

ارتباط هیپوتیروئیدی تحت بالینی در طول بارداری و تولد زودرس: یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز مطالعات کوهورت

اکرم منصوری^۱، دکتر سیروس نوروزی^۲، دکتر علی شریفی^۳، محمدحسین یکتای کوشالی^۴، دکتر میلاد اعظمی^{۵*}

۱. کارشناس ارشد پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲. استادیار گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۳. استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۴. کارشناس رادیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری مامایی و پیراپزشکی شرق گیلان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۵. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۹/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۱۵

خلاصه

مقدمه: ارتباط هیپوتیروئید تحت بالینی مادر در دوران بارداری با تولد زودرس هنوز مشخص نیست و نتایج مطالعات قبلی متناقض گزارش شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط SCH مادر در طول بارداری و تولد زودرس انجام شد. **روش کار:** در این مطالعه براساس راهنمای گزارش دهی مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز (PRISMA) استفاده شد. جستجو متون توسط دو پژوهشگر به صورت مستقل در پایگاه های Science Direct, PubMed, Scopus, Springer, Embase, Web of Science, CINAHA, Wiley Online Library, Cochrane Library, EBSCO و Google scholar با استفاده از کلیدواژه های MESH انگلیسی شامل: Thyroid Disease, Preterm, Preterm Labor, Preterm Delivery, Subclinical Hypothyroidism, Hypothyroidism, Birth, Premature Delivery, Premature Labor و Premature Birth انجام شد. محدوده زمانی جستجو، بدون محدودیت تا ژوئن ۲۰۱۷ تعیین شد. از مدل اثرات تصادفی بر اساس آزمون کوکران و شاخص I^2 برای برآورد خطر نسبی (RR) و فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ استفاده شد. داده ها توسط نرم افزار Comprehensive Meta-Analysis ver. 2 (نرم افزار جامع متاآنالیز) آنالیز شدند.

یافته ها: بر اساس نتایج متاآنالیز ۱۷ مطالعه با حجم نمونه ۳۵۸۰ مورد و ۶۴۸۸۵ کنترل، RR برای تولد زودرس در زنان باردار با هیپوتیروئید تحت بالینی در مقایسه با زنان سالم ۱/۳۶ (CI ۹۵٪: ۱/۶۸-۱/۰۹، $p=۰/۰۰۵$) برآورد شد که از نظر آماری معنی دار بود. RR در مطالعات آسیایی ۱/۶۰ (CI ۹۵٪: ۲/۲۹-۱/۱۲، $p=۰/۰۰۹$) بود که از نظر آماری معنی دار شد اما در مطالعات آمریکایی ($p=۰/۵۷۶$) و اروپایی ($p=۰/۰۷۲$) این ارتباط یافت نشد. **نتیجه گیری:** بروز تولد زودرس در زنان باردار مبتلا به هیپوتیروئید تحت بالینی نسبت به مادران یوتیروئید بالاتر بود و این ارتباط از نظر آماری معنی دار به دست آمد؛ لذا پزشکان باید مدیریت این بیماران را از نظر بروز پیامدهای بد بارداری از جمله تولد زودرس مدنظر داشته باشند.

کلمات کلیدی: بارداری، تولد زودرس، کوهورت، متاآنالیز، هیپوتیروئیدی تحت بالینی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر میلاد اعظمی؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران. تلفن: ۰۹۳۸۰۳۱۶۳۳۴؛ پست الکترونیک: MiladAzami@medilam.ac.ir

مقدمه

پدیده هورمون‌های تیروئید برای متابولیسم طبیعی، تنظیم درجه حرارت بدن، تولید انرژی و رشد جنین مورد نیاز است (۱). تغییرات عملکرد تیروئید مادر در دوران بارداری و عدم انطباق کافی به این تغییرات، منجر به اختلال عملکرد تیروئید می‌شود (۲، ۳). برخی از این تغییرات در عملکرد تیروئید به دلیل افزایش غلظت گلوبولین متصل شونده به تیروئید (TBG)^۱، افزایش کلیرنس ید در کلیه‌ها و اثر تیروتروفیک در گنادوتروپین جفتی انسان (HCG)^۲ رخ می‌دهد (۴، ۵).

هیپوتیروئید تحت بالینی به عنوان افزایش سطح هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH)^۳ سطح نرمال هورمون‌های تیروئید تعریف می‌شود. هیپوتیروئید تحت بالینی، شایع‌ترین بیماری تیروئید در دوران بارداری است و در مقایسه با هیپوتیروئید بالینی و هیپرتیروئید بالینی و تحت بالینی، شیوع بالاتری دارد (۶). بسته به نقطه برش برای تعریف هیپوتیروئید تحت بالینی، قومیت و طراحی مطالعه، شیوع آن بین ۱/۵٪ تا ۴٪ متفاوت گزارش شده است (۷، ۹).

زنان باردار مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید آشکار در معرض خطر پیامدهای بد بارداری مانند سقط، پره‌اکلامپسی، تولد زودرس، جداشدن زودرس جفت، خونریزی بعد از زایمان، تولد نوزادان کم‌وزن، سقط خودبه‌خودی جنین، پرکاری تیروئید جنینی یا نوزادی، عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی، افزایش بیلی‌روبین نوزادان، احتمال هیپوتیروئیدی نوزادی و افزایش مرگ‌ومیر پرناتال می‌باشند (۱۰)، اما ارتباط بین هیپوتیروئید تحت بالینی مادر در دوران بارداری با پیامدهای بد بارداری از جمله تولد زودرس هنوز مشخص نیست و در نتایج مطالعات قبلی متناقض گزارش شده است (۱۱، ۱۲). همچنین در مطالعه مروری نظریه‌ور و همکاران (۲۰۱۴) انجام مطالعات بیشتر برای شناسایی نتایج نامطلوب مادر و نوزاد در هیپوتیروئید تحت بالینی زنان باردار، پیشنهاد شده است (۲۷).

در مطالعات متآنالیز، داده‌های مطالعات انجام شده که دارای هدف مشترکی هستند جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل می‌شوند تا یک تخمین قابل اعتمادی از میزان اثر برخی مداخله‌ها و یا مشاهده‌ها در پزشکی ارائه دهند (۲۸، ۲۹). بدیهی است در مطالعات متآنالیز با جمع‌آوری داده‌های چند مطالعه، تعداد نمونه‌ها بیشتر و بنابراین دامنه تغییرات و احتمالات کمتر می‌شود و اهمیت یافته‌های آماری افزایش می‌یابد. شرایط خاصی که برای انجام متآنالیز عنوان شده است باعث می‌شود نتایج این روش مورد اعتمادتر باشد (۳۰، ۳۱).

با توجه به اینکه نتایج ارتباط هیپوتیروئیدی تحت بالینی زنان باردار با تولد زودرس در مطالعات، متغیر گزارش شده است؛ این مطالعه حاضر با هدف بررسی یک برآورد کلی از خطر نسبی تولد زودرس در زنان باردار مبتلا به هیپوتیروئید تحت بالینی در مقایسه با زنان سالم انجام شد.

روش کار

مطالعه حاضر بر اساس راهنمای گزارش دهی مطالعات مرور سیستماتیک و متآنالیز^۴ PRISMA انجام شد (۳۱). برای جلوگیری از خطا و سوگرایی، جستجو، انتخاب مطالعات، ارزیابی کیفیت مطالعات و استخراج داده‌ها توسط دو نفر از پژوهشگران به صورت مستقل از هم انجام شد و در صورت اختلاف نظر توسط پژوهشگر سوم مورد بررسی قرار گرفت.

جستجو متون موجود توسط دو نفر از پژوهشگران که آشنایی کامل با روش‌های جستجو و منابع اطلاعاتی داشتند به صورت مستقل بدون تعیین هرگونه محدودیتی در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science، Embase، Springer، Wiley Online، CINAHA، Cochrane Library، EBSCO، Library و همچنین موتور جستجوی Google scholar با استفاده از کلیدواژه‌های MESH انگلیسی Thyroid Subclinical Hypothyroidism، Disease

⁴ Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

¹ Thyroid binding globulin

² Beta-human chorionic gonadotropin

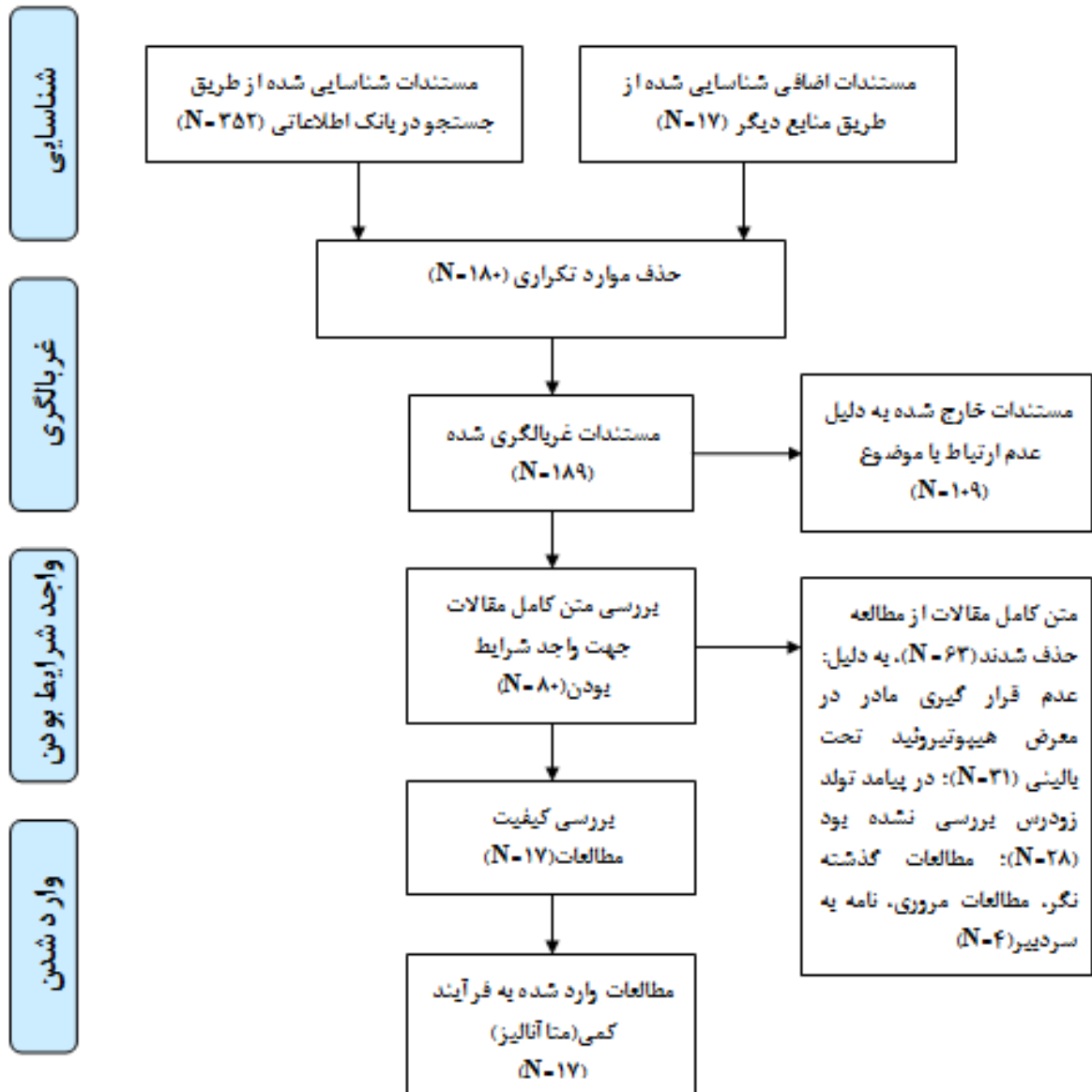
³ Thyroid-stimulating hormone

انتخاب مطالعات، در جستجوی سیستماتیک پایگاه‌ها، ۳۶۹ مقاله مرتبط احتمالی شناسایی شد که بعد از بررسی عناوین، ۱۸۰ مقاله به دلیل تکراری بودن حذف شدند، خلاصه ۱۸۹ مقاله مرتبط احتمالی بررسی شد که از این میان ۱۰۹ مقاله به دلیل عدم ارتباط با موضوع حذف شدند. با بررسی متن کامل ۸۰ مقاله، ۶۳ مقاله به دلیل نداشتن معیارهای مورد نظر از مطالعه حذف شدند (نمودار ۱) و در نهایت ۱۷ مطالعه وارد فرآیند کمی متاآنالیز شدند.

در مرحله بعد پس از تعیین بررسی‌های مرتبط، مقالات منتخب توسط پژوهشگران با استفاده از چک لیست STROBE (۳۲) مورد ارزیابی قرار گرفت. این چک لیست شامل ۲۲ گویه می‌باشد و جنبه‌های متنوع متدولوژی را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. پژوهشگران یک روش ساده برای نمره‌دهی انتخاب کردند؛ به هر کدام از سؤالات چک لیست ۰-۲ امتیاز داده شد، لذا حداکثر امتیاز قابل کسب ۴۴ در نظر گرفته شد. مقالات بر حسب کیفیت به سه دسته: کیفیت پایین (۰-۱۵)، متوسط (۱۶-۳۰) و بالا (۳۱-۴۴) تقسیم شدند. مقالاتی که حداقل امتیاز ۱۶ را کسب کردند وارد مرحله کمی متاآنالیز شدند.

Preterm Delivery, Hypothyroidism, Premature Birth, Premature Labor, Premature Delivery و Premature Labor. Birth انجام شد. برای جستجوی ترکیبی از عملگرهای OR & AND استفاده شد. هم چنین جهت دستیابی به مطالعات بیشتر، رفرنس تمامی مقالات مرتبط با موضوع مورد بررسی قرار گرفت. جستجو بدون محدودیت زمانی تا ژوئن ۲۰۱۷ انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل مطالعاتی بود که به صورت کوهورت آینده‌نگر طراحی شده و به بررسی ارتباط هیپوتیروئیدی تحت بالینی زنان در طی بارداری و تولد زودرس پرداخته‌اند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم قرار گرفتن زنان باردار در مواجهه با هیپوتیروئید تحت بالینی، عدم بررسی تولد زودرس در پیامد بارداری، مطالعات گذشته‌نگر، مطالعات مروری، نامه به سردبیر و گزارش مورد بود. زبان مقالات مورد بررسی انگلیسی بود و مقالاتی هم که زبان اصلی آن‌ها غیر انگلیسی بود اما چکیده انگلیسی داشتند نیز مورد بررسی قرار گرفتند. تعریف تولد زودرس به صوت زایمان کمتر از هفته ۳۷ بارداری تعیین شد (۱۳). سطح FT4 پایین و TSH نرمال به عنوان هیپوتیروئید تحت بالینی تعریف شد (۶).



نمودار ۱- ورود مطالعات به فرآیند کمی متاآنالیز

مدل اثرات ثابت و برای ناهمگنی بالا از مدل اثرات تصادفی استفاده می شود (۳۴، ۳۵). در این مطالعه در برآورد RR کلی، میزان ناهمگنی (I^2) ۴/۴۵٪ و $p=0/02$ بود لذا برای برآورد RR کلی و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی مطالعات از مدل اثرات تصادفی استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis ver. 2 (نرم افزار جامع متاآنالیز) آنالیز شدند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطالعه با ۳۵۸۰ مورد و ۶۴۸۸۵ کنترل مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های هریک از مطالعات وارد شده به فرآیند کمی در جدول ۱ ارائه شده است.

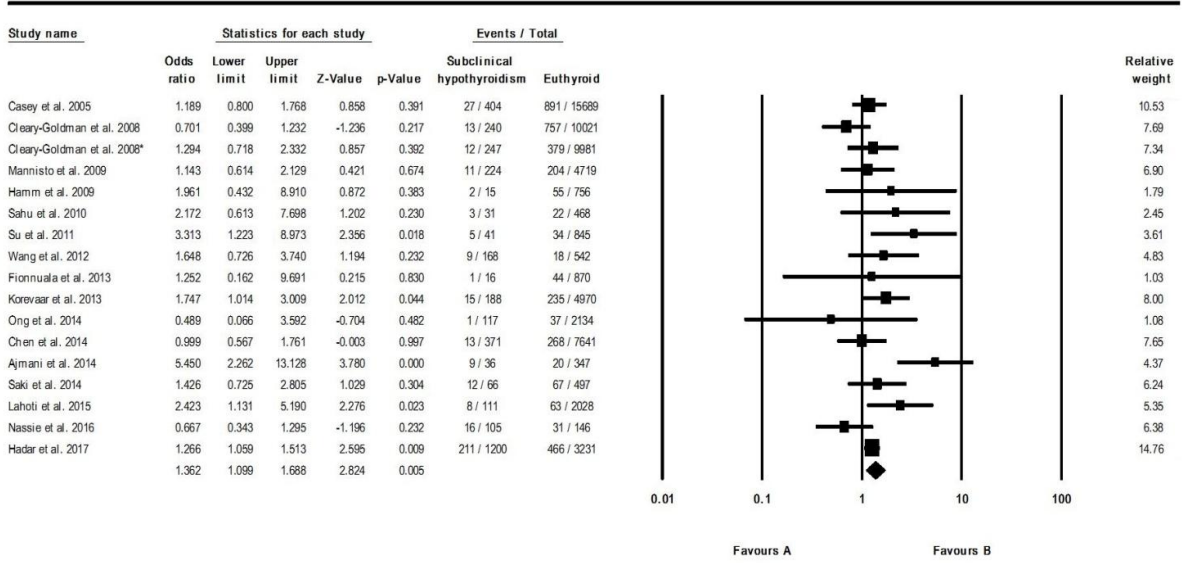
استخراج داده‌ها، پژوهشگران با استفاده از چک لیست حاوی اطلاعات لازم برای مطالعه، شامل نام نویسنده اول، عنوان مقاله، سال چاپ، محل انجام مطالعه، نوع مطالعه، نام مجله، تعداد نمونه کل، تعداد گروه (مورد و شاهد)، میانگین سنی، سن بارداری، بروز تولد زودرس (در هریک از گروه‌های مورد و شاهد) ثبت شد. در آنالیز، اندازه اثر هیپوتیروییدی تحت بالینی زنان باردار بر تولد زودرس در مقایسه با گروه کنترل از شاخص خطر نسبی (RR) استفاده شد. برای ترکیب نتایج مطالعات، در هر مطالعه از لگاریتم RR استفاده شد. ناهمگنی در بین مطالعات با استفاده از آزمون کوکران و شاخص I^2 تعیین شد (۳۳-۳۴). در زمینه I^2 شاخص سه طبقه‌بندی وجود دارد (کمتر از ۲۵٪ ناهمگنی کم، بین ۲۵-۷۵٪ ناهمگنی متوسط و بالای ۷۵٪ ناهمگنی زیاد)؛ بنابراین، برای ناهمگنی کم از

جدول ۱- مشخصات مطالعات وارد شده به فرآیند متاآنالیز

ردیف	نویسنده اول	سال	کشور	نوع مطالعه	تعداد مورد	تعداد شاهد	پیگیری	هفته بارداری بررسی	خطر نسبی	فاصله اطمینان ۹۵٪ حد پایین / حد بالا
۱۱	وانگ	۲۰۱۲	چین	کوهورت	۱۶۸	۵۴۲	۳ سال	≤۱۲ هفته	۳/۳۵	۱/۳ / ۳/۷۵
۱۲	کلیری-گلدمن	۲۰۰۸	آمریکا	کوهورت	۲۴۰	۱۰۰۲۱	۳ سال	سه ماهه اول	۰/۷۰	۰/۳۹ / ۱/۲۳
۱۲	کلیری-گلدمن	۲۰۰۸	آمریکا	کوهورت	۲۴۷	۹۹۸۱	۳ سال	سه ماهه دوم	۱/۲۹	۰/۷۰ / ۲/۳۳
۱۳	کوروار	۲۰۱۳	هلند	کوهورت	۱۸۸	۴۹۷۰	-	<۱۸ هفته	۱/۷۴	۱/۰۱ / ۳
۱۴	کیسی	۲۰۰۵	آمریکا	کوهورت	۴۰۴	۱۵۶۸۹	۴ سال	<۲۰ هفته	۱/۱۸	۰/۸۰ / ۱/۷۶
۱۵	سو	۲۰۱۱	چین	کوهورت	۴۱	۸۴۵	۳ سال	<۲۰ هفته	۳/۳۱	۱/۲۲ / ۸/۹۷
۱۶	مانیستو	۲۰۰۹	فنلاند	کوهورت	۲۲۴	۴۷۱۹	۲ سال	<۲۰ هفته	۱/۱۴	۰/۶۱ / ۲/۱۲
۱۷	اجمانی	۲۰۱۴	هند	کوهورت	۳۶	۳۴۷	۱ سال	۱۳-۲۶ هفته	۵/۴۵	۲/۲۶ / ۱۳/۱۲
۱۸	اونگ	۲۰۱۴	استرالیا	کوهورت	۱۱۷	۲۱۳۴	۱ سال	۹-۱۴ هفته	۰/۴۸	۰/۰۶ / ۳/۵۹
۱۹	چن	۲۰۱۴	چین	کوهورت	۳۷۱	۷۶۴۱	۲ سال	هر یک از سه ماهه	۰/۹۹	۰/۵۶ / ۱/۷۶
۲۰	لاهوئی	۲۰۱۵	هند	کوهورت	۱۱۱	۲۰۲۸	۳ سال	هر یک از سه ماهه	۲/۴۲	۱/۱۳ / ۵/۱۹
۲۱	ساهو	۲۰۱۰	هند	کوهورت	۳۱	۴۶۸	۳ سال	۱۳-۲۶ هفته	۲/۱۷	۰/۶۱ / ۷/۶۹
۲۲	ساکي	۲۰۱۴	ایران	کوهورت	۱۴	۴۹۷	۱ سال	۱۵-۲۸ هفته	۱/۴۲	۰/۷۲ / ۲/۸۰
۲۳	ناسی	۲۰۱۶	اسرائیل	کوهورت	۱۰۵	۱۴۶	-	۲۳-۳۴ هفته	۰/۶۶	۰/۳۴ / ۱/۲۹
۲۴	هادار	۲۰۱۷	اسرائیل	کوهورت	۱۲۰۰	۳۲۳۱	۵ سال	سه ماهه اول	۱/۲۶	۱/۰۵ / ۱/۵۱
۲۵	فیونولا	۲۰۱۳	ایرلند	کوهورت	۱۶	۸۷۰	-	سه ماهه دوم	۱/۲۵	۰/۱۶ / ۹/۶۹
۲۶	هام	۲۰۰۹	کانادا	کوهورت	۸۹	۷۵۹	۱ سال	۱۵-۱۶ هفته	۱/۹۶	۰/۰۴۳ / ۸/۹۱

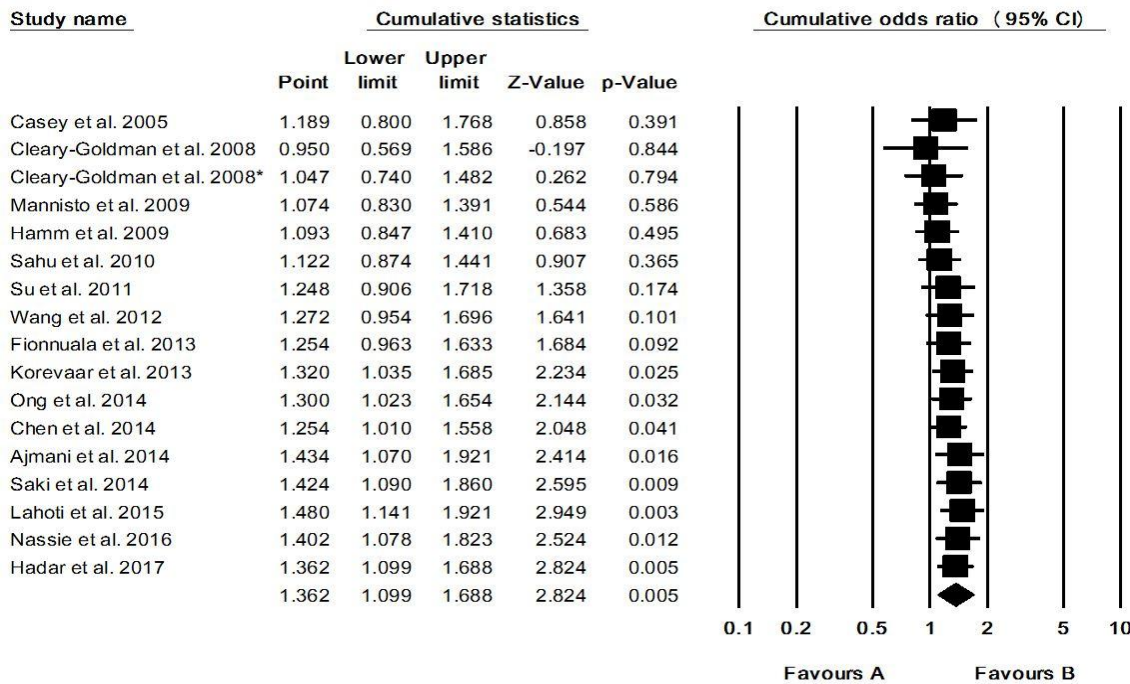
آنالیز تجمعی برای این برآورد در نمودار ۳ نشان داده شده است.

برآورد کلی خطر نسبی تولد زودرس در زنان باردار مبتلا به هیپوتیروییدی تحت بالینی در مقایسه با زنان باردار سالم (CI ۹۵٪: ۱/۶۸-۱/۰۹، $p=0/005$) به‌دست آمد که از نظر آماری معنی‌دار بود (نمودار ۲).



Meta Analysis

نمودار ۲- خطر نسبی (RR) تولد زودرس در زنان باردار مبتلا به هیپوتیروئید تحت بالینی در مقایسه با زنان باردار سالم براساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان RR و طول پاره خطها فاصله اطمینان ۹۵ درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی میزان RR را برای کل مطالعات نشان می دهد.



Meta Analysis

نمودار ۳- RR تجمعی برای تولد زودرس در زنان باردار مبتلا به هیپوتیروئید تحت بالینی در مقایسه با زنان باردار سالم براساس مدل اثرات تصادفی بر حسب سال چاپ مرتب شده اند.

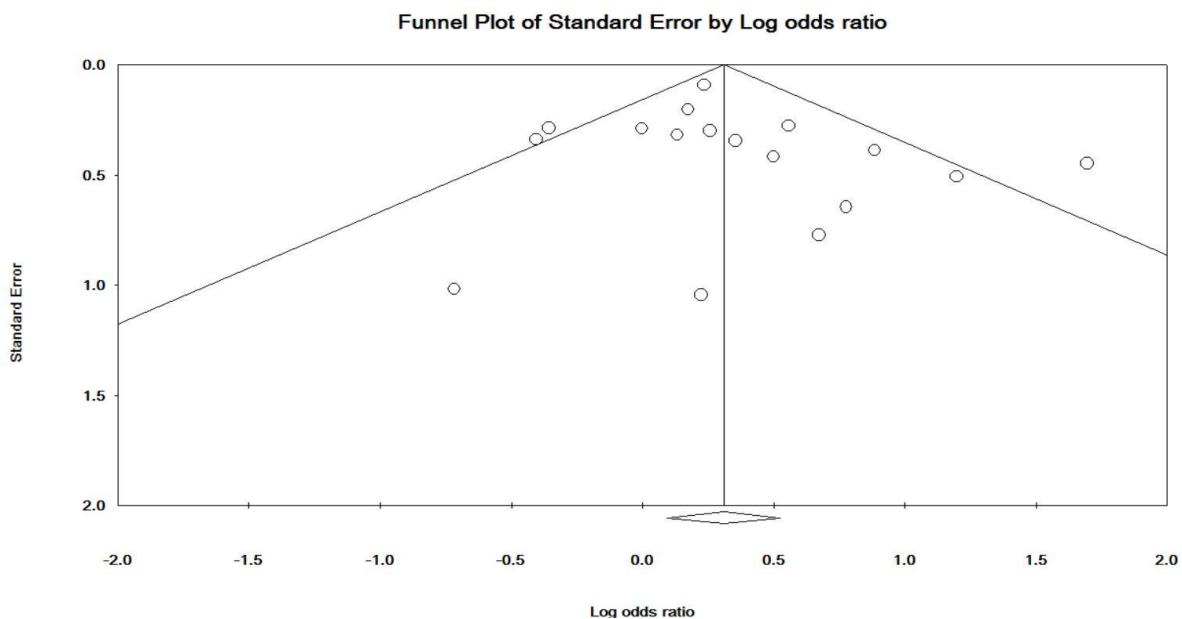
در جدول ۲ بررسی ارتباط هیپوتیروئیدی تحت بالینی زنان باردار و تولد زودرس بر حسب قاره، نشان می‌دهد در مطالعات آسیایی با میزان خطر نسبی (CI) ۱/۶۰

۹۵٪: ۲/۲۹-۱/۱۲، $p=0/009$) این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد اما در مطالعات سایر قاره‌ها این ارتباط معنی‌دار نبود.

جدول ۲- خطر نسبی تولد زودرس در زنان باردار مبتلا به هیپوتیروئید تحت بالینی در مقایسه با زنان باردار سالم بر حسب قاره مورد بررسی

قاره	تعداد مطالعات	حجم نمونه		هتروژنیسیته			خطری	فاصله اطمینان ۹۵٪	خطری نسبی	سطح معنی‌داری
		مورد	شاهد	df	Q	I ² (%)				
آسیا	۹	۲۱۲۹	۱۵۷۴	۸	۲۱/۷۷	۰/۰۰۵	۶۳/۲۶	۲/۲۹-۱/۱۲	۱/۶۰	۰/۰۰۹
استرالیا	۱	۱۶۸	۵۴۲	-	-	-	-	۳/۵۹-۰/۰۶۶	۰/۴۹	۰/۰۸۲
اروپا	۳	۴۲۸	۱۰۵۵۹	۲	۱/۰۳	۰/۵۹۷	۰	۲/۱۵-۰/۹۶	۱/۴۴	۰/۰۷۲
آمریکا	۴	۹۰۶	۳۶۴۴۷	۳	۳/۴۴	۰/۳۲	۱۲/۹۰	۱/۴۳-۰/۸۱	۱/۰۸	۰/۵۷۶

سوگرایی انتشار در نتایج به دست آمده در نمودار ۳ ارائه شده است و p برای آزمون Begg ۰/۲۳ و برای آزمون Egger's ۰/۳۷ به دست آمد و از نظر آماری معنی‌دار نبود که بیانگر عدم تأثیر سوگرایی انتشار در این نوع مطالعه‌ها می‌باشد و به صورت تقارن در Funnel Plot نشان داده شده است.



نمودار ۳- سوگرایی انتشار در مطالعات وارد شده به فرآیند متاآنالیز

مختلفی باشد. یک توضیح احتمالی، روند التهابی با یک تغییر در تنظیم شبکه‌های سیتوکین در محیط جفت-رحم و حذف کنترل فرایندهای التهابی را می‌توان با بروز تولد زودرس مرتبط دانست (۳۶، ۳۷). آنچه که از مطالعات مروری پیشین مشخص است، ارتباط هیپوتیروئیدی بالینی زنان باردار با تولد زودرس می‌باشد (۱۰، ۳۸). اما در رابطه با هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر در طول بارداری و تولد زودرس، نتایج ارائه

بحث

مطالعه حاضر نخستین مطالعه مروری است که با بهره‌گیری از روش‌های آماری متاآنالیز ارتباط معنی‌داری میان هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادران در طول بارداری و تولد زودرس گزارش می‌کند. مکانیسمی که هیپوتیروئیدی می‌تواند خطر نوزاد زودرس را افزایش دهد ممکن است تحت تأثیر مسیرهای

شده متفاوت است؛ به طوری که در مطالعات سو (۲۰۱۱)، اجمانی (۲۰۱۴) و لاهوتی (۲۰۱۵) این ارتباط از نظر آماری معنی دار می باشد (۱۵، ۱۷، ۲۰) اما در مطالعات کلیری گولدمن (۲۰۰۸)، مانیستو (۲۰۰۹) و کیسی (۲۰۰۵) این ارتباط معنی دار گزارش نشده است (۱۲، ۱۴، ۱۶). مطالعه حاضر با بررسی ۱۷ مطالعه کوهورت تا سال ۲۰۱۷ نشان داد که نوزادان متولد شده از مادرانی که در دوران بارداری هیپوتیروئیدی تحت بالینی داشته اند نسبت به نوزادان متولد شده از مادران سالم، به سمت افزایش خطر تولد زودرس گرایش دارند، و این ارتباط از نظر آماری معنی دار می باشد. در مطالعه مرور سیستماتیک شیهان و همکاران (۲۰۱۵)، نشان دادند هیچ ارتباط معنی داری بین هیپوتیروئید تحت بالینی مادر در دوران بارداری و خطر تولد زودرس وجود ندارد (۳۹). با این حال، یک محدودیت مهم مطالعه آن ها نسبت به مطالعه حاضر تعداد مطالعات و حجم نمونه کمتر می باشد که می تواند نتایج تجزیه و تحلیل را تحت تأثیر قرار دهد.

در بررسی ارتباط هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادران در طول بارداری و تولد زودرس برحسب قاره های محل مطالعه، در مطالعات آسیایی این ارتباط از نظر آماری معنی دار بود، اما در سایر قاره ها معنی دار به دست نیامد که دلیل احتمالی آن می تواند شیوع بالاتر

هیپوتیروئیدی در زنان باردار این مناطق یا کافی نبودن تعداد مطالعات مورد بررسی در سایر قاره ها باشد. از جمله محدودیت های مطالعه حاضر، می توان به تفاوت بین مطالعات از نظر اندازه گیری سطح هورمون ها و همچنین معیارهای مختلف برای تشخیص هیپوتیروئید تحت بالینی و همچنین عدم افتراق تولد زودرس خودبه خود و تولد زودرس ایاتروژنیک اشاره کرد. پیشنهاد می شود در مطالعات آینده بر پیامدهای هیپوتیروئیدی تحت بالینی زنان باردار بر روی نوزادان خیلی زودرس و دیررس و همچنین اثر درمان هیپوتیروئیدی تحت بالینی زنان باردار بر پیشگیری از تولد نوزادان نارس مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه گیری

بروز تولد زودرس در زنان باردار با هیپوتیروئیدی تحت بالینی نسبت به زنان باردار یوتیروئید بالاتر بود و این ارتباط از نظر آماری معنی دار به دست آمد، لذا پزشکان باید مدیریت این بیماران را از نظر بروز پیامدهای بد بارداری، از جمله تولد زودرس مدنظر داشته باشند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی ایلام به دلیل حمایت های مالی در جهت انجام این مطالعه، تشکر و قدردانی می شود.

منابع

1. 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. (Persian).
2. Muller R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; 94(2):355-82.
3. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18(3):404-33.
4. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12):4464-72.
5. Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100(4):504-11.
6. Cignini P, Cafa EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med* 2012; 6(4):64-71.

7. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):203-7.
8. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(6):927-43.
9. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7(3):127-30.
10. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(1):117-36.
11. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(3):322-5.
12. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112(1):85-92.
13. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11):4382-90.
14. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2):239-45.
15. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10):3234-41.
16. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3):772-9.
17. Ajmani SN, Aggarwal D, Bhatia P, Sharma M, Sarabhai V, Paul M. Prevalence of overt and subclinical thyroid dysfunction among pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *J Obstet Gynaecol India* 2014; 64(2):105-10.
18. Ong GS, Hadlow NC, Brown SJ, Lim EM, Walsh JP. Does the thyroid-stimulating hormone measured concurrently with first trimester biochemical screening tests predict adverse pregnancy outcomes occurring after 20 weeks gestation? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12):E2668-72.
19. Chen LM, Du WJ, Dai J, Zhang Q, Si GX, Yang H, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PloS One* 2014; 9(10):e109364.
20. Lahoti SK, Toppo L. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Ann Int Med Den Res* 2015; 1(3):324-26.
21. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(2):215-20.
22. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Forouhari S, Ranjbar Omrani G, Bakhshayeshkaram M. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes. *Int J Endocrinol Metab* 2014; 12(4):e19378.
23. Nassie DI, Ashwal E, Raban O, Ben-Haroush A, Wiznitzer A, Yogeve Y, et al. Is there an association between subclinical hypothyroidism and preterm uterine contractions? A prospective observational study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016:1-5.
24. Hadar E, Arbib N, Krispin E, Chen R, Wiznitzer A, et al. First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2017; 26(1): S435.
25. Breathnach FM, Donnelly J, Cooley SM, Geary M, Malone FD. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: Evidence from a low- risk primigravid population. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;53(6):553-60.
26. Hamm MP, Cherry NM, Martin JW, Bamforth F, Burstyn I. The impact of isolatedmaternalhypothyroxinemia on perinatalmorbidity. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Nov;31(11):1015-21.
27. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Pregnancy outcomes in pregnant women with hypothyroidism (a review article). *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(126):17-26. (Persian).
28. Spector TD, Thompson SG. The potential and limitations of meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45(2):89-92.



29. Sayehmiri K, Darvishi Z, Azami M, Qavam S. The prevalence of anemia in first, second and third trimester of pregnancy in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18:7-15. (Persian).
30. Azami M, Khataee M, Bigam Bigdeli-Shamlo M, Abasalizadeh F, Abasalizadeh S, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B infection in pregnant women of Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(18):17-30. (Persian).
31. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015; 349:g7647.
32. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4(10):e297.
33. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3):177-88.
34. Ades AE, Lu G, Higgins JP. The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. *Med Decis Making* 2005; 25(6):646-54.
35. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414):557-60.
36. Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? *J Thyroid Res* 2011; 2011:841949.
37. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF 3rd, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009; 16(2):206-15.
38. Hou J, Yu P, Zhu H, Pan H, Li N, Yang H, et al. The impact of maternal hypothyroidism during pregnancy on neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(1):9-13.
39. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Junior E, Da Silva Costa F. Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11):4325-31.

