

بررسی میزان شیوع خودایمنی تیروئید در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک: یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز

سید سبحان بحرینی^{۱*}، محمدرضا دباغ^۲، رضا ابراهیمی^۳، الناز هارونی^۴

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.
۲. کارشناس ارشد ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران.
۳. کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران.
۴. دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۰۶

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز زنان است که احتمالاً با برخی بیماری‌های خودایمنی نظیر خودایمنی تیروئید (AIT) ارتباط دارد. مطالعه حاضر با هدف برآورد میزان شیوع AIT در زنان مبتلا به PCOS، به روش مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام شد.

روش کار: مطالعه مروری حاضر بر اساس چک‌لیست موارد ترجیحی در گزارشات مقالات مروری نظام‌مند و فراتحلیل (PRISMA) انجام شد. مستندات پژوهش با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی زبان از جمله Iranmedex، SID، Magiran و پایگاه‌های انگلیسی زبان Scopus، Pubmed، Web of science و موتور جستجوگر Google Scholar از تاریخ ۱ ژانویه تا ۱ آگوست ۲۰۲۲ گردآوری شدند. تمام مستندات مرور شده در ۴ سطح انتخاب، مقایسه، مواجهه و نتیجه توسط چک‌لیست Newcastle-Ottawa مورد ارزیابی کیفی واقع شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار متاآنالیز جامع (CMA) (نسخه ۳/۱) انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع ۹ مطالعه با حجم ۲۲۹۰ فرد شرکت‌کننده وارد متاآنالیز شدند. میزان شیوع AIT در افراد مبتلا به PCOS برابر ۲۶/۴٪ (CI: ۲۱/۳-۳۲/۲) و در زنان سالم ۱۱/۷٪ (CI: ۸/۱-۱۶/۷) برآورد گردید. مطالعات زیرگروهی شیوع بیشتر AIT را در مبتلایان جوان‌تر گزارش دادند. هم‌چنین، تحلیل فرارگرسیون نشان داد که بین منطقه مورد مطالعه با شیوع بیماری AIT ارتباط معناداری وجود دارد.

نتیجه‌گیری: ارتباط معناداری در افزایش میزان شیوع AIT میان بیماران مبتلا به PCOS وجود دارد. این موضوع اهمیت ارزیابی و پایش عملکرد تیروئید را در افراد مبتلا به PCOS نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی: خودایمنی تیروئید، سندرم تخمدان پلی کیستیک، متاآنالیز، مرور نظام‌مند

* نویسنده مسئول مکاتبات: سید سبحان بحرینی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، اهواز، ایران. تلفن: ۰۶۱-۳۳۷۲۸۶۲۷-۰۶۱ پست الکترونیک: bahreiny.s@ajums.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ یکی از شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز است که با عدم تخمک‌گذاری، هیپرآندروژنیسم و مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک همراه است (۱). این بیماری در سال‌های اولیه نوجوانی یا باروری تشخیص داده می‌شود و احتمالاً در بین ۱۵-۳٪ زنان شیوع دارد (۲، ۳). تشخیص PCOS بر اساس وجود شواهد بالینی یا بیوشیمیایی در افراد، همراه با آمنوره یا الیگومنوره و تظاهرات تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی می‌باشد (۴).

اگرچه بخشی از مکانیسم درگیر در بروز PCOS شناسایی شده اما آسیب‌شناسی دقیق و علت PCOS هنوز به‌طور جامع مشخص نشده است (۷-۵). همچنین شواهد زیادی نشان می‌دهد که PCOS ممکن است یک اختلال چندژنی پیچیده با تأثیرات اپی‌ژنتیکی و محیطی قوی باشد (۸).

PCOS یک بیماری هتروژن است که بسیاری از عملکردهای بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد و عوارض متعددی از جمله ناباروری، اختلال در عملکرد قاعدگی، چاقی و سندرم متابولیک را به‌همراه دارد، همچنین می‌تواند باعث بروز بیماری‌های خودایمنی شود (۹، ۱۰). در سال‌های اخیر محققان به‌طور گسترده‌ای ارتباط بین التهاب و بیماری‌های خودایمن در افراد مبتلا به PCOS را مورد بررسی قرار داده‌اند. در این راستا، غلبه نسبی استروژن بر پروژسترون با تشدید پاسخ التهابی، به‌عنوان عامل برجسته در آغاز بیماری‌های خودایمن گزارش شده است (۱۱، ۱۲).

بیماری خودایمنی تیروئید (AIT)^۲ یک اختلال غدد درون‌ریز شایع در زنان پیش از دوران یائسگی است و نوع شناخته شده آن "تیروئیدیت هاشیموتو" یا "تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن" نام دارد (۱۳). این بیماری بین ۲۰-۵٪ زنان را در سن باروری تحت تأثیر قرار می‌دهد و به‌دلیل التهاب مزمن غده تیروئید، در نهایت می‌تواند منجر به هیپوتیروئیدیسم شود (۱۴).

AIT یک اختلال چندعاملی است که عوامل ژنتیکی و محیطی در بروز آن نقش دارند (۱۵).

تشخیص AIT بر اساس وجود آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیداز (anti-TPO)، آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین (anti-TG) و هیپوآکوژنیستی غده تیروئید در سونوگرافی است (۱۶-۱۸)، بنابراین آنتی‌بادی‌های ضد تیروئیدی، نشانگرهای مناسبی برای تشخیص AIT به‌شمار می‌روند (۱۹).

به‌طور کلی می‌توان گفت هورمون‌های تیروئیدی نه تنها از نظر تنظیم متابولیسم، بلکه از لحاظ کمک به سلامت باروری نیز نقش مهمی دارند و سطح طبیعی این هورمون‌ها در تمامی مراحل فرآیند تولید مثل حائز اهمیت است (۸، ۲۰). کمبود این هورمون‌ها ممکن است بر عملکرد غدد جنسی و باروری تأثیر بگذارد و منجر به تأخیر در شروع بلوغ و چرخه‌های تخمک‌گذاری شود (۲۱). از این رو AIT با افزایش خطر ناباروری، سقط خودبه‌خودی جنین، زایمان زودرس و اختلالات متابولیک همراه است که معمولاً این عوارض در PCOS نیز مشاهده می‌شوند (۹، ۱۰). با وجود اینکه AIT و PCOS اتیولوژی متفاوتی دارند (۲۲، ۲۳)، اما برخی مستندات، میزان شیوع کم‌کاری تیروئید و AIT را در زنان مبتلا به PCOS بیشتر گزارش کرده‌اند (۱۶، ۲۴). همچنین مستندات حاکی از آن است که مارکرهای سرولوژیک AIT در بیماران مبتلا به PCOS افزایش می‌یابد (۲۵) و در مطالعه دیگر، کم‌کاری تیروئید به‌عنوان یک عامل مهم در تشدید علائم PCOS مطرح شد (۱۸). با این حال ارتباط بین میزان شیوع AIT و اختلال PCOS مورد بحث است و مطالعات، داده‌های متفاوتی را گزارش کرده‌اند (۲۶، ۲۷). با توجه به آنچه بیان شد، مطالعه حاضر با هدف بررسی تغییرات AIT در بیماران PCOS و مقایسه آن با گروه زنان سالم به روش مروری نظام‌مند و متآنالیز انجام شد تا ارزیابی دقیق‌تری از میزان شیوع و عوامل مرتبط با آن به‌دست آید.

¹ Polycystic ovary syndrome

² Autoimmune thyroiditis

روش کار

این مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز بر اساس دستورالعمل‌های گزارش‌نویسی منتخب برای مطالعات مروری سیستماتیک و متاآنالیز (PRISMA)^۱ انجام شد (۲۸). همچنین پروتکل بررسی سیستماتیک و متاآنالیز در سامانه ثبت بین‌المللی آینده‌نگر بررسی‌های سیستماتیک (PROSPERO)^۲ ثبت شد (CRD42022353592). به منظور جلوگیری از سوگیری‌های احتمالی، فرآیند جستجو، انتخاب مطالعات، ارزیابی کیفیت و استخراج داده‌ها توسط دو محقق مستقل انجام شد و در صورت اختلاف، ارزیابی‌های مورد بحث به محقق سوم ارجاع داده شد. در نهایت توافق نهایی با مباحثه و تبادل نظر کلی بین محققان حاصل شد.

به‌منظور دستیابی به مستندات مرتبط با پژوهش، مقالات فارسی زبان در پایگاه‌های اطلاعاتی آنلاین ملی مانند SID، IranMedex، MagIran و همچنین پژوهش‌های انگلیسی زبان از طریق پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی PubMed، Scopus، Knowledge و موتور جستجوی Google Scholar از تاریخ ۱ ژانویه تا ۱ اگوست ۲۰۲۲ گردآوری شدند.

برای به حداکثر رساندن جامعیت جستجو، از کلیدواژه‌های جستجوی فارسی و لاتین مناسب شامل: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، تیروئید، بیماری خودایمنی تیروئید، تیروئید هاشیموتو، خودایمنی، PCOS، polycystic ovary syndrome، Hashimoto's، autoimmune، thyroiditis، thyroiditis، AIT، autoimmune thyroiditis، thyroiditis، thyroid و همچنین کلمات کلیدی MeSH با استفاده از عملگرهای جستجوی "OR" و "AND" به‌صورت ترکیبی در پایگاه‌های داده استفاده شد. جستجوی دستی نیز با بررسی منابع تمامی مقالات و پایان‌نامه‌های مرتبط با موضوع انجام شد. در پایان

فرآیند جستجو، مقالات گردآوری شده برای یافتن و حذف موارد مشابه وارد نرم‌افزار EndNote شدند.

تمام مقالات، پایان‌نامه‌ها و کنفرانس‌هایی که شیوع بیماری‌های خودایمنی تیروئید (AIT) را در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مورد ارزیابی قرار داده بودند، وارد مطالعه شدند. تشخیص PCOS بر اساس تست و معیار بین‌المللی روتردام (۲۰۰۳) تعیین گردید (۲۹). در معیار بین‌المللی روتردام، وجود تخمدان پلی‌کیستیک (وجود بیش از ۱۲ فولیکول با قطر ۲-۹ میلی‌متر در هر تخمدان یا افزایش حجم تخمدان بیش از ۱۰ میلی‌لیتر) و هیپرآندروژنیسم، همراه با تخمک‌گذاری ناقص، به‌عنوان معیار تشخیصی PCOS بیان می‌شوند. همچنین تشخیص خودایمنی تیروئید بر اساس وجود آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیداز (anti-TPO)، آنتی‌بادی‌های ضد تیروگلوبولین (anti-TG) و هیپوآکوژنیک بودن غده تیروئید در سونوگرافی است (۱۸-۱۶).

از دیگر معیارهای ورود مطالعات، نوع طراحی مطالعات اپیدمیولوژیک بود. این مستندات شامل مطالعات مشاهده‌ای (مطالعات کوهورت، مطالعات مورد شاهده، مطالعات مقطعی) بودند؛ اما پژوهش‌هایی که در آن‌ها میزان شیوع و بروز گزارش نشده بود، مطالعاتی که امکان دسترسی به متن آنان وجود نداشت، مطالعاتی که داده‌های ناکافی داشتند، داده‌هایی که به زبان انگلیسی یا فارسی نبودند و جستجوهای تکراری، از بررسی متاآنالیز حذف شدند.

ارزیابی کیفیت

در مرحله بعد، محققان کیفیت مقالات را بر اساس مقیاس اصلاح شده نیوکاسل اتاوا (NOS)^۳ برای تمامی مطالعات مشاهده‌ای (کوهورت-موردی شاهده-مقطعی) ارزیابی کردند. این مقیاس‌ها شامل ۸ بخش در ۴ دسته (انتخاب، مقایسه، مواجهه و نتیجه) هستند و محدوده این مقیاس از ۰ تا ۹ امتیاز متغیر است که حداقل نمره قابل قبول ۶ است (۳۰).

به‌منظور استخراج داده‌ها، با استفاده از چک‌لیستی که پیش از فرآیند استخراج تنظیم شده بود، تمامی مقالات

¹ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

² International Prospective Register of Systematic Reviews

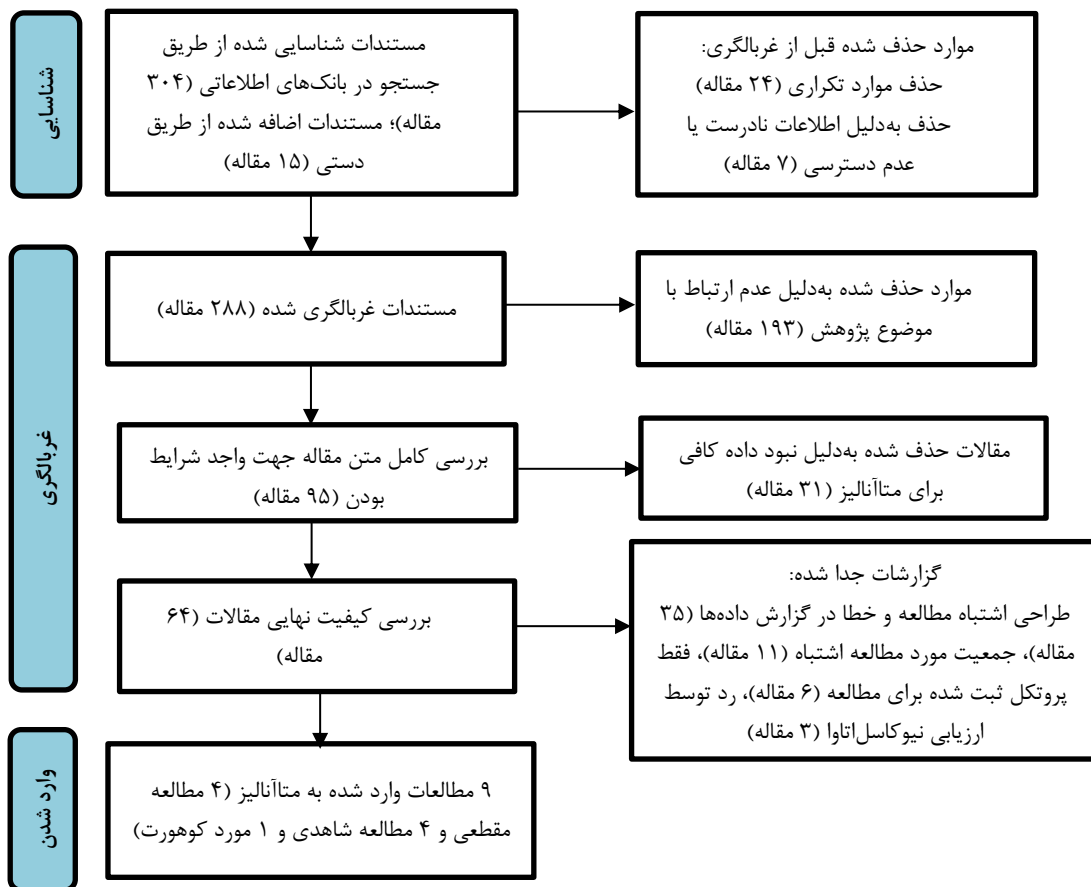
³ Newcastle-Ottawa Scale

در دسته ناهمگنی بالا، بین ۷۵-۲۵٪ در دسته ناهمگنی درجه متوسط و شاخص I^2 کمتر از ۲۵٪، در دسته ناهمگنی درجه پایین قرار گرفتند. با توجه به اهمیت شاخص I^2 و مقدار حاصل از آن، در این مطالعه از مدل اثرات تصادفی برای متاآنالیز استفاده شد (۳۲، ۳۳). برای ارزیابی بیشتر و تحلیل حساسیت مطالعات وارد شده، حذف هر مطالعه به صورت منفرد از متاآنالیز انجام شد. برای شناسایی ریشه ناهمگنی مقالات با موضوع پژوهش از تحلیل زیرگروهی بر اساس متوسط سن افراد شرکت کننده و همچنین متارگرسیون بر اساس سال انتشار مطالعه و منطقه مکانی مطالعات استفاده شد. برای ارزیابی سوگیری انتشار از آزمون های Egger و Begg استفاده شد. داده ها با استفاده از متاآنالیز جامع (CMA)^۱ (نسخه ۳/۱) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

نهایی وارد شده به فرآیند مطالعه، آماده استخراج شدند. این چکلیست شامل نام نویسندگان، سال انتشار پژوهش، مکان انجام مطالعه، نوع طراحی مطالعه، نوع روش های نمونه گیری، حجم نمونه، میانگین و دامنه سنی افراد شرکت کننده، میانگین شاخص توده بدنی و شیوع AIT در زنان بود.

تجزیه و تحلیل آماری

در هر مطالعه تعداد نمونه و تعداد افراد دارای خودایمنی تیروئید استخراج شدند. برای محاسبه واریانس هر مطالعه از توزیع دو جمله ای و برای ترکیب میزان شیوع مطالعات مختلف از میانگین وزنی استفاده گردید. همچنین برای تعیین ارتباط میزان شیوع بیماری AIT از اندازه اثر نسبت شانس ها (OR) بین افراد گروه کنترل و گروه PCOS با ضریب اطمینان ۰/۹۵ و برای ارزیابی ناهمگنی مطالعات، از آزمون Q و شاخص I^2 استفاده شد (۳۱). مطالعات با میزان ناهمگنی شاخص I^2 بیش از ۷۵٪



شکل ۱- فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

¹ Comprehensive Meta-Analysis Software

جدول ۱- ویژگی‌های مطالعات موجود در مرور سیستماتیک و متاآنالیز

امتیاز Newcastle- ottawa	میانگین سنی Mean±Sd	حجم نمونه PCOS	حجم نمونه کنترل	معیارهای تشخیصی POCS	نوع طراحی مطالعه	نویسنده/ سال/ رفرنس
۷	کنترل: ۱۶/۷۱±۰/۶۳ بیمار: ۱۶/۵۴±۱	۸۰	۶۴	N/H	موردی- شاهدی	اسکرزینسکا و همکاران (۲۰۲۲) (۳۶)
۸	کنترل: ۲۸/۲۶±۵/۲۹ بیمار: ۲۷/۶۷±۵/۲۱	۶۰۰	۲۰۰	Rotterdam	مقطعی	کای و همکاران (۲۰۱۹) (۳۴)
۹	کنترل: ۲۴/۴±۴/۵ بیمار: ۲۴/۱±۶	۹۷	۷۱	Rotterdam	مقطعی	کاراکس و همکاران (۲۰۱۷) (۳۸)
۹	کنترل: ۲۳/۳±۴/۱ بیمار: ۲۷/۴±۵/۴	۱۰۰	۱۰۰	Rotterdam	موردی- شاهدی	یو و همکاران (۲۰۱۶) (۳۵)
۷	کنترل: ۲۹±۴ بیمار: ۳۰/۲۳±۶/۷	۶۴	۶۸	Rotterdam	مقطعی	پتريک کوآ و همکاران (۲۰۱۵) (۳۷)
۶	کنترل: ۳۳/۵±۵/۷ بیمار: ۲۷/۸±۶/۹	۶۵	۶۵	Hyperandrogenism	مقطعی	نویس و همکاران (۲۰۱۵) (۳۶)
۷	کنترل: ۲۷/۱±۱/۲ بیمار: ۲۴±۶/۳	۱۱۳	۱۰۰	Rotterdam	موردی- شاهدی	گارلی و همکاران (۲۰۱۳) (۴۳)
۸	کنترل: ۲۴/۳±۵/۶۹ بیمار: ۲۲/۷±۵/۳	۸۰	۸۰	Rotterdam	موردی- شاهدی	سینها و همکاران (۲۰۱۳) (۲۲)
۶	کنترل: ۲۹/۸±۷/۴ بیمار: ۲۸/۴±۶/۵	۱۷۵	۱۶۸	Hyperandrogenism	آینده‌نگر- کوهورت	جانسن و همکاران (۲۰۰۴) (۱۸)

یافته‌ها

بر اساس ارزیابی‌های صورت گرفته، ۳۱۹ مقاله یافت شد که به دلیل تکراری بودن و عدم دسترسی به داده‌ها، تعداد ۳۱ منبع از پژوهش حذف شدند. در مرحله غربالگری، ابتدا به خواندن عناوین و چکیده ۹۵ منبع باقی‌مانده پرداخته شد که از این تعداد، ۱۹۳ مقاله به دلیل بی‌ارتباط بودن با موضوع از مطالعه حذف شدند. در مرحله دوم غربالگری، خواندن کامل تمامی منابع انجام شد و ۵۵ مقاله به علت طراحی اشتباه مطالعه، جمعیت بیمار اشتباه، صرفاً پروتکل پژوهش و زبان نامرتبط از تحقیق حذف و در نهایت ۹ مطالعه واجد شرایط وارد فرآیند متاآنالیز شدند. تمامی مراحل روش تحقیق از جمله شناسایی، ارزیابی و غربالگری مقالات و استخراج داده‌های مورد نیاز متاآنالیز بر اساس چک‌لیست PRISMA صورت گرفت (شکل ۱). ارزیابی کیفی به صورت کاملاً مستقل توسط ۲ نفر از محققین

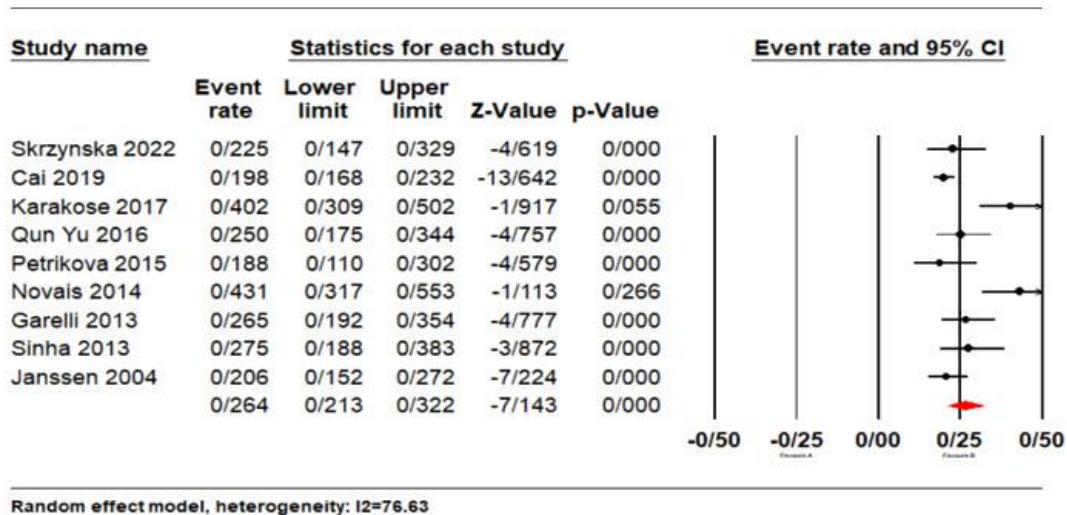
انجام شد و در نهایت، توافق بر سر نتایج با ورود پژوهشگر ناظر سوم به صورت گروهی حاصل گردید. در مطالعه متاآنالیز حاضر از ۹ مطالعه‌ای که در مورد بیماری‌های خودایمنی تیروئید AIT بحث کرده بودند، نمونه‌ای به حجم ۲۲۹۰ در بازه سنی ۱۶-۷۸ سال به دست آمد. حجم نمونه کل مطالعات برگرفته از ۳ قاره و ۸ کشور لهستان، چین، ترکیه، اسلواکی، برزیل، ایتالیا، هند و آلمان بود و طراحی مقالات واجد شرایط شامل (۴۴٪ مطالعات مقطعی، ۴۴٪ مطالعات موردی شاهدی و ۱۱٪ مطالعات کوهورت بود) (جدول ۱).

شیوع بیماری‌های خودایمنی تیروئید AIT

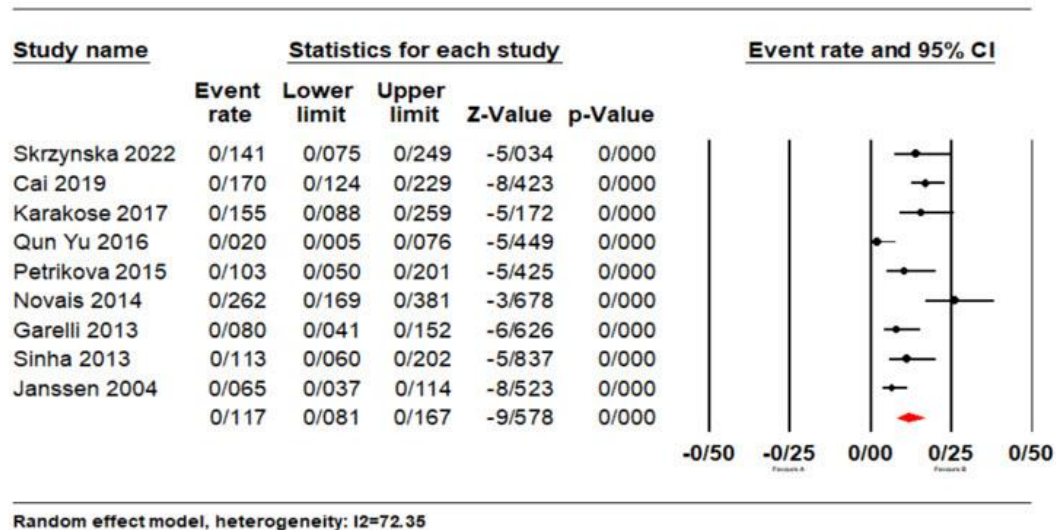
در این مطالعه ۹ مقاله واجد شرایط که حجم نمونه ۱۳۷۴ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک PCOS را داشتند، مورد ارزیابی قرار گرفت و میزان شیوع بیماری خودایمنی تیروئید در زنان مبتلا به PCOS برابر با ۰/۲۶۴ (۰/۳۲-۰/۲۱؛ CI: ۰/۹۵) برآورد شد، در این گروه از زنان ناهمگنی بالایی بین مطالعات محاسبه شد ($I^2=۰/۷۶/۶۳$ ، $p<۰/۰۰۱$)؛ اما شیوع

به‌طور معنی‌داری افزایش شانس بروز AIT را در بیماران PCOS نسبت به گروه کنترل نشان داد. همچنین آزمون ناهمگنی بین مطالعات مقدار معنی‌دار را نشان داد ($I^2=0.63/14$, $p<0.001$). مقدار ناهمگونی بر اساس شاخص I^2 برابر با ۰.۶۳ بود که حاکی از ناهمگونی نسبتاً بالایی است که بر این اساس از مدل اثرات تصادفی استفاده شد (شکل ۳).

بیماری AIT در گروه زنان سالم کنترل (شامل ۹۱۶ نفر)، در مقایسه با گروه بیماران PCOS مقادیر کمتری را نشان داد (CI: ۰/۰۸-۰/۱۶، ۰/۹۵) و ناهمگنی نسبتاً بالایی بین نتایج محاسبه شد ($I^2=0.72/35$) (شکل ۲). همچنین برای مقایسه بهتر از اندازه اثر نسبت شانس‌ها (Odds ratio) استفاده شد. آزمون تلفیقی نسبت شانس ($OR=2/73$ ، ۰/۹۵، CI: ۱/۷۷-۴/۲۰، $p<0.001$)،

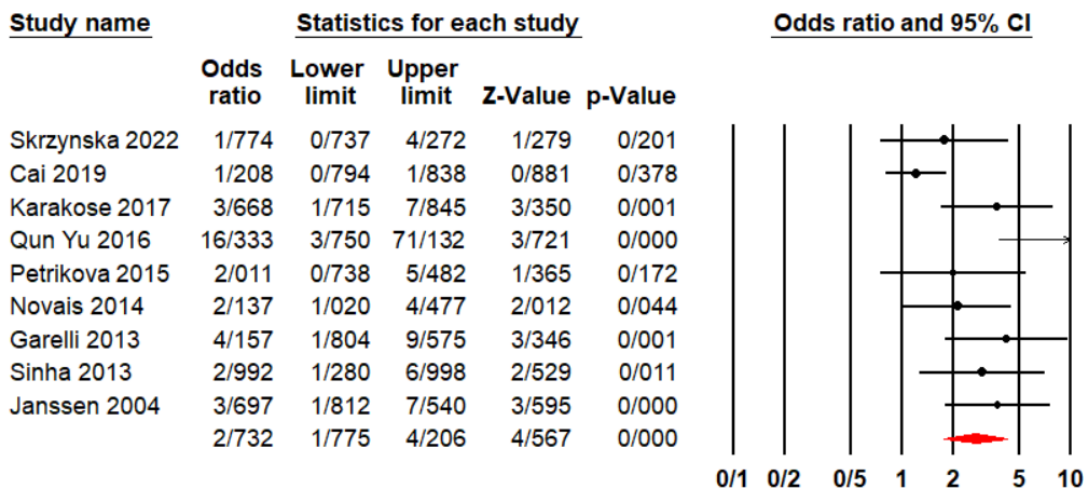


A



B

شکل ۲- نمودار انباشت (Forest plot)، میزان شیوع بیماری خودایمنی تیروئید. A: در زنان مبتلا به PCOS و B: در زنان سالم کنترل



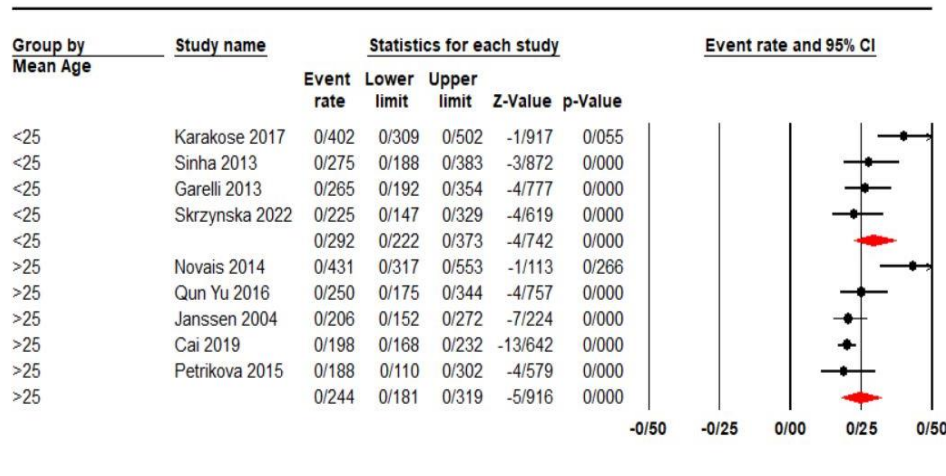
Random effect model, heterogeneity: I²=63.14

شکل ۳- نمودار انباشت (Forest plot)، تفاوت نسبت شانس بیماری خودایمنی تیروئید در گروه زنان PCOS نسبت به زنان کنترل

در مقالات وارد شده به تفکیک میانگین سن بیماران مورد بررسی قرار داد، که بر اساس مطالعات زیرگروهی، شیوع AIT در زنان جوان مبتلا به PCOS (کوچکتر از ۲۵ سال) برابر با ۰/۲۹۲ (۰/۳۷-۰/۲۲، CI، ۰/۹۵) برآورد شد، که این مقدار افزایش بیشتری را نسبت به گروه (بزرگتر از ۲۵ سال) برابر با ۰/۲۴۴ (۰/۳۱-۰/۱۸، CI، ۰/۹۵) برآورد گردید (شکل ۴).

تحلیل حساسیت و آنالیز زیرگروه‌ها

در بررسی مطالعه بر اساس نتایج تحلیل حساسیت مشخص گردید که هیچ از مطالعات به‌تنهایی تأثیر قابل‌توجهی بر نتیجه نهایی مطالعه نداشتند. کمترین شیوع AIT در بیماران PCOS در مطالعه پتریک کوآ و همکاران (۳۷) در کشور اسلواکی (۰/۱۸/۸) و بیشترین شیوع AIT مربوط به مطالعه نوایس و همکاران (۳۶) در برزیل (۰/۴۳/۱) بود. نتایج متاآنالیز حاضر شیوع AIT را



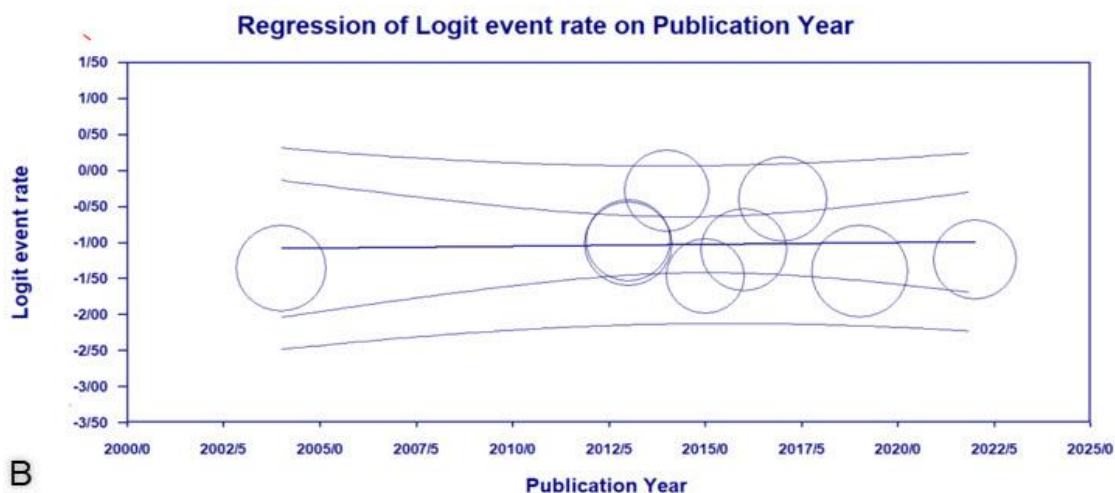
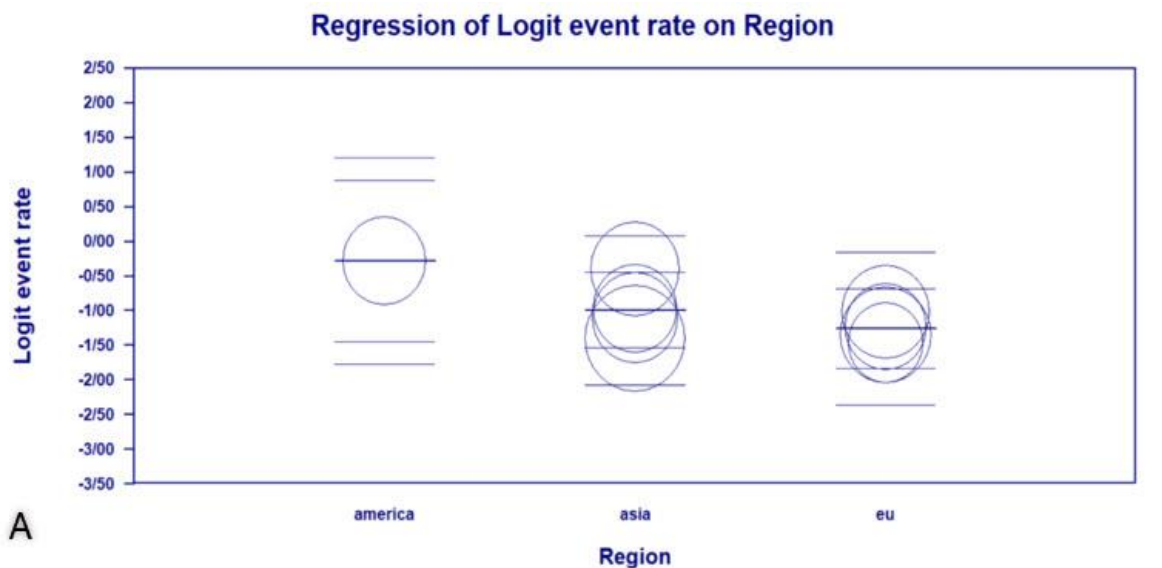
Random-effect Model, Heterogeneity I²=72.35%

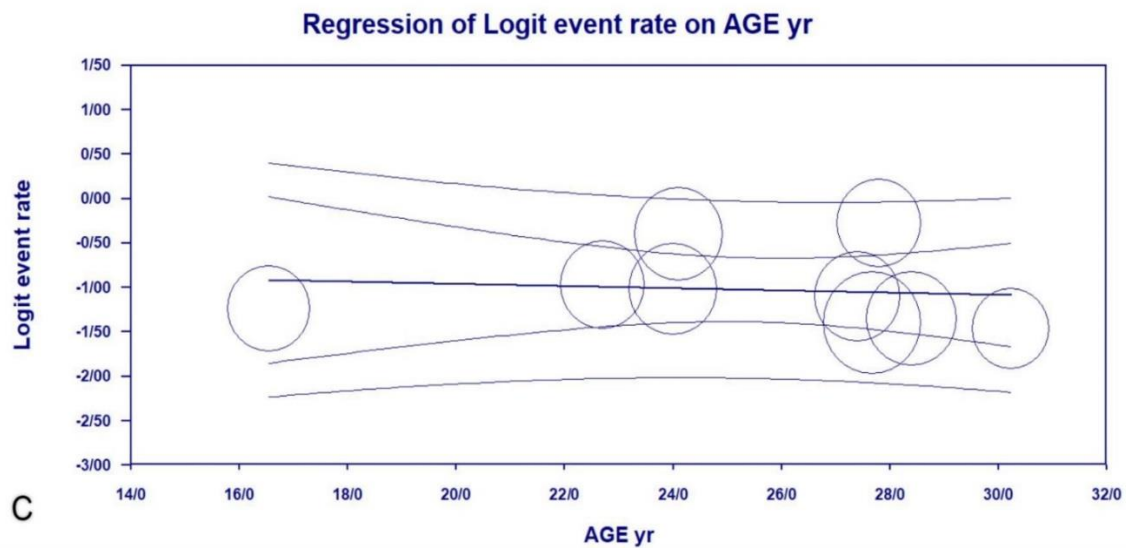
شکل ۴- نمودار انباشت (Forest plot)، تحلیل زیرگروهی میزان شیوع بیماری خودایمنی تیروئید در زنان مبتلا به PCOS

معنی‌داری را با تغییرات شیوع AIT نشان نداد
 (p=0/087, CI: -0/0594-0/0698, 95%);
 (meta-regression coefficient: 0/052). با توجه به ضریب
 رگرسیون انجام شده بر اساس میانگین سنی افراد مبتلا
 به PCOS، می‌توان گفت افزایش سن سبب کاهش
 درصد شیوع AIT در افراد مبتلا می‌شود که البته از نظر
 آماری معنی‌دار نبود (p=0/749, CI: -0/089-0/645);
 (meta-regression coefficient: -0/0126, 95%). (شکل ۵).

متارگرسیون برای شیوع AIT

در این مطالعه منبع ناهمگنی با تحلیل متارگرسیون
 ارزیابی گردید و برای این کار از دو متغیر منطقه مورد
 مطالعه و سال انتشار مقالات استفاده شد. متارگرسیون
 برای شیوع AIT بر اساس منطقه مورد مطالعه معنی‌دار
 بود و شیوع AIT در بیمار مبتلا به PCOS در قاره
 اروپا نسبت به قاره آسیا و آمریکا جنوبی کمتر بود
 (p=0/035, CI: -1/89-0/651, 95%);
 (meta-regression coefficient: -0/977). همچنین نتایج
 متارگرسیون بر اساس سال انتشار مطالعات، ارتباط



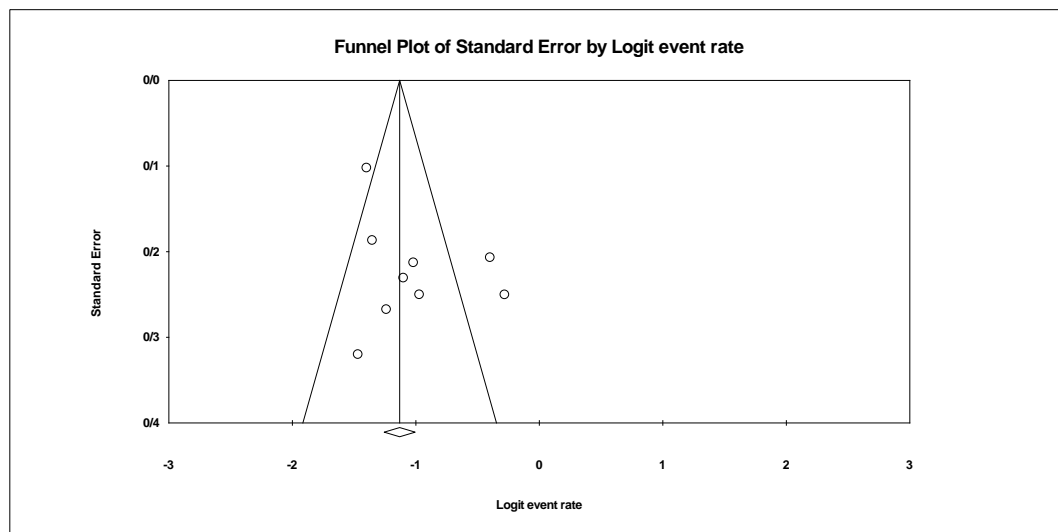


شکل ۵- نمودار متارگرسیون شیوع بیماری خودایمنی تیروئید در زنان مبتلا به PCOS. (دایره‌های بزرگ‌تر نشان‌دهنده حجم نمونه بیشتر است). A: بر اساس منطقه مورد مطالعه؛ B: بر اساس سال انتشار مطالعه؛ C: بر اساس میانگین سنی بیماران

نداد (مقدار p برای تست‌های (Begg) و (Eggers) به ترتیب ۰/۶۷ و ۰/۱۷ بود) (شکل ۶).

سوگیری انتشارات

نمودار کیفی (Funnel plot) برای شیوع AIT در زنان مبتلا به PCOS، سوگیری انتشار قابل توجهی را نشان



شکل ۶- نمودار کیفی (FUNNELPLOT) برای ارزیابی سوگیری انتشار مطالعات شیوع AIT

وضعیت این گروه از بیماران حائز اهمیت است و آزمایش‌های بالینی عملکرد غده تیروئید، به‌عنوان یکی از مطالعات اولیه در ارزیابی اختلالات قاعدگی و تشخیص ناهنجاری‌های تیروئیدی در بیماران مبتلا به PCOS است (۴۱، ۴۲).

بحث

PCOS و AIT از جمله اختلالات شایع زنان در سنین باروری هستند (۳۸) که می‌توانند سبب ایجاد مشکلاتی نظیر اختلال در سیستم تولید مثل و حتی ناباروری شوند (۳۹، ۴۰). بنابراین تشخیص دقیق، درمان و پایش

برخی یافته‌ها از وجود مکانیسم مشترک بین این دو بیماری خبر می‌دهند (۴۵).

در کم‌کاری تیروئید ناشی از AIT می‌توان شاهد افزایش هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) بود که این هورمون به‌خودی خود سبب افزایش هورمون‌های پرولاکتین و هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH) می‌شود. در نهایت افزایش پرولاکتین با مهار تخمک‌گذاری و از طریق مکانیسم‌هایی نظیر تغییر نسبت هورمون‌های محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوتینه‌کننده (LH)، سبب ایجاد مورفولوژی PCOS می‌گردد (۴۱، ۴۶).

در مطالعه گوئش و همکاران (۲۰۲۲) مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک احتمالی تشکیک کیست تخمدان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید نیز شبیه به مواردی بود که در PCOS رخ می‌دهد (۴۷). یافته‌های مودریس و همکاران (۲۰۱۱) نیز نشان داد ظاهر شبه PCOS تخمدان‌ها می‌تواند ناشی از کم‌کاری تیروئید باشد (۴۸).

به‌طور خاص خودایمنی به واسطه لنفوسیت‌های T کمکی نوع ۱ (TH1) منجر به لیز سلول‌های فولیکولی تیروئید و در نهایت AIT می‌شود (۴۹). از سوی دیگر در زنان مبتلا به PCOS نیز به‌دلیل اختلال چرخه تخمک‌گذاری تخمدان، پروژسترون وجود ندارد و یا به میزان خیلی اندکی وجود دارد. به‌دلیل ماهیت فعالیت پروژسترون در سرکوب تکثیر لنفوسیت‌های TH1 می‌توان گفت که در نبود پروژسترون، سیستم ایمنی در این بیماران به شدت تحریک‌پذیر و فعال است که می‌تواند سبب ایجاد بیماری‌های خودایمنی در این افراد شود (۵۳-۵۰).

از مهم‌ترین مزایای این مطالعه متآنالیز می‌توان به جمع‌آوری مستندات با استفاده از داده‌های جدید منتشر شده در چند سال اخیر اشاره کرد و در این راستا، جستجوی مقالات توسط دو پژوهشگر به‌طور مستقل انجام شد. داده‌های جمع‌آوری شده نیز مجدداً توسط پژوهشگر سوم مورد بازبینی و کنترل قرار گرفت و در نتیجه ارائه نتایج بدون سوگیری بوده است.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کمبود داده‌ها و مطالعات در سایر مناطق جهان جهت بررسی هرچه دقیق‌تر ارتباط میان PCOS و AIT در گروه‌های

نتایج متآنالیز در این پژوهش که از ۹ مطالعه بین سال‌های ۲۰۲۲-۲۰۰۴ به‌دست آمد، از حجم نمونه ۱۳۷۴ زن مبتلا به PCOS، میزان شیوع AIT در حدود ۲۶/۴٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۳۲/۲-۲۱/۳) برآورد شد. با این حال شیوع AIT در گروه زنان سالم کنترل با حجم نمونه ۹۱۶ نفر، در مقایسه با زنان مبتلا به PCOS مقادیری کمتری را نشان داد و در حدود ۱۱/۷٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۶/۷-۸/۱) برآورد شد. پس از طبقه‌بندی جغرافیایی مطالعات در فراتحلیل حاضر، نتایج جدیدی حاصل شد که نشان می‌دهد میزان شیوع AIT در بیماران PCOS قاره اروپا نسبت به قاره‌های آسیا و آمریکای جنوبی کمتر است. همچنین ضریب رگرسیون، نشان‌دهنده کاهش میزان درصد شیوع و ابتلاء به AIT در سنین بالاتر بود. البته داده‌های متارگرسیون حاصل از سال انتشار و میانگین سنی، از لحاظ آماری معنادار نبودند ($p > 0.05$).

در مطالعه سینها و همکاران (۲۰۱۳) شیوع AIT در زنان هندی مبتلا به PCOS برابر ۲۷/۵٪ و در گروه کنترل سالم ۱۱/۲۵٪ بود ($p < 0.05$) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. همچنین در مطالعه گارلی و همکاران (۲۰۱۳) میزان شیوع AIT در یک جمعیت ایتالیایی در بیماران PCOS برابر ۲۷٪ و در گروه کنترل ۸٪ بود ($p < 0.01$) که با نتایج مطالعه حاضر مشابهت زیادی داشت (۴۳). این در حالی است که نوایس و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعات خود، میزان شیوع بالاتر AIT را (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۳-۴۰٪) در زنان مبتلا به PCOS گزارش کردند (۳۶).

با ارزیابی مطالعات ذکر شده و سایر مستندات وارد شده به مطالعه متآنالیز حاضر می‌توان تأیید کرد که شیوع AIT در بیماران مبتلا به PCOS نسبت به افراد گروه کنترل، به‌طور معناداری بیشتر است. نتایج مطالعه متآنالیز دو و همکار (۲۰۱۳) نیز با توجه به مطالعاتی که تا آن زمان انجام شده بود، بر شیوع بیشتر AIT در افراد مبتلا به PCOS نسبت به افراد گروه کنترل تأکید داشت، که علت آن را احتمالاً می‌توان در پاتوژنز این دو بیماری جستجو کرد (۴۴). با این‌که تاکنون رابطه علت و معلولی بین PCOS و AIT مشخص نشده است، اما

قومیتی مختلف اشاره کرد. در نتیجه پیشنهاد می‌شود پس از تشخیص PCOS، آزمایش‌های تکمیلی مرتبط با تشخیص AIT از جمله سنجش هورمون‌های ضد تیروئیدی مانند anti-TPO و anti-Tg در دستور کار قرار گیرد تا با جمع‌آوری داده‌های بیشتر، امکان بررسی و تحلیل کامل ارتباط بین PCOS و AIT را در یک جمعیت آماری بزرگ‌تر فراهم کرد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر حاکی از آن بود که خودایمنی تیروئید در افراد مبتلا به PCOS شیوع بالاتری نسبت به زنان سالم داشت؛ بدین معنا که از هر ۱۰۰ بیمار PCOS در جمعیت مورد مطالعه، تقریباً ۲۶/۴ نفر مبتلا به خودایمنی تیروئید بودند و شیوع این اختلال در زنان بر اساس متغیرهای تعدیل‌گر همچون سن و منطقه مورد

مطالعه متفاوت گزارش شد. با مرور نتایج به دست آمده می‌توان ارزیابی و پایش عملکرد غدد تیروئید را در افراد مبتلا به PCOS پیشنهاد کرد و همچنین ارائه راهکارهای پیشگیری و درمان را جهت کاهش عوارض این بیماری، الزام‌آور دانست.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام پژوهشگران و نویسندگانی که مطالعات آنان در این مرور سیستماتیک و متاآنالیز استفاده شد، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

در این مطالعه، نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی را گزارش نکردند.

منابع

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; 33(9):1602-18.
2. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: which criteria to use and when?. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2021; 50(1):11-23.
3. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility* 2012; 97(1):28-38.
4. Layegh P, Farokh D, Baghaei M, Salehi M, Layegh P. Evaluation of Sonography and Thyroid Function Tests in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(93):5-19.
5. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci* 2022; 23(2):583.
6. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res* 2019; 150(4):333-44.
7. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new?. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26(2):359-67.
8. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(5):270-84.
9. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human reproduction update* 2015; 21(3):378-87.
10. Thanagartian S, Tan A, Knox E. Association between thyreoid autoantibodies and misscariage and preterm birth: metanalysis of evidencemiscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:2616-24.
11. Sen A, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(1):37-50.
12. Gleicher N, Barad D, Weghofer A. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity?. *Autoimmun Rev* 2007; 7(1):42-5.
13. Kim JJ, Yoon JW, Kim MJ, Kim SM, Hwang KR, Choi YM. Thyroid autoimmunity markers in women with polycystic ovary syndrome and controls. *Human Fertility* 2022; 25(1):128-34.
14. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Bernardino OM, Ruggiero M, et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecological Endocrinology* 2013; 29(1):36-41.
15. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(23):3611-8.

16. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet* 2012; 379(9821):1142-54.
17. Benetti-Pinto CL, Piccolo VR, Garmes HM, Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertility and sterility* 2013; 99(2):588-92.
18. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology* 2004; 150(3):363-70.
19. Seyedshohadaie F, Nouroozi S, Shahgheibi S, Mohammadbeigi R, Sufizadeh N, Rezaei M. Evaluation of prevalence of Thyroid Peroxidase Antibody and therapeutic effect of levothyroxine on pregnancy outcome in positive antibody pregnant women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(110):1-7.
20. Farshchian N, Naseri R, Farshchian N, Bahrami Kamangar P, Rezaei M. Role of Hypothyroidism on Ovarian and Uterine Morphology in Sonography of Women at Reproductive Age. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2021; 24(2):8-13.
21. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update* 2014; 20(6):884-904.
22. Sinha U, Sinharay K, Saha S, Longkumer TA, Baul SN, Pal SK. Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects: A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(2):304-9.
23. Ramanand SJ, Ghongane BB, Ramanand JB, Patwardhan MH, Ghanghas RR, Jain SS. Clinical characteristics of polycystic ovary syndrome in Indian women. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(1):138-45.
24. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism* 2008; 4(7):394-405.
25. Hefler-Frischmuth K, Walch K, Huebl W, Baumuehlnr K, Tempfer C, Hefler L. Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2010; 93(7):2291-4.
26. Kachuei M, Jafari F, Kachuei A, Keshteli AH. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(3):853-6.
27. Anaforoğlu İ, Topbas M, Algun E. Relative associations of polycystic ovarian syndrome vs metabolic syndrome with thyroid function, volume, nodularity and autoimmunity. *Journal of endocrinological investigation* 2011; 34(9):e259-64.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
29. ESHRE TR, ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2004; 81(1):19-25.
30. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25(9):603-5.
31. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2019.
32. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 2003; 327(7414):557-60.
33. Ades AE, Lu G, Higgins JP. The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. *Medical Decision Making* 2005; 25(6):646-54.
34. Cai J, Zhang Y, Wang Y, Li S, Wang L, Zheng J, et al. High thyroid stimulating hormone level is associated with hyperandrogenism in euthyroid polycystic ovary syndrome (PCOS) women, independent of age, BMI, and thyroid autoimmunity: a cross-sectional analysis. *Frontiers in Endocrinology* 2019; 10:222.
35. Yu Q, Wang JB. Subclinical hypothyroidism in PCOS: impact on presentation, insulin resistance, and cardiovascular risk. *BioMed Research International* 2016; 2016.
36. Novais JD, Benetti-Pinto CL, Garmes HM, Menezes Jales R, Juliato CR. Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(1):48-51.
37. Petrikova J, Lazurova I, Dravecka I, Vrbikova J, Kozakova D, Figuurova J, et al. The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(2):302-6.
38. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25(2):544-51.
39. Kowalczyk-Zieba I, Staszkiwicz-Chodor J, Boruszewska D, Lukaszuk K, Jaworska J, Woclawek-Potocka I. Hypothyroidism Affects Uterine Function via the Modulation of Prostaglandin Signaling. *Animals* 2021; 11(9):2636.
40. Kabodmehri R, Sharami SH, Sorouri ZZ, Gashti NG, Milani F, Chaypaz Z, et al. The relationship between thyroid function and ovarian reserve: a prospective cross-sectional study. *Thyroid Res* 2021; 14(1):1-6.
41. Singla R, Gupta Y, Khemani M, Aggarwal S. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: An emerging relationship. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19(1):25-9.
42. Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14(11):2720-3.

43. Garelli S, Masiero S, Plebani M, Chen S, Furmaniak J, Armanini D, et al. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(2):248-51.
44. Du D, Li X. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(10):880-9.
45. Ho CW, Chen HH, Hsieh MC, Chen CC, Hsu SP, Yip HT, et al. Increased risk of polycystic ovary syndrome and It's comorbidities in women with autoimmune thyroid disease. *International journal of environmental research and public health* 2020; 17(7):2422.
46. Zangeneh FZ, Minaee B, Amirzargar A, Ahangarpour A, Mousavizadeh K. Effects of chamomile extract on biochemical and clinical parameters in a rat model of polycystic ovary syndrome. *J Reprod Infertil* 2010; 11(3):169-74.
47. Ghosh C, Das N, Saha S, Kundu T, Sircar D, Roy P. Involvement of Cdkal1 in the etiology of type 2 diabetes mellitus and microvascular diabetic complications: a review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2022; 1-1.
48. Muderris II, Boztosun A, Oner G, Bayram F. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism. *Annals of Saudi medicine* 2011; 31(2):145-51.
49. Klecha AJ, Arcos ML, Frick L, Genaro AM, Cremaschi G. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15(1):68-75.
50. Lonsdale RN, Roberts PF, Trowell JE. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology* 1991; 19(1):77-82.
51. Van Gelderen CJ, Gomes dos Santos ML. Polycystic ovarian syndrome. Evidence for an autoimmune mechanism in some cases. *The Journal of Reproductive Medicine* 1993; 38(5):381-6.
52. Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11(6-7):A502-14.
53. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38(2-3):J109-19.