

تأثیر اختلال در سطوح هورمون محرک تیروئید (TSH) بر

میزان لقاح زنان نابارور مبتلا به اندومتريوز

دکتر صدیقه اسماعیل زاده^۱، دکتر مهسا قربانی^۲، دکتر پروانه میرابی^{۳*}، دکتر سید غلامعلی جورسرای^۴

۱. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۲. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۳. استادیار پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۴. استاد علوم تشریحی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۷

خلاصه

مقدمه: ارتباط بین اندومتريوز و اختلالات تیروئید و تأثیر متعاقب آن بر نتایج باروری، هنوز بحث برانگیز است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تأثیر اختلال در سطوح هورمون محرک تیروئید (TSH) بر میزان لقاح زنان مبتلا به اندومتريوز انجام شد.

روش کار: در این آنالیز ثانویه داده‌های کوهورت، ۱۷۹ زن نابارور مبتلا به اندومتريوز به‌عنوان گروه مورد و ۲۰۰ زن با تشخیص فاکتور لوله‌ای یا ناباروری غیرقابل توجیه به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. دو زیرگروه سطوح TSH بالای ۲/۵ mIU/L (با یا بدون مصرف لووتیروکسین) و سطح TSH کمتر از ۲/۵ mIU/L با مصرف لووتیروکسین به‌عنوان بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید و زنان با سطوح TSH کمتر از ۲/۵ mIU/L بدون مصرف لووتیروکسین به‌عنوان افراد سالم از نظر تیروئید در نظر گرفته شدند. تعداد فولیکول آنترال و میزان لقاح بین دو گروه مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و آزمون آنووا انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین TSH در زنان مبتلا به اندومتريوز نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (CI: ۰/۰۲-۰/۴۳). $p=۰/۰۲$ ، $Cohen\ d=۰/۷۷$ ، $z=۰/۹۵$. وقتی که زنان بر اساس وجود یا عدم وجود اندومتريوز و سطوح سرمی TSH بالاتر از ۲/۵ mIU/L طبقه‌بندی شدند، سطح سرمی FSH ($p=۰/۷۶$)، LH ($p=۰/۹۱$) و میزان لقاح ($p=۰/۵۱$) بین دو گروه اختلاف معناداری نداشت.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد اختلالات تیروئید در زنان مبتلا به اندومتريوز شایع‌تر است. با این حال، هیچ تأثیر قابل توجهی بر نتایج روش‌های کمک باروری ثانویه به همراهی با اندومتريوز و سطوح بالاتر TSH وجود نداشت.

کلمات کلیدی: اندومتريوز، میزان لقاح، هورمون محرک تیروئید

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر پروانه میرابی؛ مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. تلفن: ۰۱۱-۳۲۱۹۰۵۵۸؛ پست الکترونیک: parvaneh_mirabi@yahoo.com

مقدمه

اندومتریوز، یک اختلال مزمن و شایع بوده که ۱۵-۱۰٪ زنان سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). به نظر می‌رسد هورمون‌های تیروئید در تنظیم عملکرد پیچیده تخمدان مشارکت دارند (۲). در مدل‌های حیوانی، هورمون‌های تیروئید با هورمون فولیکولی (FSH)^۱ هم‌افزایی می‌کنند تا اثرات تحریکی مستقیم بر عملکرد سلول‌های گرانولوز اعمال نمایند. همچنین ممکن است جنبه‌های باروری را به صورت غیرمستقیم تحت تأثیر قرار دهند؛ به طوری که هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH)^۲ و ترشح پرولاکتین و سطوح گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG)^۳ را تغییر دهند (۳).

شیوع کم‌کاری تیروئید تحت بالینی که با سطوح بالای هورمون محرک تیروئید (TSH)^۴ همراه است، در زنان نابارور تقریباً ۲۰٪ گزارش شده و این یکی از علل اولیه ناباروری می‌باشد. طبق گزارشات، میانگین سطح TSH در زنان نابارور بالاتر از زنان بارور طبیعی بوده که با کاهش ذخیره تخمدانی همراه است. اگرچه درمان جایگزینی لووتیروکسین برای کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در بیماران نابارور همچنان مورد بحث است، مکمل تیروکسین ممکن است باروری، به‌ویژه میزان لانه‌گزینی و سقط جنین را بهبود بخشیده و منجر به بارداری موفق شود (۴). در یک مطالعه مقطعی در ایالات متحده، کم‌کاری تیروئید در بیماران اندومتریوز شایع‌تر گزارش شد (۵). دیگر مطالعات نیز ارتباطی را بین وجود اختلالات تیروئید و اندومتریوز نشان داده‌اند (۶، ۷).

با توجه به اختلال پرولاکتین ناشی از کم‌کاری تیروئید (۸) و اندومتریوز (۹-۱۱)، هیپرپرولاکتینمی ممکن است موجب تأخیر در پاسخ هورمون لوئتینی و رشد ناکافی جسم زرد و در نتیجه افزایش سنتز هورمون آزاد کننده تیروتروپین و اختلال در ترشح ضربانی هورمون گنادوتروپین گردد که کاهش شانس باروری را به همراه دارد. هورمون‌های تیروئیدی نه تنها از نظر تنظیم متابولیسم، بلکه از لحاظ کمک به سلامت باروری و

تولیدمثل نیز نقش مهمی دارند و سطح طبیعی این هورمون‌ها در تمامی مراحل روش‌های کمک باروری حائز اهمیت است. از سوی دیگر، همراهی اختلالات تیروئید و اندومتریوز گزارش شده و در این میان متغیرهای التهابی، خودایمنی ممکن است نقش مهمی در ایجاد اندومتریوز داشته باشد. شیوع آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید مثبت نیز با اندومتریوز گزارش شده است (۱۲).

طبق نظرسنجی مقطعی بزرگ انجمن اندومتریوز در ایالات متحده، زنان مبتلا به اندومتریوز به طور قابل توجهی دارای فراوانی بالاتری از کم‌کاری تیروئید (۹/۶٪ در مقابل ۱/۵٪) در جمعیت عمومی بودند، با این وجود از آنجایی که داده‌ها از طریق پرسشنامه‌های خودگزارشی جمع‌آوری شدند و فراوانی وضعیت در جمعیت عمومی، محدود به زنان و یا زنان در سنین باروری نبود، این مطالعه دارای محدودیت‌های روش‌شناختی اعلام شد (۱۳).

در مطالعه گرهارد و همکاران (۲۰۰۷) نیز اندومتریوز در زنان مبتلا به خودایمنی تیروئید (۴۴٪ در مقابل ۹٪) بیشتر از افراد کنترل بود (۱۹)، با این حال، رابطه بین اندومتریوز و بیماری تیروئید متناقض به نظر می‌رسد. علاوه بر این، حتی اگر بتوان رابطه‌ای را مشخص کرد، هنوز این بحث وجود دارد که آیا همراهی اندومتریوز و اختلالات تیروئید ممکن است به نتایج روش‌های کمک باروری و میزان لقاح آسیب برساند یا خیر. دو مطالعه گذشته‌نگر در این خصوص منتشر شده، ولی نتایج متفاوتی گزارش شده است (۱۴، ۱۵).

در مطالعه گذشته‌نگر فومارولا و همکاران (۲۰۱۳) به دنبال ART، میزان حاملگی بالینی زنان با غلظت TSH کمتر از ۲/۵ mIU/L در مقایسه با TSH بالاتر از این آستانه به طور معنی‌داری بالاتر بود (۱۴). در مطالعه مینتزیوری و همکاران (۲۰۱۴) که نتایج IVF در ۱۵۸ زن نابارور یوتیروئید بررسی شد، سطوح TSH با پیامدهای باروری و تولد زنده ارتباط قابل توجه و معنی‌داری نداشت (۱۵). دو مطالعه فوق و دیگر مطالعات موجود، تأکیدی بر بیماری اندومتریوز نداشته و صرفاً اختلالات تیروئیدی با پیامدهای ART را بررسی

¹ Follicle stimulating hormone

² Gonadotropin-releasing hormone

³ Sex hormone binding globulin

⁴ Thyroid stimulating hormone

کرده‌اند. با توجه به افزایش مراجعین مراکز ناباروری با بیماری اندومتريوز و کاهش شانس بارداری و سیاست کشور مبنی بر جوانی جمعیت، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر اختلال در سطوح TSH بر میزان لقاح زنان مبتلا به اندومتريوز و در مقایسه با بیماران بدون اندومتريوز انجام شد.

روش کار

مقاله حاضر یک آنالیز ثانویه داده‌های کوهورت با کد اخلاق NO.IR.MUBABOL.HRI.REC.1398.296 بر روی بیمارانی است که در سال ۱۳۹۹ تحت اولین اقدام درمانی ICSI^۱ در مرکز درمانی تخصصی ناباروری فاطمه زهرا (س) بابل قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان نابارور که اندومتريوز آنان با لاپاروتومی، لاپاراسکوپي و یا سونوگرافي ترانس واژینال دال بر وجود اندومتريوز تشخیص داده شده بود، به‌عنوان گروه مورد و زنان نابارور با تشخیص فاکتور لوله‌ای یا ناباروری غیرقابل توجه به‌عنوان گروه کنترل، سن کمتر از ۴۰ سال، اولین ICSI ، آنالیز اسپرم طبیعی همسر و اختلالات تیروئیدی تازه ، تشخیص داده شده و معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیماری ایمنونولوژیک، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، ناهنجاری‌های رحمی، سابقه قبلی جراحی تخمدان، نارسایی زودرس تخمدان و فاکتور شدید مردانه بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت بود.

با توجه به راهنمای بالینی انجمن غدد درون‌ریز (۱۶) برای ورود به سیکل روش‌های کمک باروری (ART) سطح سرمی TSH می‌بایست کمتر از ۲/۵ mIU/L باشد، لذا تمامی مراجعین با مقدار TSH پایه بیش از ۲/۵ mIU/L ابتدا به متخصص غدد معرفی شده و تحت درمان لووتیروکسین قرار گرفته بودند. تمام این یافته‌ها در دیتا بانک مرکز و پرونده بالینی بیماران لحاظ شده است. بنابراین دو زیرگروه سطوح TSH بالای ۲/۵ (با یا بدون مصرف لووتیروکسین) و سطح TSH کمتر از ۲/۵ mIU/L با مصرف لووتیروکسین به‌عنوان بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید و زنان با سطوح TSH کمتر

از ۲/۵ mIU/L بدون مصرف لووتیروکسین به‌عنوان افراد سالم از نظر تیروئید در نظر گرفته شدند.

در نهایت ۱۷۹ زن نابارور مبتلا به اندومتريوز بر اساس معیارهای ورود به‌عنوان گروه مورد و ۲۰۰ زن با تشخیص فاکتور لوله‌ای یا ناباروری غیرقابل توجه به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. اندومتريوز طبق طبقه‌بندی انجمن پزشکی تولید مثل آمریکا مرحله‌بندی شد (۱۷) و نتایج ICSI در استیج‌های مختلف اندومتريوز و گروه کنترل بررسی و مقایسه گردید.

پروتکل تحریک تخمک‌گذاری

به منظور تحریک تکامل فولیکولی، آمپول گنادوتروپین (Follitropin alfa Cinnal; CinnaGen, Iran)

از روز دوم تا سوم قاعدگی به‌صورت روزانه و زیرجلدی تا روز ۱۴ سیکل قاعدگی تجویز شد و زمانی که اندازه فولیکول به حدود ۱۴-۱۳ میلی‌متر رسید، آنتاگونیست GnRH (Cetronax, Ronak, Iran) به‌صورت زیرجلدی تزریق شد و با انجام سونوگرافي روزانه، بر اساس تعداد و اندازه فولیکول‌ها، دوز گنادوتروپین تنظیم می‌شد. وقتی اندازه فولیکول‌ها به حدود ۲۰-۱۸ میلی‌متر رسید، ۱۰۰۰۰ واحد HCG تزریق شده و ۳۶ ساعت بعد پانکچر اووسیت‌ها انجام شد.

تعداد فولیکول آنترال بر اساس سونوگرافي ترانس واژینال ارزیابی و ثبت شد. میزان لقاح^۲ بر اساس درصد اووسیت‌های تلقیح شده که پس از ۲۴ ساعت از تزریق دارای دو پرونوکلئوس بودند، تعریف شده و با تقسیم تعداد تخمک‌های بارور شده بر تعداد کل تخمک‌های تزریق شده محاسبه گردید.

با توجه به پروتکل مرکز نازایی فاطمه زهرا (س)، بیماران با سطح سرمی TSH کمتر از ۳ mIU/L و تأیید پزشک فوق تخصص غدد وارد سیکل ICSI شدند.

هورمون‌های باروری و میزان لقاح در دو گروه اندومتريوز و کنترل و بر اساس دو زیرگروه: سطوح TSH بالای ۲/۵ (با یا بدون مصرف لووتیروکسین) و سطح TSH کمتر از ۲/۵ mIU/L با مصرف لووتیروکسین به‌عنوان بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید و زنان با سطوح

² Fertilization Rate

¹ Intracytoplasmic sperm injection

TSH کمتر از ۲/۵ mIU/L بدون مصرف لووتیروکسین به عنوان افراد سالم بررسی و مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) انجام شد. برای داده‌های کمی و به منظور مقایسه دو گروه از آزمون تی تست و برای مقایسه چند گروه از آزمون آنووا استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

به طور کلی، ۳۷۹ زن نابارور در تجزیه و تحلیل نهایی این مطالعه گذشته‌نگر قرار گرفتند که از این تعداد، ۱۷۹ نفر

(۴۷/۲٪) مبتلا به اندومتیروز و ۲۰۰ نفر (۵۲/۷٪) بدون اندومتیروز تشخیص داده شدند. در بررسی خصوصیات دموگرافیک (سن و شاخص توده بدنی) و مدت زمان ناباروری بین دو گروه اندومتیروز و کنترل و همچنین در مقایسه بین استیج‌های مختلف اندومتیروز و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0/17$)، ولی در آنالیز هورمون‌های باروری، میزان FSH و پرولاکتین بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($p<0/001$) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین \pm انحراف معیار اطلاعات دموگرافیک و هورمونی گروه اندومتیروز و کنترل

متغیر	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	گروه کنترل	سطح معنی‌داری*
سن (سال)	۳۱/۶۳ \pm ۴/۹۵	۳۱/۸۳ \pm ۵/۴۲	۳۱/۹۱ \pm ۵/۰۷	۳۲/۹۵ \pm ۵/۰۳	۳۱/۴۵ \pm ۵/۶۵	$p=0/582$
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۵۷ \pm ۴/۰۷	۲۵/۸۷ \pm ۳/۸۸	۲۴/۸۴ \pm ۳/۸۶	۲۵/۶۸ \pm ۴/۷۸	۲۵/۹۴ \pm ۴/۳۵	$p=0/54$
مدت ناباروری (سال)	۱/۹۱ \pm ۰/۷۵	۱/۹۲ \pm ۰/۷۲	۲/۱۵ \pm ۰/۷۱	۲/۲۱ \pm ۰/۷۰	۲/۱۷ \pm ۰/۷۳	$p=0/17$
TSH	۱/۷۷ \pm ۰/۷۰	۱/۸۲ \pm ۰/۷۹	۱/۷۲ \pm ۰/۷۱	۱/۸۰ \pm ۰/۷۴	۱/۶۳ \pm ۰/۸۰	$p=0/19$
FSH	۷/۹۸ \pm ۴/۰۴ ^a	۷/۷۳ \pm ۵/۴۲	۷/۲۷ \pm ۳/۹۱	۹/۴۲ \pm ۱۰/۵	۶/۱۳ \pm ۲/۲۰	$p<0/001$
LH	۵/۴۰ \pm ۳/۲۲	۵/۷۰ \pm ۳/۹۶	۶/۷۱ \pm ۴/۷۱	۷/۳۷ \pm ۱۱/۲۷	۵/۳۵ \pm ۲/۵۰	$p=0/070$
پرولاکتین	۱۵/۳۰ \pm ۱۱/۷	۱۸/۳ \pm ۱۱/۴	۱۷/۸ \pm ۱۲/۰۵	۲۱/۰۷ \pm ۱۳/۷	۱۴/۷۲ \pm ۶/۱۴	$p<0/001$

*آزمون آنووا

میزان FSH و پرولاکتین در استیج‌های مختلف اندومتیروز و گروه کنترل نیز اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($p<0/001$) (جدول ۱).

تعداد فولیکول آنترال (AFC) که توسط سونوگرافی واژینال بررسی شده بود در گروه اندومتیروز $1/08 \pm 0/86$ و در گروه کنترل $2/16 \pm 0/91$ بود که اختلاف آماری معنی‌داری داشت ($p<0/001$). این یافته نشان می‌دهد که زنان مبتلا به اندومتیروز ممکن است ذخیره تخمدانی

کمتری داشته باشند. زنان با ذخیره تخمدانی کمتر احتمال بیشتری دارد که برای باردار شدن مشکل داشته باشند. میانگین TSH در زنان مبتلا به اندومتیروز نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود ($0/43 - 0/2$). Cohen's $d=0/77$, $p=0/02$. Cohen's $d=0/77$, $CI: 0/95$. Cohen نشان می‌دهد که اندازه اثر این مطالعه متوسط تا قوی است؛ این بدان معناست که ارتباط بین اندومتیروز و سطوح TSH نسبتاً زیاد است (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه میانگین هورمون‌های باروری و نتایج ICSI در دو گروه اندومتیروز و کنترل

متغیر	کنترل میانگین \pm انحراف معیار	اندومتیروز میانگین \pm انحراف معیار	سطح معنی‌داری*	Cohen's d	فاصله اطمینان ۹۵٪
TSH	۱/۶۳ \pm ۰/۸۰	۱/۸۰ \pm ۰/۷۴	$p=0/02$	۰/۷۷	۰/۴۳، ۰/۰۲
FSH	۶/۳۶ \pm ۲/۶۶	۸/۰۱ \pm ۶/۲۶	$p<0/001$	۰/۳۴	۰/۵۴، ۰/۱۵
LH	۵/۵۱ \pm ۳/۴۳	۶/۱۹ \pm ۶/۱۵	$p=0/16$	۰/۱۳	۰/۳۲، -۰/۱۰۵
پرولاکتین	۱۴/۷۲ \pm ۶/۱۴	۱۸/۰۲ \pm ۱۲/۲	$p<0/001$	۳/۳۸	۰/۵۴، ۰/۱۵
تعداد فولیکول آنترال	۲/۱۶ \pm ۰/۹۱	۰/۸۶ \pm ۱/۰۸	$p<0/001$	-۱/۲۹	-۱/۱۰، -۱/۴۸
میزان لجاج	۰/۶۵ \pm ۰/۵۷	۰/۶۱ \pm ۰/۵۲	$p=0/49$	۰/۵۸	۰/۳۹، -۰/۷۷

در این مطالعه، زنان مبتلا به اندومتریوز و زنان سالم بر اساس سطح سرمی TSH خود به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول زنانی بودند که سطح سرمی TSH آنها بیش از ۲/۵ mIU/L بود و گروه دوم زنانی بودند که سطح سرمی TSH آنها کمتر از ۲/۵ mIU/L بود. بر اساس نتایج، سطح سرمی هورمون‌های باروری FSH و LH در زنان مبتلا به اندومتریوز و زنان سالم در هر دو گروه TSH تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/76$ ، $p=0/91$)، همچنین تعداد فولیکول آنترال و میزان لقاح که پیامدهای اصلی این مطالعه بودند در شرایط افزایش سطح سرمی TSH اختلاف معناداری بین دو گروه نداشت ($p=0/51$) (جدول ۳).

در ۶۸ بیمار سطح TSH بیش از ۲/۵ mIU/L گزارش گردید. در گروه اندومتریوز ۳۵ نفر (۱۹/۵٪) از ۱۷۹ نفر، TSH بالای ۲/۵ داشته که از این تعداد، ۳۱ نفر در حال مصرف لووتیروکسین بودند. در گروه کنترل ۳۳ نفر (۱۶/۵٪) از ۲۰۰ نفر، TSH بالای ۲/۵ داشتند که ۲۸ نفر در حال مصرف لووتیروکسین بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/57$)، ولی از میان ۱۴۴ بیمار اندومتریوز که TSH کمتر از ۲/۵ mIU/L داشتند، ۲۰ نفر (۱۳/۸٪) در حال مصرف لووتیروکسین بودند. در گروه کنترل از میان ۱۶۷ بیمار اندومتریوز که TSH کمتر از ۲/۵ mIU/L داشتند، ۱۲ نفر (۷/۱۸٪) در حال مصرف لووتیروکسین بودند که این اختلاف به‌طور مرزی معنی‌دار بود ($p=0/08$).

جدول ۳- هورمون‌های باروری و میزان لقاح بر اساس سطح سرمی TSH

سطح معنی‌داری	کنترل (۲۰۰ نفر)		اندومتریوز (۱۷۹ نفر)		گروه متغیر
	TSH > 2/5 (۳۳ نفر)	TSH ≤ 2/5 (۱۶۷ نفر)	TSH > 2/5 (۳۵ نفر)	TSH ≤ 2/5 (۱۴۴ نفر)	
۰/۷۶	۶/۸۶ ± ۲/۰۴	۶/۲۴ ± ۲/۷۰	۷/۰۶ ± ۳/۴	۸/۲۳ ± ۷/۳	FSH
۰/۹۱	۶/۴۰ ± ۶/۳	۵/۳۴ ± ۲/۵	۵/۲۰ ± ۲/۹	۶/۵۱ ± ۷/۰	LH
۰/۵۱	۰/۳۷ ± ۰/۳	۰/۳۲ ± ۰/۳	۰/۱۹ ± ۰/۳	۰/۱۶ ± ۰/۲۹	میزان لقاح

دارد. این نشان می‌دهد که آندومتر به هورمون‌های تیروئید پاسخ می‌دهد. سلول‌های گرانولوزا که تخمک‌ها را احاطه کرده، دو نوع دی‌دیناز، نوع ۲ و ۳ را تولید می‌کنند. دی‌دیناز نوع ۱ در آندومتر یافت می‌شود، اما در سلول‌های گرانولوزا وجود ندارد. این بدان معناست که هورمون تیروئید محیطی یعنی تیروکسین (T4) می‌تواند در سلول‌های گرانولوزا به تری‌یدوتیرونین (T3) تبدیل شود (۱۹، ۲۰). T3 اثرات LH و FSH را تعدیل می‌کند. LH و FSH نیز تخمک‌گذاری و بارداری را تنظیم می‌کنند. T3 می‌تواند موجب افزایش تعداد فولیکول‌های در حال رشد در تخمدان و افزایش کیفیت تخمک‌ها و افزایش باروری گردد. علاوه بر سلول‌های گرانولوزا، چندین محل اتصال T3 نیز در سلول‌های استرومایی (بافت همبند اطراف تخمدان) و گرانولوزا و همچنین تخمک‌ها کشف شده است (۵، ۲۰). برخی مطالعات افزایش میزان اختلالات تیروئیدی و بیماری هاشیموتو را در زنان مبتلا به اندومتریوز نشان داده‌اند. با این حال، ارتباط بین اختلالات تیروئید و

بحث

این تحلیل ثانویه مطالعه کوهورت نشان داد که اگرچه میزان اختلالات تیروئیدی در زنان مبتلا به اندومتریوز بیشتر از گروه کنترل بوده و در زنان مبتلا به اندومتریوز سطوح TSH و میزان مصرف لووتیروکسین بالاتر است، اما ممکن است تأثیر قابل توجهی بر لقاح و نتایج ART ثانویه به همراهی آندومتریوز و بیماری تیروئید نداشته باشد. همچنین این مطالعه نشان داد که زنان مبتلا به اندومتریوز تعداد فولیکول آنترال کمتری دارند، لذا اندومتریوز ممکن است اثر قابل توجهی بر عملکرد تخمدان‌ها و باروری افراد داشته باشد. مقدار کافی هورمون تیروئید برای عملکرد سیستم تناسلی و تخمدان زنان بسیار مهم است. در واقع عملکرد تیروئید و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان دائماً در حال تعامل بوده و هورمون‌های تیروئید نقش مهمی در باروری زنان ایفا می‌کنند (۱۸). مطالعات مختلف بیان کرده‌اند که گیرنده‌های TSH و RNA پیام‌رسان برای TR-1 و TR-2 در نمونه‌های بیوپسی آندومتر وجود

پاتوفیزیولوژی اندومتريوز هنوز مورد بحث است. در این خصوص فرضیه‌هایی نیز مطرح شده مانند التهاب، که یک ویژگی مشترک اندومتريوز و اختلالات تیروئید است. التهاب می‌تواند منجر به آسیب غده تیروئید و افزایش حساسیت به هورمون‌های تیروئیدی شود (۷). از سوی دیگر هورمون‌های تیروئیدی، نقش مهمی در تنظیم چرخه قاعدگی و تخمک‌گذاری دارند. اختلالات تیروئید می‌تواند منجر به اختلال در این فرآیندها شده و خطر ابتلاء به اندومتريوز را افزایش دهد (۲۱). آندومتر یوتوپیک و نابجای بیماران اندومتريوز دارای اختلال در تنظیم رونوشت‌ها و پروتئین‌های دخیل در متابولیسم تیروئید هستند که باعث می‌شود آندومتر نابجا در برابر عملکرد T3 و تجمع موضعی T4 مقاومت کند. T3 و T4 از یک طرف برای افزایش تکثیر سلول‌های آندومتر نابجا و تولید گونه‌های فعال اکسیژن عمل می‌کنند و از سوی دیگر، TSH به‌عنوان یک هورمون پرولیفراتیو و پرواکسیداتیو بر روی آندومتر بیماران اندومتريوز عمل می‌کند (۷).

تیروئیدیت خودایمنی (TAI) که در آن سیستم ایمنی بدن به بافت تیروئید حمله می‌کند، شایع‌ترین علت کم‌کاری تیروئید است و می‌تواند بر باروری زنان تأثیر بگذارد. پژوهشگران بیان کرده‌اند که شیوع TAI در زنان نابارور بیشتر از زنان بارور است. همچنین، TAI ممکن است با نارسایی زودرس تخمدان و اندومتريوز مرتبط باشد. برخی مطالعات TAI را در ۴۶-۲۵٪ از زنان مبتلا به اندومتريوز که در کلینیک‌های ناباروری مراجعه می‌کنند، پیدا کرده‌اند (۲۴-۲۲). اگرچه این مشاهدات توسط محققین دیگر تأیید نشده است (۲۵). تأثیر اختلالات تیروئید بر پیامد روش‌های کمک باروری (ART) به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است، اما به‌دلیل طراحی‌های مختلف مطالعات، علل ناباروری، پروتکل‌های مختلف انجام تحریک تخمک‌گذاری، تعاریف مختلف تیروئیدیسم، روش‌های مختلف لقاح از جمله IVF، تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) یا تلقیح داخل رحمی (IUI) ناهمگونی زیادی دارند. مضاف بر اینکه بر اندومتريوز تمرکز نداشته و به‌صورت جنرال بررسی شده است. در مطالعات قبلی در زنان

مبتلا به اختلال تیروئید تحت ART کیفیت جنین ضعیف‌تر (۲۶، ۲۷)، میزان حاملگی بالینی کمتر و نرخ تولد زنده پایین‌تری گزارش شده است (۲۸). برخی محققین این اثر منفی را در تیروئیدیت مزمن مضاعف گزارش کردند، با این‌حال در چندین مطالعه اخیر و متاآنالیز، هیچ اثر مخربی از تیروئیدیت بر نتایج ART یافت نشد که از این لحاظ با نتیجه این مطالعه همسو بود (۳۱-۲۹). علت این اختلاف ممکن است افزایش استفاده از روش لقاح ICSI باشد؛ چراکه این روش شامل تزریق اسپرم به مرکز تخمک بوده و بر سد احتمالی آنتی‌بادی‌های تیروئیدی که به زونای شفاف نفوذ می‌کنند، غلبه می‌نماید؛ با این‌حال این فرضیه عدم وجود رابطه منفی بین تیروئیدیت و نتایج ART را توجیه نمی‌کند (۲۴). به‌نظر می‌رسد یک ارتباط پیچیده بین هورمون‌های تیروئید، گیرنده‌های آنها و مسیرهای سیگنال‌دهی در ایجاد و پیشرفت آندومتريوز وجود دارد. بر اساس جستجوهای انجام شده، مطالعه‌ای در خصوص پیامد روش‌های کمک باروری در حضور اختلال در سطوح TSH در بیماران اندومتريوز یافت نشد و این امر، قدرت مقایسه مطالعات و تجزیه و تحلیل را کاسته و نیاز به افزایش بررسی و مطالعات بیشتر را تأکید می‌نماید.

همچنین این مطالعه برخی سؤالات مهم را برای تحقیقات آینده مطرح می‌کند. به‌عنوان مثال، مشخص نیست که چرا آندومتر نابجا در بیماران مبتلا به اندومتريوز در برابر عملکرد T3 مقاوم است. علاوه بر این، مشخص نیست که آیا TSH در ایجاد و پیشرفت اندومتريوز در بیماران با عملکرد طبیعی تیروئید در مقایسه با بیماران مبتلا به اختلالات تیروئید نقش متفاوتی ایفا می‌کند.

نتیجه‌گیری

به‌نظر می‌رسد که اختلالات تیروئید در زنان مبتلا به اندومتريوز شایع‌تر است. با این‌حال در این مطالعه، سطوح بالاتر TSH در زنان نابارور مبتلا به اندومتريوز هیچ تأثیر قابل توجهی بر نتایج ICSI نداشت. با توجه به محدودیت‌های در نظر گرفته شده طرح مطالعه و حجم نمونه آن، شواهد بیشتری برای تأیید یافته‌های ذکر شده مورد نیاز است.

تضاد منافع

نویسندگان این مطالعه هیچ تضاد منافی را ذکر نکردند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از حمایت‌های معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل در انجام این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

- Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *International journal of molecular sciences* 2021; 22(19):10554.
- Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020; 34(4):101378.
- Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995; 80(1):276-9.
- Kuroda K, Uchida T, Nagai S, Ozaki R, Yamaguchi T, Sato Y, et al. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2015; 32:243-7.
- Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertility and sterility* 2011; 95(1):230-7.
- Şerifoğlu H, Arinkan SA, Pasin O, Vural F. Is there an association between endometriosis and thyroid autoimmunity?. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2023; 69:e20221679.
- Peyneau M, Kaviani N, Chouzenoux S, Nicco C, Jeljeli M, Toullec L, et al. Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2019; 116(24):11894-9.
- Shrestha S, Neupane S, Gautam N, Dubey RK, Jha AC, Doshi NR, et al. Association of thyroid profile and prolactin level in patient with secondary amenorrhea. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS* 2016; 23(5):51-6.
- Esmailzadeh S, Mirabi P, Basirat Z, Zeinalzadeh M, Khafri S. Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women. *Iranian journal of reproductive medicine* 2015; 13(3):155-60.
- Mirabi P, Alamolhoda SH, Golsorkhtabaramiri M, Namdari M, Esmailzadeh S. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. *JBRA Assisted Reproduction* 2019; 23(3):225-9.
- Esmailzadeh S, Ghorbani M, Abdolazadeh M, Chehrizi M, Jorsaraei SG, Mirabi P. Stages of endometriosis: Does it affect oocyte quality, embryo development and fertilization rate?. *JBRA Assisted Reproduction* 2022; 26(4):620-6.
- Adewuyi EO, Mehta D, Nyholt DR. Genetic overlap analysis of endometriosis and asthma identifies shared loci implicating sex hormones and thyroid signalling pathways. *Human Reproduction* 2022; 37(2):366-83.
- Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human reproduction* 2002; 17(10):2715-24.
- Fumarola A, Grani G, Romanzi D, Del Sordo M, Bianchini M, Aragona A, et al. Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction. *American Journal of Reproductive Immunology* 2013; 70(4):336-41.
- Mintziori G, Goulis DG, Gialamas E, Dosopoulos K, Zouzoulas D, Gitas G, et al. Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2014; 77(2):84-8.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(8):2543-65.
- International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JJ, Horne AW, Johnson NP, Lee TT, Missmer S, Petrozza J, Tomassetti C, Zondervan KT. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *Human Reproduction Open* 2021; 2021(4):hoab025.
- Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biology of reproduction* 2018; 99(5):907-21.
- Poppe K, Velkeniers B, Glinde D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism* 2008; 4(7):394-405.
- Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews Endocrinology* 2014; 10(10):582-91.
- Brown ED, Obeng-Gyasi B, Hall JE, Shekhar S. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences* 2023; 24(12):9815.
- Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Human reproduction* 2007; 22(10):2693-7.

23. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12(11):997-1001.
24. Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Frontiers in Endocrinology* 2023; 13:1049665.
25. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, Maia AL, Spritzer PM. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Connections* 2018; 7(11):1158-67.
26. Andrisani A, Sabbadin C, Marin L, Ragazzi E, Dessole F, Armanini D, et al. The influence of thyroid autoimmunity on embryo quality in women undergoing assisted reproductive technology. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34(9):752-5.
27. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2015; 13:1-6.
28. Seungdamrong A, Steiner AZ, Gracia CR, Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, et al. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women. *Fertility and sterility* 2017; 108(5):843-50.
29. Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, et al. The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. *Endocrine journal* 2020; 67(8):859-68.
30. Grigoriadis S, Maziotis E, Simopoulou M, Sfakianoudis K, Giannelou P, Rapani A. The impact of thyroid autoantibodies positivity on in vitro fertilization outcome: a comprehensive review. *Int Arch Clin Physiol* 2019; 1(1).
31. Venables A, Wong W, Way M, Homer HA. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2020; 18(1):1-16.



The effect of impaired thyroid-stimulating hormone (TSH) levels on fertilization rate of infertile women with endometriosis

Sedighe Esmailzadeh¹, Mahsa Ghorbani², Parvaneh Mirabi^{3*}, Sayed Gholamali Jorsaraei⁴

1. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Infertility and Reproductive Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.
2. General Practitioner, Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.
3. Assistant Professor of Health Research Institute, Infertility and Reproductive Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.
4. Professor, Department of Anatomical Sciences, Infertility and Reproductive Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

Received: Aug 27, 2023 Accepted: Nov 28, 2023

Abstract

Introduction: The relationship between endometriosis and thyroid disorders and the subsequent impact on fertility outcomes is still controversial. The present study was performed with aim to evaluate the effect of impaired thyroid-stimulating hormone (TSH) levels on fertilization rate of infertile women with endometriosis.

Methods: In this secondary analysis of cohort data, 179 infertile women with endometriosis were selected as the case group and 200 women with diagnosis of tubal factor or unexplained infertility were selected as the control group. Two subgroups of TSH levels above 2.5 mIU/L (with or without levothyroxine use) and TSH levels less than 2.5 mIU/L with levothyroxine use as patients with thyroid dysfunction and women with TSH levels less than 2.5 mIU/L without use of Levothyroxine were considered as thyroid-healthy subjects. Antral follicle count and fertilization rate were compared between the two groups. Data analysis was done using SPSS statistical software (version 24) and ANOVA test. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The mean of TSH in women with endometriosis was significantly higher than the control group ($P = 0.02$, Cohen $d = 0.77$, 95% CI: 0.02-0.43). When women were classified based on the presence or absence of endometriosis and serum TSH levels above 2.5 mIU/L, serum levels of FSH ($P = 0.76$), LH ($P = 0.91$), and fertilization rate ($P = 0.51$) did not significantly differ between the two groups.

Conclusion: It seems that thyroid disorders are more common in women with endometriosis. However, there was no significant effect on the results of assisted reproductive procedures related to the coexistence of endometriosis and higher TSH levels.

Keywords: Endometriosis, Fertilization rate, Thyroid stimulating hormone

► Please cite this article as:

Esmailzadeh S, Ghorbani M, Mirabi P, Jorsaraei SGh. The effect of impaired thyroid-stimulating hormone (TSH) levels on fertilization rate of infertile women with endometriosis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2023; 26(9):1-9. DOI: 10.22038/IJOGI.2023.75333.5875