کند (۳۰).

در همین راستا، مطالعه کارآزمایی بالینی سینمره و همکاران (۲۰۰۹) (۱۹) در ترکیه نشان داد که در بیماران مبتلا به هم‌زمانی کم‌خونی فقر آهن و کم‌کاری تیروئید، درمان ترکیبی آهن و لووتیروکسین نسبت به

درمان منفرد، بهبود بیشتری در شاخص‌های خونی از جمله هموگلوبین ایجاد می‌کند و می‌تواند بیانگر ارتباط بالینی بین وضعیت آهن و عملکرد تیروئید باشد (۱۹). بر اساس این شواهد، توجه به وضعیت آهن در بیماران مبتلا به اختلالات تیروئیدی، به‌ویژه در دوران بارداری، باید به‌عنوان بخشی از مراقبت‌های پیش از بارداری و حین بارداری مدنظر قرار گیرد.

یافته‌های مطالعه حاضر نیز از نقش بالقوه مکمل آهن در بهبود عملکرد تیروئید و کاهش کم‌خونی در دوران بارداری حمایت می‌کند. با توجه به تفاوت‌های جغرافیایی در میزان کمبود ید و تأثیر آن بر عملکرد تیروئید، انجام مطالعات آینده با طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی در مناطق مختلف کشور می‌تواند درک دقیق‌تری از ارتباط بین وضعیت آهن و عملکرد تیروئید ارائه دهد. همچنین انجام مطالعات در جمعیت‌های خاص و با پیگیری طولانی‌مدت، برای بررسی اثرات پایدار مصرف فروس سولفات در زنان باردار مبتلا به کم‌کاری اکتسابی تیروئید ضروری است. در نهایت، مطالعات در سطح علوم پایه و بررسی مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با متابولیسم آهن و هورمون‌های تیروئیدی می‌تواند به روشن شدن مسیرهای دخیل در این ارتباط کمک کند و زمینه را برای توسعه راهکارهای درمانی مؤثرتر در مدیریت کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری فراهم سازد.

نتیجه‌گیری

با وجود محدود بودن شواهد موجود درباره تأثیر فروس سولفات بر عملکرد تیروئید در زنان باردار ایرانی مبتلا به کم‌کاری اکتسابی تیروئید، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف فروس سولفات در سه‌ماهه دوم بارداری می‌تواند با تغییراتی در شاخص‌های عملکرد تیروئید همراه باشد. در صورت تأیید این یافته‌ها در مطالعات آینده با حجم نمونه بیشتر و طراحی‌های قوی‌تر، می‌توان نقش احتمالی این مکمل را در بهبود عملکرد تیروئید زنان باردار مبتلا به کم‌کاری تیروئید اکتسابی مورد توجه قرار داد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، درمانی و جامع زنان کوثر ارومیه به‌دلیل حمایت و همکاری در اجرای این پژوهش قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در ارتباط با این مطالعه و نتایج حاصل از آن وجود ندارد.

حمایت مالی

هزینه‌های اجرای این پژوهش با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه و واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، درمانی و جامع زنان کوثر ارومیه تأمین شده است.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش پس از اخذ تأییدیه اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد اخلاق IR.UMSU.HIMAM.REC.1402.324 انجام شد. همچنین، پروتکل مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شناسه IRCT202440211060962N1 به ثبت رسید. در این مطالعه هیچ هزینه‌ای خارج از روند معمول درمان به شرکت‌کنندگان تحمیل نشد. تمامی اطلاعات به‌صورت محرمانه نگهداری شد و نتایج به‌صورت کلی و بدون ذکر مشخصات فردی افراد گزارش گردید. همچنین، پیش از ورود به مطالعه، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از تمامی شرکت‌کنندگان اخذ گردید.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان در طراحی، اجرا، جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل نتایج و نگارش نهایی مقاله مشارکت داشته و نسخه نهایی مقاله را تأیید کرده‌اند.

1. Saberi M, Rahmani S. The relationship between anemia during pregnancy and birth weight. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2015; 18(142):6-10.
2. Li S, Gao X, Wei Y, Zhu G, Yang C. The relationship between iron deficiency and thyroid function in Chinese women during early pregnancy. *Journal of nutritional science and vitaminology* 2016; 62(6):397-401.
3. Hu X, Teng X, Zheng H, Shan Z, Li J, Jin T, et al. Iron deficiency without anemia causes maternal hypothyroxinemia in pregnant rats. *Nutrition research* 2014; 34(7):604-12.
4. Seifi M, Farshbaf-khalili A, Aghaee H, Pourzeinali S. The relationship of iron deficiency anemia with preterm delivery in pregnant women referred to health centers of Tabriz: a case-control study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2015; 18(159):8-17.
5. Walker Jr EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2000; 30(4):354-65.
6. Zimmermann MB. The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function. *Annu Rev Nutr* 2006; 26(1):367-89.
7. Veltri F, Decaillet S, Kleynen P, Grabczan L, Belhomme J, Rozenberg S, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity and dysfunction in women with iron deficiency during early pregnancy: is it altered?. *European journal of endocrinology*. 2016 Sep; 175(3):191-9.
8. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Azizi F. The effects of levothyroxine treatment in mothers with thyroid dysfunction on children's neurocognitive development: systematic review. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2019; 22(8):62-73.
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3):315-89.
10. Metwally KA, Farghaly HS, Hassan AF. Thyroid status in Egyptian primary school children with iron deficiency anemia: Relationship to intellectual function. *Thyroid Research and Practice* 2013; 10(3):91-5.
11. Akhter S, Nahar ZU, Parvin S, Alam A, Sharmin S, Arslan MI. Thyroid status in patients with low serum ferritin level. *Bangladesh Journal of Medical Biochemistry* 2012; 5(1):5-11.
12. Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, Vaidya B. Maternal hypothyroxinaemia in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters. *European journal of endocrinology* 2016; 174(1):51-7.
13. Ravanbod M, Asadipooya K, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Omrani GR. Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. *The American journal of medicine* 2013; 126(5):420-4.
14. Rezvani MR, Malek F, Ghotaslou A, Kamali M. Investigation of relation between iron deficiency anemia and hypothyroidism. *Razi J Med Sci* 2016; 23(149):89-97.
15. Dahiya K, Verma M, Dhankhar R, Ghalaut VS, Ghalaut PS, Sachdeva A, et al. Thyroid profile and iron metabolism: mutual relationship in hypothyroidism. *Biomedical Research* 2016; 27(4):1212-5.
16. Rostaei Rad N, Vakili M, Zavar-reza J, Rezaie S, Shirvani AR. The relationship between thyroid hormone levels and body iron status in Iranian hypothyroidism patients. *International Journal of Medical Laboratory* 2016; 3(3):176-84.
17. Wang F, Zhang Y, Yuan Z, Li Y, Liu S, Zeng X, et al. The association between iron status and thyroid hormone levels during pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2022; 74:127047.
18. Shiravand Z, Talaei A. Effect of iron on thyroid function in women with hypothyroidism: a double-blind clinical trial study. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2019; 22(4):124-33.
19. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94(1):151-6.
20. Abbas W, Elmugabil A, Hamdan HZ, Rayis DA, Adam I. Iron deficiency and thyroid dysfunction among sudanese women in first trimester of pregnancy: A cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders* 2023; 23(1):223.
21. Rezvani MR, Malek F, Ghotaslou A, Kamali M. Investigation of relation between iron deficiency anemia and hypothyroidism. *Razi J Med Sci* 2016; 23(149):89-97.
22. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(9):3436-40.
23. Luo J, Wang X, Yuan L, Guo L. Iron deficiency, a risk factor of thyroid disorders in reproductive-age and pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology* 2021; 12:629831.
24. Garofalo V, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between iron deficiency and thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2023; 15(22):4790.
25. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *The lancet* 2007; 370(9586):511-20.
26. Garofalo V, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between iron deficiency and thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2023; 15(22):4790.

27. Rashidi M, Rameshat MH, Rouzbahani R, Ghias M, Dehdashti NS, Poursafa P. Scrutiny Relationship between Distributions of Hypothyroidism with Environmental Iron Deficiency in Isfahan Province, Iran. *Journal of Isfahan Medical School* 2011; 29(144):1.
28. Shiravand Z, Talaei A. Effect of Iron on Thyroid Function in Women With Hypothyroidism: A Doubleblind Clinical Trial Study. *J Arak Uni Med Sci* 2019; 22(4):124-133.
29. URL: <http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-6091-en.html> Moreno-Reyes R, Corvilain B, Daelemans C, Wolff F, Fuentes Peña C, Vandevijvere S. Iron deficiency is a risk factor for thyroid dysfunction during pregnancy: a population-based study in Belgium. *Thyroid* 2021; 31(12):1868-77.
30. Yu X, Shan Z, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 100(4):1594-601.

The Effect of Ferrous Sulfate on Thyroid Function in Pregnant Women with Acquired Hypothyroidism during Second Trimester of Pregnancy in Urmia Kowsar Hospital

Somayeh Ghasemzadeh^{1*}, Mobina Porghahramani², Javad Rasouli³, Fatemeh Bahadori⁴

1. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Research Development Unit, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.
2. Doctor of Medicine, Clinical Research Development Unit, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Statistics, Clinical Research Development Unit, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.
4. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Research Development Unit, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

Abstract

Received: Jan 22, 2025 Accepted: Apr 28, 2026

Introduction: Pregnant women are more susceptible to iron deficiency anemia, and iron deficiency is common in patients with hypothyroidism. Given the interrelationship between iron metabolism and thyroid function, this study was conducted with aim to investigate the effect of ferrous sulfate on thyroid function in pregnant women with acquired hypothyroidism during the second trimester at Kowsar Women's Hospital in Urmia.

Methods: This randomized clinical trial study was conducted on 48 pregnant women with acquired hypothyroidism at second trimester. The participants were randomly divided into two groups of 24 subjects. The intervention group daily received two tablets of ferrous sulfate containing 50 mg of elemental iron, while the control group received two placebo tablets. After three months, serum levels of ferritin, iron, and TSH were evaluated in both groups. Data analysis was performed using SPSS statistical software (version 21) and independent and paired t-tests. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The mean age of the participants was 30.90 ± 11.24 years. The mean serum ferritin and iron levels in the intervention group were significantly higher than those in the control group (22.37 vs. 14.96, $P < 0.001$; 35.89 vs. 24, $P < 0.001$, respectively). Additionally, the mean TSH levels showed a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.001$).

Conclusion: The findings indicated that the use of ferrous sulfate could influence thyroid function in pregnant women with acquired hypothyroidism. However, further research with high sample size is necessary to confirm these findings and determine clinical importance.

Keywords: Ferritin, Ferrous Sulfate, Iron, Pregnancy, Thyroid

Please cite this article as:

Ghasemzadeh S, Porghahramani M, Rasouli J, Bahadori F. The Effect of Ferrous Sulfate on Thyroid Function in Pregnant Women with Acquired Hypothyroidism during Second Trimester of Pregnancy in Urmia Kowsar Hospital. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 29(2):12-21. DOI: 10.22038/ijogi.2026.86918.6387