

ارتباط شیوه زایمان با سطح هورمون‌های تیروئید نوزاد در هنگام تولد، یک مرور نقلی

فهیمه رضضانی تهرانی^۱، سیمنا نظریپور*^۲

تاریخ دریافت ۱۳۹۹/۰۳/۰۷ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۰۷/۰۵

چکیده

هورمون‌های تیروئید برای تکامل طبیعی جنین ضروری هستند. تغییر هورمون‌های تیروئید پس از تولد منجر می‌شود تا نوزاد با زندگی پس از تولد سازگار گردد. بر این اساس توجه به سطح هورمون‌های تیروئیدی نوزاد در بدو تولد حائز اهمیت است. عوامل مادری و محیطی متعددی بر این سازگاری تأثیر می‌گذارند. مطالعات مختلف ارتباط عوامل متعدد نوزادی، مادری و مرتبط با بارداری و زایمان را بر میزان TSH و هورمون‌های تیروئیدی در نوزادان نشان داده‌اند. این مطالعه مروری باهدف بررسی ارتباط شیوه زایمان با سطح هورمون‌های تیروئید نوزاد در هنگام تولد انجام گردید.

در این مرور نقلی پایگاه‌های PubMed، Web of Science، Scopus و نیز پایگاه‌های فارسی SID، Magiran و Irandoc، با کلمات کلیدی مناسب برای مقاله مرتبط انگلیسی و فارسی جستجو شدند. در این مرور نقلی که از ابتدا تا دسامبر ۲۰۱۹ (آذر ۱۳۹۸) انجام گردید، از بین ۶۷ مقاله مرتبط در جستجوی اولیه، ۱۳ مطالعه واجد شرایط موردبررسی قرار گرفتند.

اکثر مطالعات (۹ مطالعه از ۱۳ مورد) دریافتند که زایمان‌های واژینال (ابزاری یا طبیعی) در مقایسه با سزارین منجر به سطح بالاتر TSH بند ناف می‌گردند. به نظر می‌رسد استرس در هنگام زایمان واژینال می‌تواند منجر به افزایش TSH در خون بند ناف شود.

این سازگاری‌ها ممکن است به‌عنوان محرکی برای افزایش هورمون‌های تیروئید در اولین ساعت‌ها پس از تولد نوزادان عمل کند. این فرض بایستی با مطالعات خوب طراحی‌شده جامع ارزیابی گردد.

واژه‌های کلیدی: شیوه زایمان، زایمان واژینال، سزارین، هورمون‌های تیروئیدی

مجله پرستاری و مامایی، دوره هجدهم، شماره هشتم، پی‌درپی ۱۳۳، آبان ۱۳۹۹، ص ۶۱۸-۶۰۸

آدرس مکانی: مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰

Email: snazarpour@gmail.com

مقدمه

می‌تواند منجر به تغییرات شدید و غیرقابل‌برگشت در ساختار و عملکرد مغز گردد. در سه‌ماهه اول بارداری، زمانی که تیروئید جنین هنوز درحال توسعه است، هورمون‌های تیروئیدی جنین به‌طور کامل وابسته به مادر می‌باشند، اما بعد از این مرحله مادر و جنین هر دو به رفع این نیاز کمک می‌کنند (۵). مطالعات نشان داده است که نوزادان مادران دارای اختلالات تیروئید احتمال میزان TSH بالاتری را در غربالگری تیروئید نوزادان دارند (۶) از طرفی تغییرات فیزیولوژیکی طبیعی بارداری می‌تواند برخی از علائم و نشانه‌های اختلالات تیروئید را تقلید نمایند (۷) و به همین علت تشخیص موارد اختلالات تیروئید در مادر را دچار مشکل نماید (۷)

نقش حیاتی هورمون‌های تیروئید در مراحل مختلف تکامل سیستم عصبی مرکزی در دوران قبل و بعد از تولد شناخته شده است. بطوریکه مطالعات انجام شده نشان می‌دهند هورمون‌های تیروئید برای بلوغ بسیاری از بافت‌ها از جمله مغز، اسکلت، ریه‌ها، قلب و روده ضروری هستند (۱). این هورمون‌ها رشد و تکامل سیستم عصبی در طول زندگی را از مراحل اولیه تشکیل سیستم عصبی در جنین تا نوزادایی در مغز بزرگسالان، تحت تأثیر قرار می‌دهند. (۲-۴). بر این اساس هرگونه اختلال در عملکرد تیروئید و هورمون‌های تیروئیدی

^۱ استاد مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۲ استادیار گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین-پیشوا، تهران، ایران. / مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

تیروئید» یا «هورمون تیروئید» یا «تیروکسین» یا «هورمون محرک تیروئید» یا «تیروتروپین» یا «هورمون‌های تیروئید نوزادی» یا «محور هیپوفیز تیروئید جنین» و معادل انگلیسی واژه‌ها شامل "mode of delivery" یا "delivery mode" یا "vaginal delivery" یا "method of delivery" یا "cesarean section" یا "thyroid function" یا "thyroid hormone" یا "thyroid stimulating hormone" یا "TSH" یا "thyrotropin" یا "thyroxine" یا "neonatal thyroid hormone" یا "fetal pituitary-thyroid axis" در پایگاه‌های انگلیسی برای یافتن مطالعات مرتبط با هدف پژوهش استفاده شد.

مطالعات در سه مرحله بررسی و انتخاب شدند: در مرحله نخست مقالات استخراج شده بر اساس جستجوی در پایگاه‌های مختلف پس از حذف موارد تکراری، به نرم‌افزار مدیریت مراجع (Endnote) منتقل شدند. در مرحله دوم عنوان، چکیده و لغات کلیدی مقالات انتخاب شده، بررسی شدند و مقالاتی که با موضوع اصلی پژوهش بی‌ارتباط بودند حذف گردیدند و مقالات مرتبط انتخاب شدند. در مرحله سوم با مطالعه متن کامل مقالات، مقالات نهایی برای مرور انتخاب گردیدند. شکل ۱ روند استراتژی جستجو و انتخاب مطالعه را نشان می‌دهد.

جستجو برای یافتن مطالعه مرتبط در انواع مطالعات از جمله مطالعات توصیفی، تحلیلی و کارآزمایی بالینی منتشر شده به زبان فارسی و انگلیسی انجام گردید. در این راستا، مطالعاتی از قبیل گزارش کنفرانس‌ها و سخنرانی‌ها که دارای شواهد کافی نبودند، کنار گذاشته شدند و مقالات کامل در جهت هدف مطالعه انتخاب شدند. معیارهای ورود مقالات شامل مقالات تحقیقی^۱ با موضوع مرتبط با ارتباط عوامل زایمانی بالأخص شیوه زایمان با هورمون‌های تیروئیدی نوزادان در بدو تولد بود. در موارد انتشار مجدد مقالات، جدیدترین و کامل‌ترین نسخه انتخاب شد.

در تمامی مراحل، انتخاب مقالات توسط دو پژوهشگر با تخصص‌های بهداشت باروری به‌طور جداگانه انجام گرفت مواردی که مورد اختلاف بودند توافق بر اساس بحث و اظهارنظر علمی صورت گرفت. مدت‌زمان اختصاص داده شده برای جستجوی مقالات دو هفته بود. سرانجام، در این مطالعه مروری، از ۶۷ مقاله به‌دست‌آمده در جستجوی اولیه، ۱۳ مطالعه (شامل دو مطالعه ایرانی و ۱۱ مطالعه غیرایرانی) واجد شرایط بررسی شد. بر این اساس، جدول ۱ خلاصه‌ای از ویژگی‌های اصلی و خلاصه‌ای از نتایج مطالعات شامل شده را نشان می‌دهد.

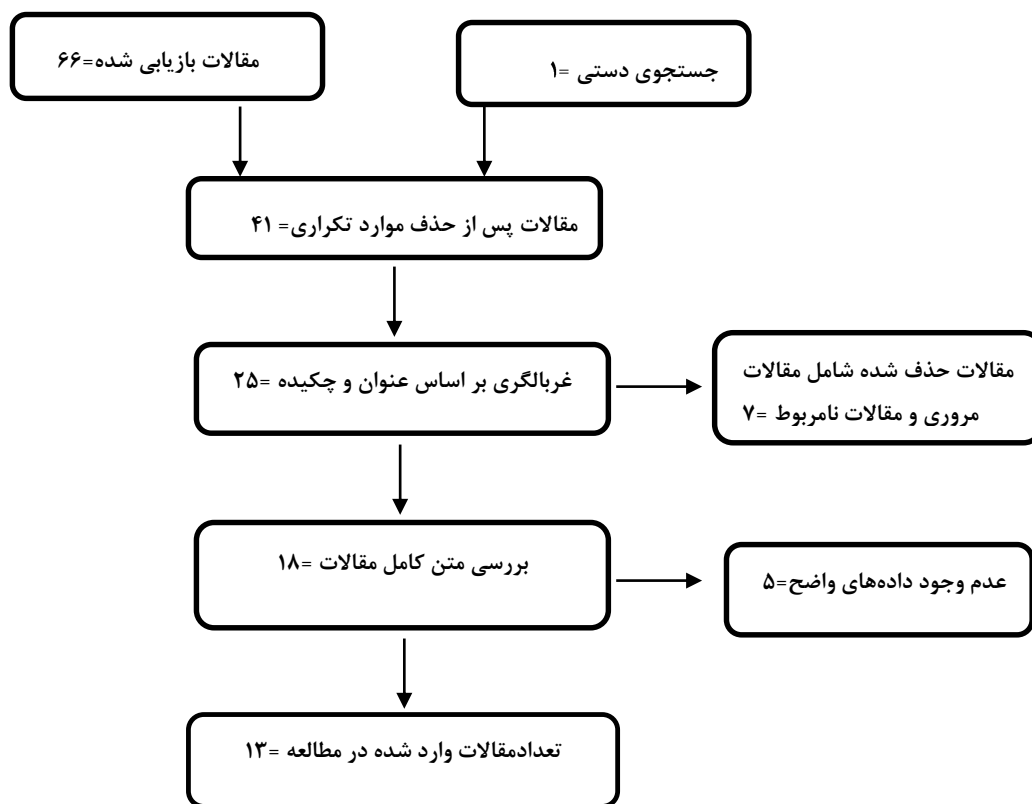
و در صورت استفاده نکردن از غربالگری عمومی حدود یک‌سوم زنان مبتلا به اختلال تیروئیدی در طی بارداری تشخیص داده نمی‌شوند (۸، ۹). بنابراین با توجه به اهمیت حیاتی هورمون تیروئید در رشد مغزی، در نوزادان، توجه به سطح هورمون‌های تیروئیدی نوزاد در بدو تولد به‌منظور تشخیص به‌موقع اختلالات احتمالی تیروئید اهمیت پیدا می‌کند و به همین علت پزشکان مراقبت از نوزادان باید بتوانند تغییرات طبیعی را از عملکرد غیرطبیعی تیروئید متمایز نمایند و شایع‌ترین دلایل این ناهنجاری‌ها را تشخیص دهند.

مطالعات نشان داده‌اند که عملکرد تیروئید در دوره پری ناتال پویا است و این تغییرات پویا در ترشح هورمون تیروئید و متابولیسم پس از زایمان اتفاق می‌افتد که به نوزاد اجازه می‌دهد تا با نیازهای متغیر زندگی پس از تولد سازگار شود (۱). عملکرد تیروئید با توجه به سن حاملگی و بعد از زایمان متفاوت است و توسط تعدادی از عوامل مادری و محیطی و همچنین بیماری و داروها می‌تواند تحت تأثیر منفی قرار گیرد (۱). برخی مطالعات نشان داده است که عوامل زیادی در سطح هورمون‌های TSH و مادر و جنین و نوزادان مؤثر هستند (۱۰، ۱۱). بر این اساس برخی از مطالعات تأثیر ویژگی‌های مادر، جنین و زایمان را بر هورمون‌های تیروئید هنگام تولد را بررسی کرده‌اند تا شاید با شناخت این عوامل بتوان راهکار مناسبی برای پیشگیری از این اختلالات احتمالی در پیش گرفت. با توجه به اهمیت مسئله، در این مطالعه بر آن شدیم تا با مروری اجمالی بر بررسی‌های انجام شده در مورد ارتباط شیوه زایمان با سطح هورمون‌های تیروئید نوزادان در هنگام تولد، بتوانیم نتایج به‌دست‌آمده در این رابطه را بررسی نماییم.

مواد و روش کار

در این مرور نقلی، جهت جمع‌آوری اطلاعات، پایگاه‌های PubMed (شامل Medline)، Web of Science، Scopus و پایگاه‌های فارسی اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) و پایگاه پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران (IranDoc) و بانک اطلاعات نشریات ایران (Magiran) بر اساس کلمات کلیدی مناسب مورد جستجو قرار گرفتند و از منابع اینترنتی و جستجوی دستی در لیست رفرنس مقالات استفاده گردید. جستجوی موضوعی، بدون محدودیت زمانی تا تاریخ ۱۱ آذر ۱۳۹۸ برابر ۲ دسامبر ۲۰۱۹ انجام گردید. در این جستجو در پایگاه‌های فارسی، از کلمات کلیدی «روش زایمان» یا «متد زایمان» یا «زایمان طبیعی» یا «زایمان واژینال» یا «سزارین» یا عوامل زایمانی» و «عملکرد

¹ Original



شکل (۱): فلوچارت مطالعه

جدول (۱): مشخصات مطالعات وارد شده در مرور نقلی

نویسنده اول، سال	کشور	نوع مطالعه	تعداد شرکت‌کنندگان	نام مطالعه	نتایج
Garg (۲۰۱۸)	هند	مقطعی گذشته‌نگر	۱۴۶۵	Perinatal variables influencing cord blood thyroid stimulating hormone	نحوه زایمان، پاریتی و جنسیت کودک به‌طور قابل توجهی بر میزان TSH خون بند ناف مؤثر بودند. TSH خون بند ناف به‌طور قابل توجهی در نوزادان پسر و نوزادانی که با زایمان واژینال به دنیا آمده‌اند افزایش یافت.
Lakshminarayana, (۲۰۱۶)	هند	مقطعی گذشته‌نگر	۹۷۹	Effect of maternal and neonatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone	نحوه زایمان و عوامل استرس پری ناتال تأثیر قابل توجهی بر میزان TSH خون بند ناف دارند
Korevaar (۲۰۱۶)	هند	کوهورت آینده‌نگر	۴۲۷۳	Maternal and Birth Characteristics Are Determinants of Offspring Thyroid Function	ارتباطات نشانگرهای مرتبط با استرس از جمله پاریتی مادر، زجر جنین، سن حاملگی هنگام تولد، وزن هنگام تولد و نحوه زایمان با TSH و FT4 خون بند ناف در این مطالعه، اثرات استرس بر عملکرد تیروئید نوزاد را تأیید می‌کند.
Lee (۲۰۱۶)	کره	مقطعی	۷۰۵	Perinatal factors associated with neonatal thyroid-stimulating hormone in normal newborns	نوزادان دوقلوی متولد شده توسط زایمان با واکيوم، سطح TSH بیشتری نسبت به گروه شاهد داشتند.

هیچ ارتباطی بین سطح T4 کل، با نحوه زایمان وجود نداشت.	Thyroid function in late preterm infants in relation to mode of delivery and respiratory support	۱۲۹	کوهورت آینده‌نگر	آمریکا	(۲۰۱۴) Behme
سطح TSH در خون بند ناف نوزادانی که با زایمان واژینال به دنیا آمدند بالاتر بود.	Influence of perinatal factors on thyroid stimulating hormone level in cord blood	۴۴۰	مقطعی	ایران	(۲۰۱۳) Armanian
سزارین از جمله متغیرهایی بود که به‌طور مستقل با سطح پایین هورمون TSH بند ناف همراه بود.	Maternal, Infant, and Delivery Factors Associated with Neonatal Thyroid Hormone Status	۳۰۰	مقطعی	آمریکا	Herbstman (۲۰۰۸)
روش زایمان تأثیر قابل توجهی بر عملکرد تیروئید پس از زایمان در نوزادان ندارد، اگرچه تفاوت‌های جزئی وجود دارد.	The effect of the mode of delivery on neonatal thyroid function	۶۳۸	مقطعی	ترکیه	(۲۰۰۷) Turan
سطح TSH بالاتر از ۵ mIU/L در روز سوم تولد در نوزادانی که توسط سزارین متولد می‌شوند، به میزان قابل توجهی بیشتر نوزادانی است که از طریق زایمان واژینال متولد می‌شوند.	Neonatal Thyrotropin as Measured in a Congenital Hypothyroidism Screening Program: Influence of the Mode of Delivery	۲۰۳۱	کوهورت آینده‌نگر	استرالیا	(۲۰۰۵) McElduff
میانگین سطح TSH پلاسمای بند ناف در زایمان واژینال و سزارین اورژانسی به‌طور قابل توجهی پایین‌تر از سزارین انتخابی بود. غلظت متوسط T4 و T3 در سزارین انتخابی در مقایسه با سزارین اورژانسی و زایمان واژن به‌طور قابل توجهی بالاتر بود.	The Comparison of Thyroid Function Tests in Cord Blood Following Cesarean Section or Vaginal Delivery	۹۰	مقطعی	ایران	Ramezani (۲۰۰۳) Tehrani,
زایمان باعث کاهش غلظت هورمون تیروئید پلازما در بدو تولد همراه با افزایش کورتیزول می‌شود.	Endocrine and metabolic adaptation following caesarean section or vaginal delivery	۳۲	مقطعی	انگلیس	(۱۹۹۶) Bird
سطح TSH تحت تأثیر روش زایمان قرار گرفت. همبستگی مثبت و معناداری بین طول مرحله دوم زایمان و سطح TSH سرم بند ناف یافت گردید.	Influence of Mode of Delivery on Fetal Pituitary-Thyroid Axis	۹۲۲	مقطعی	ژاپن	(۱۹۹۱) Miyamoto
TSH پلاسمای بند ناف در نوزادانی که از طریق واژن متولد می‌شوند از نظر آماری به‌طور معنی‌داری بالاتر هستند اما غلظت T4 نسبت به نوزادانی که با سزارین متولد می‌شوند مشابه است.	Neonatal thyrotrophin and mode of delivery	۱۸۱	گذشته‌نگر	هنگ کنگ	(۱۹۸۹) Lao

یافته‌ها

تغییرات فیزیولوژیک هورمون‌های تیروئیدی پس از

تولد:

تغییرات مهمی در فیزیولوژی تیروئید در زمان تولد در نوزادان ترم رخ می‌دهد. افزایش TSH سرم در ۳۰ دقیقه پس از زایمان مشاهده می‌شود که اوج غلظت آن به ۶۰ تا ۷۰ mcU/L می‌رسد (۱). بطوریکه غلظت پلاسمای هورمون‌های تیروئید نوزادان در ۲ ساعت اول بدو تولد به حداکثر خود می‌رسد (۱۲). اعتقاد بر این که این افزایش در TSH نتیجه‌ی قرار گرفتن در معرض سرمای محیط

است که منجر به تحریک قابل توجه تیروئید و افزایش غلظت سرمی T4 و T3 می‌گردد (۱). به نظر می‌رسد افزایش هورمون‌های تیروئید در بدو تولد به‌واسطه تأثیر فیزیولوژی نوزادان از جمله تنظیم دما و جذب مایعات آمینوتیک می‌توانند نقش مهمی در سازگاری پس از زایمان در نوزاد داشته باشند (۱۰، ۱۳-۱۶)

در هفته اول پس از زایمان، میزان T4 سرم به بالاترین میزان آن در زندگی افزایش یافته و پس‌از آن کاهش می‌یابد. میزان T3 در روز ۷ پس از تولد به طرز چشمگیری افزایش یافته و برای ۲۸ روز اول همچنان ادامه می‌یابد. افزایش T3 نه‌تنها به علت اثر مستقیم

مطالعه Lee و همکارانش (۲۰۱۶) نشان داد که نوزادان دوقلو و نوزادان متولدشده با واکيوم، سطح TSH بالاتری نسبت به گروه شاهد داشتند. و در نوزادان اول سطح TSH بالاتر از نوزادان بعدی بود. همچنین زمان نمونه برداری، نحوه زایمان، ترتیب تولد، از عوامل مؤثر بر سطح TSH نوزادان بودند (۲۵). Ryckman و همکارانش (۲۰۱۴) نیز با مطالعه روی نوزادان پره‌ترم یافتند که زنان نولی پار، زنان مبتلا به پره اکلامپسی و افراد با دردهای زایمانی القا شده، سطح TSH نوزادان بالاتری داشتند (۲۰). عوامل دیگری نیز در برخی مطالعات مطرح گردیده‌اند. از جمله آن‌ها می‌توان به مطالعه Trumpff و همکارانش (۲۰۱۵) اشاره نمود که نشان دادند سطح TSH در بهار و زمستان در مقایسه با تابستان و پاییز بالاتر است. همچنین آنها گزارش کردند که سطح بالاتر TSH با سیگار کشیدن مادر در طول زندگی (تا زمان تولد کودک)، افزایش وزن کمتر در دوران بارداری و بارداریهای طولانی‌تر همراه بوده است (۲۱). Kim و همکاران (۲۰۰۵) نیز نشان دادند که سطح TSH خون و هورمون‌های تیروئید تحت تأثیر وقایع استرس پری ناتال قرار می‌گیرد (۱۹).

تأثیر عوامل زایمانی بر سطح هورمون‌های تیروئید نوزاد پس از تولد:

یک دسته از عوامل احتمالی مؤثر بر سطح هورمون‌های تیروئید نوزاد پس از تولد عوامل زایمانی می‌باشند. در این راستا یکی از عوامل زایمانی که ارتباط آن با میزان هورمون‌های تیروئید در نوزاد مطرح گردیده است شیوه زایمان می‌باشد که به خوبی مطالعه نشده و دیدگاه‌های متناقضی در این رابطه وجود دارند. بطوریکه مطالعات موجود به‌طور قطعی نشان نمی‌دهند که آیا روش زایمان بر سطح هورمون تیروئید پس از زایمان تأثیر می‌گذارد؟ اکثر مطالعات دریافتند که زایمان‌های واژینال منجر به سطح بالاتر TSH بند ناف می‌گردند (۱۲، ۱۴، ۱۵، ۲۶-۳۱). برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که غلظت هورمون تیروئید پلاسما در نوزادان متولد شده از طریق سزارین در ۲۴ ساعت اول زندگی پایین‌تر است (۱۴، ۱۵، ۳۲). در ارتباط با این مشاهدات، مطرح گردیده است که استرس در هنگام زایمان با افزایش TSH در خون بند ناف همراه است (۳۳، ۳۴). با این حال، تمام مطالعاتی که روش زایمان را مورد بررسی قرار داده‌اند یافته‌های ثابتی نداشته‌اند و برخی مطالعات دیگر ارتباطی بین شیوه زایمان (زایمان به طریقه سزارین، واژینال و واکيوم) و هورمون‌های تیروئیدی نوزاد و TSH بند ناف پیدا نکرده‌اند (۱۳، ۱۶، ۳۲، ۳۵، ۳۶) و حتی مطالعه McElduff و همکارانش (۲۰۰۵) نتیجه متناقضی داشته و گزارش

TSH بلکه به علت افزایش بیان دئودیناز فعال D1 پس از زایمان، همراه با از دست دادن D3 جفتی است. مانند T4، غلظت سرمی T4 و گلوبولین متصل شونده به T4 (TBG) نیز در ۷ روز اول زندگی پس از زایمان در مقادیر بند ناف بالا می‌رود و پس از آن کاهش می‌یابد (۱).

مطالعه Fisher و همکاران (۲۰۰۰) که به‌منظور بررسی تکامل محور هیپوتالاموس — هیپوفیز — تیروئید از دوران جنینی تا بزرگسالی انجام گردید، نشان‌دهنده الگوی مشخص کاهش پیش‌رونده نسبت T4 Free/TSH با افزایش سن بود (۱۷) آقائوری و همکاران (۲۰۱۴) نیز گزارش نمودند که با گذشت یک هفته از تولد تغییرات قابل‌ملاحظه در آزمون‌های عملکرد تیروئید نوزادان و به‌ویژه کاهش معنی‌دار سطح TSH ایجاد می‌گردد (۱۸).

عوامل مرتبط بر سطح هورمون‌های تیروئید نوزاد پس از تولد:

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سطح TSH و هورمون‌های تیروئید نوزاد تحت تأثیر عوامل مختلف پری ناتال می‌باشند. بر این اساس مطالعات مختلف ارتباط عوامل متعدد نوزادی، مادری و مرتبط با بارداری و زایمان را بر میزان TSH در نوزادان نشان داده‌اند (۱۰، ۱۹-۲۳). با این حال، نتایج برخی از مطالعات بحث‌برانگیز هستند و بیشتر این مطالعات موضوعاتی از جمله نوزادان با شرایط پاتولوژیک یا غیرطبیعی مانند نوزادان نارس و بیمار را مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۰، ۱۹، ۲۰، ۲۴). عوامل پری ناتال مورد بررسی را می‌توان به عوامل نوزادی، عوامل مادری و عوامل مربوط به زایمان تقسیم نمود. از جمله عوامل مرتبط با نوزاد، جنس، سن حاملگی، وزن، قد و دور سر هنگام تولد، زمان نمونه‌گیری و نمرات آپگار می‌باشند و نیز از جمله عوامل مادری، زایمان دوقلویی، پاریتی، سن مادر، بیماری مادر و داروهای مصرفی در مادر را می‌توان نام برد. همچنین از عوامل زایمان مطرح شده می‌توان به شیوه زایمان، القای زایمان و مدت زمان پارگی پرده‌ها اشاره نمود (۲۵).

Herbstman و همکارانش (۲۰۰۸) در مطالعه خود تعدادی از متغیرهایی را که به‌طور مستقل با سطح هورمون تیروئید در ارتباط هستند را شناسایی کردند که شامل ترتیب تولد، سن مادر، فشارخون بالا و یا پره اکلامپسی ناشی از حاملگی، دیابت حاملگی، بیماری مقاربتی در دوران بارداری، مصرف الکل در دوران بارداری، وضعیت / داروهای تیروئید، نژاد آسیایی، جنس مذکر نوزاد و سزارین بودند. در این مطالعه سن حاملگی به‌طور مستقل با TSH پایین‌تر بند ناف، T4 بالاتر بند ناف همراه بود (۱۰).

از عوامل زایمانی دیگری که می‌تواند منجر به زایمان پراسترس گردیده و در برخی از مطالعات با سطح بالاتر TSH در بند ناف مرتبط بوده است، نمایش غیرطبیعی (۲۷) و تب حین زایمان (۴۲) می‌باشند. از طرف دیگر در مطالعه Herbstmann و همکاران، هیچ ارتباطی بین TSH و تب حین زایمان مشاهده نگردید، اما کاهش پیشنهادی در T4 کل و T4 آزاد در این موارد تشخیص داده شد. لازم به ذکر است که در تمامی مطالعات مطرح گردیده است که تفاوت سطح هورمون‌های تیروئیدی در نوزادان متولد شده با روش‌های مختلف زایمان به‌طور گذرا بوده (۱۲، ۱۴، ۱۵، ۳۲، ۴۱) و سطح هورمون‌های تیروئیدی تمامی این نوزادان پس از گذشت ۲ تا ۴ روز اول پس از تولد مشابه می‌گردد (۳۴).

بحث و نتیجه‌گیری

تأثیر عوامل زایمانی بر هورمون‌های تیروئید نوزاد در واقع نشان‌دهنده نقش مهم فرایند زایمان بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید در بدو تولد می‌باشد. هر چند که مکانیسم دقیق تأثیر زایمان بر عملکرد این محور مشخص نشده است. طبق مطالعات انجام شده مطرح گردیده است که بالا بودن سطح TSH سرم بند ناف نوزادان در نوزادان متولد شده با روش‌های مختلف زایمان می‌تواند در ارتباط با استرس زایمانی باشد و در واقع استرس پری‌ناتال می‌تواند بر عملکرد تیروئید جنین تأثیر گذارد. Miyamoto و همکاران (۱۹۹۱) نیز بیان نمود که استرس زایمانی منجر به افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز - تیروئید نوزاد پس از تولد می‌گردد (۱۵). نقش استرس در افزایش فعالیت این محور در مطالعه Gerner و همکاران (۲۰۰۰) نیز تأیید شد. در این مطالعه سطح TSH سرمی نوزادان مبتلا به دیسترس جنینی در حین زایمان، از سایر نوزادان بالاتر بود (۴۴). در همین راستا Fisher و همکاران (۱۹۶۹) نیز گزارش نمودند که سطح سرمی TSH در نوزادان پس از زایمان به دلیل قرار گرفتن در معرض سرما به سرعت افزایش می‌یابد (۴۵) از طرفی مطالعه Christensson و همکاران (۱۹۹۳) نشان داد که نوزادانی که از طریق سزارین متولد می‌شوند در مقایسه با نوزادانی که از طریق زایمان واژینال متولد می‌گردند، دارای دمای زیر بغل، داخل جمجمه و دمای پوست کمتری هستند (۴۶).

یافته‌های مربوط به بالاتر بودن سطح TSH نوزادان در زایمان‌های ابزاری یا طبیعی در مقایسه با سزارین نیز مطابق با این تصور است که استرس در هنگام زایمان واژینال ممکن است منجر به بالاتر رفتن TSH در خون بند ناف شود. به‌طور کلی به نظر می‌رسد که این تطابق، محرکی برای افزایش هورمون‌های تیروئیدی

کرد که زایمان از طریق سزارین منجر به TSH بالاتر در نمونه‌های خون نوزادان می‌گردد (۳۷).

در چند مطالعه، محققان توانستند زایمان‌ها را بیشتر طبقه بندی کنند و بخش سزارین را به سزارین انتخابی و سزارین اورژانس و همچنین زایمان‌های واژن را به زایمان‌های واژینال خودبخود و زایمان‌های واژینال ابزاری تقسیم نمودند. در همین راستا برخی مطالعات گزارش نمودند نوزادان متولد شده با سزارین انتخابی، سطح TSH بند ناف بالاتری دارند (۱۰، ۳۴). و در برخی مطالعات دیگر گزارش گردیده است که میانگین TSH بند ناف در نوزادانی که بصورت زایمان ابزاری یا طبیعی واژینال متولد شده‌اند، به‌طور معنی‌داری نسبت به موارد متولد شده با زایمان سزارین بیشتر است (۳۸، ۳۹). برخی مطالعات دیگر گزارش کردند که در زایمان‌های واژینال ابزاری میزان TSH خون بند ناف بالاتر از زایمان‌های واژینال خودبخود بود (۱۰، ۱۵، ۲۷). و برخی مطالعات دیگر نشان داد که سطح TSH سرم بند ناف نوزادانی که از طریق واکيوم به دنیا آمده‌اند به طرز معناداری بیش از نوزادان متولد شده از طریق زایمان واژینال یا سزارین است (۴۰، ۴۱).

از عوامل زایمانی دیگر، دردهای زایمانی و تحریک دردهای زایمانی می‌باشد. در این راستا Herbstmann و همکاران کاهش جزئی در T4 خون بند ناف در خانمهایی که دردهای زایمان را متحمل شده‌اند در مقایسه با زایمان‌های بدون تحمل دردهای زایمان گزارش کردند (۱۰). در حالیکه نتایج برخی مطالعات دیگر با این یافته مطابقت نداشته و گزارش کردند که دردهای زایمانی بر سطح هورمون‌های تیروئیدی و TSH نوزاد تأثیری ندارند (۴۰، ۴۱). و برخی مطالعات دیگر نشان داده‌اند که سطح TSH بند ناف در سزارین با و بدون دردهای زایمانی مشابه است (۱۴، ۴۲).

مطالعات انجام شده در این زمینه تحریک دردهای زایمانی نیز نشان دادند که استفاده از داروهای محرک زایمان بر سطح هورمون‌های تیروئیدی و TSH نوزاد تأثیری نداشته است (۴۰، ۴۱). Fuse و همکارانش (۱۹۹۱) نیز ارتباطی را بین مصرف اکسی توسین با سطح TSH یا T4 اندازه گیری شده در خون بند ناف گزارش نکردند (۳۶).

عامل مورد بررسی دیگر طول مدت زایمان می‌باشد. برخی مطالعات انجام شده که طول مدت زایمان را بررسی می‌کردند، نتایج متناقضی گزارش نمودند. نتایج برخی مطالعات نشان داد که مدت طولانی‌تر لیبر (به‌ویژه مرحله دوم) با افزایش سطح TSH بند ناف همراه بوده است (۱۵، ۴۳) و در مقابل برخی مطالعات دیگر ارتباط معنی‌داری بین طول مدت زایمان و سطح هورمون تیروئیدی نوزادی مشاهده نکردند (۱۰، ۱۲، ۳۴، ۳۶، ۴۰، ۴۱).

آنچه که روشن است اینست که زایمان یک سیگنال مهم در واسطه سازی تغییرات متابولیسم هورمون تیروئید در شیرخواران ترم است. از طرفی غلظت بالاتر کورتیزول پلازما در نوزادانی که فرایند زایمان را تحمل کرده‌اند در مقایسه با گروه‌های سزارین اورژانس، می‌تواند تا حدودی با اختلاف سن حاملگی توضیح داده شود، زیرا غلظت کورتیزول در روزهای آخر بارداری به سرعت افزایش می‌یابد (۱۲).

مطالعه مروری حاضر با محدودیتهایی نیز مواجه بوده است؛ از جمله محدودیتهای آن، عدم امکان استفاده از مقالات تمام متنی بود که به زبان غیرانگلیسی در دسترس بوده‌اند. و نیز با وجود جستجوی گسترده مقالات، امکان دارد برخی مطالعات انجام شده که قابلیت ورود به مرور را دارند، یافت نگردیده و اطلاعات آنها مورد استفاده واقع نشده باشد.

به‌طور کلی می‌توان گفت که این امکان وجود دارد که عواملی زایمانی از قبیل شیوه زایمان، دردهای زایمان، تحریک دردهای زایمانی و مدت‌زمان زایمان از عوامل مخدوش‌کننده وضعیت هورمون تیروئید و قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی باشند. باین‌حال، هیچ نمونه بارز از این مسئله در مقالات منتشر شده وجود ندارد. از بین این عوامل، شیوه زایمان (سزارین در مقابل زایمان واژینال؛ سزارین انتخابی در مقابل بخش سزارین اورژانس) دارای یک رابطه قوی و مداوم با وضعیت هورمون تیروئید است و باید در مطالعات زیست محیطی بعنوان یک مخدوش‌کننده بالقوه در نظر گرفته شود به هر حال اثبات مکانیسم واقعی تغییرات هورمون‌های تیروئیدی در جریان زایمان نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بررسی مروری مقالات متعدد در زمینه تأثیر عوامل زایمانی بر هورمون‌های تیروئیدی نوزاد می‌باشد. بدینوسیله از کلیه محققینی که در این زمینه در جهت ارتقای دانش و در نتیجه سلامت مادر و کودک قدم برداشته‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

1. Feingold SB, Brown RS. Neonatal Thyroid Function. *Neo Reviews* 2010;11(11):e640-e6.
2. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer R, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol* 2011;209(1):1-8.

در نخستین ساعات پس از تولد نوزادان حاصل از زایمان پس از شروع دردهای زایمانی باشد (۳۴).

در مورد مکانیسم مطرح شده این تغییرات می‌توان گفت که دردهای زایمانی از طریق تسریع زودنید از حلقه داخلی باعث افزایش فعالیت جفت در زمینه تبدیل هورمون‌های تیروئید به متابولیت‌های غیرفعال می‌گردد (۴۷). بر این اساس سطح هورمون‌های تیروئیدی نوزادانی متولد شده بدنبال دردهای زایمانی، پایین‌تر از نوزادان متولد شده به روش سزارین انتخابی قبل از شروع این دردها است. و این کاهش بعنوان محرکی برای افزایش ناگهانی TSH این نوزادان بلافاصله پس از تولد، در نهایت منجر به افزایش سطح این هورمون‌ها با گذشت یک ساعت پس از تولد می‌گردد (۴۸).

استرس‌های عمده باعث مهار فعال شدن نورونهای ترشح هورمون کورتیکوتروپین و هورمون ضد دیورتیک در هسته پارابطنی و نورونهای آدرنرژیک در هیپوتالاموس می‌شود. عقب ماندگی رشد نمونه‌ای از استرس مزمن جنین است. شواهد استرس در قالب عقب ماندگی رشد توسط سطح بالای هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین بند ناف (CRH) در جنین‌های عقب مانده رشد در مقایسه با جنین‌های با رشد طبیعی، با در نظر گرفتن سن حاملگی، نحوه زایمان و حضور و عدم حضور دردهای زایمان، مشخص گردیده است (۴۹، ۵۰).

از نظر فیزیولوژیکی، CRH ناشی از استرس باعث افزایش غلظت سوماتوستاتین و گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود. سوماتوستاتین منجر به سرکوب هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH) و هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) می‌گردد، در حالی که گلوکوکورتیکوئیدها فعالیت آنزیم ۵ دئودیناز را که تترا-یدوتیریونین / تیروکسین (T4) را به تری یدوتیریونین (T3) تبدیل می‌نماید، مهار می‌کنند (۵۱). بنابراین، فعال شدن طولانی مدت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) در استرس احتمالاً با کاهش تولید TSH و همچنین مهار تبدیل محیطی T4 نسبتاً غیرفعال به T3 بیولوژیکی فعال همراه است (۵۲).

3. Li M, editor Thyroid hormones and fetal neurological development. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology; Bio Scientifica. 2012.
4. Mussa G, Mussa F, Bretto R, Zambelli M, Silvestro L. Influence of thyroid in nervous system growth. *Minerva pediatr* 2001; 53(4): 325-53.

5. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321(1):13-6.
6. Ozdemir H, Akman I, Coskun S, Demirel U, Turan S, Bereket A, et al. Maternal thyroid dysfunction and neonatal thyroid problems. *Int J Endocrinol* 2013;2013.
7. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Mimetical Signs and Symptoms of Thyroid Disorders in Healthy Pregnant Women, a Population Based Study. *Iran J Endocrinol Metab* 2015;17(3):181-9.
8. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, AlaviMajd H, Azizi F. Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2016;174(1):77-83.
9. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding of thyroid disorders in pregnant women. *Research in Medicine* 2015;39(3):145-51. [Persian]
10. Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid* 2008;18(1):67-76.
11. Seth A, Sekhri T, Agarwal A. Effect of perinatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(1):59-64.
12. Bird JA, Spencer J, Mould T, Symonds ME. Endocrine and metabolic adaptation following caesarean section or vaginal delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74(2):F132-F4.
13. Behme RM, Mackley AB, Bartoshesky L, Paul DA. Thyroid function in late preterm infants in relation to mode of delivery and respiratory support. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(5-6):425-30.
14. Lao T, Panesar N. Neonatal thyrotrophin and mode of delivery. *BJOG* 1989;96(10):1224-7.
15. Miyamoto N, Tsuji M, Imataki T, Nagamachi N, Hirose S, Hamada Y. Influence of Mode of Delivery on Fetal Pituitary - Thyroid Axis. *Pediatr Int* 1991;33(3):363-8.
16. Turan S, Bereket A, Angaji M, Koroglu OA, Bilgen H, Onver T, et al. The effect of the mode of delivery on neonatal thyroid function. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(6):473-6.
17. Fisher D, Nelson J, Carlton E, Wilcox R. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 2000; 10(3): 229-34.
18. Aghanouri S, Afshari A. Physiological changes in the levels of TSH and T4 hormones during neonatal in neonates suspected of congenital hypothyroidism in thyroid screening. *IJEM*. 2014; 15 (6): 509-13. (Persian)
19. Kim EY, Park SK, Song CH, Lim S-C. Perinatal factors affecting thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroid hormone levels in cord blood. *Korean J Pediatr* 2005;48(2):143-7.
20. Ryckman KK, Spracklen CN, Dagle JM, Murray JC. Maternal factors and complications of preterm birth associated with neonatal thyroid stimulating hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(9-10):929-38.
21. Trumpff C, Vandevijvere S, Moreno-Reyes R, Vanderpas J, Tafforeau J, Van Oyen H, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal, and pregnancy factors. *Nutr Res* 2015;35(11):975-81.
22. Garg MD, Kumar P, Abirami S, M. M, Krishnan L. Perinatal variables influencing cord blood thyroid stimulating hormone. *Int J Contemp Pediatr* 2018;5(4):5.

23. Korevaar TI, Chaker L, Jaddoe VW, Visser TJ, Medici M, Peeters RP. Maternal and birth characteristics are determinants of offspring thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):206-13.
24. Pereira D, Procianoy R. Effect of perinatal asphyxia on thyroid - stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Pædiatrica* 2003;92(3):339-45.
25. Lee SY. Perinatal factors associated with neonatal thyroid-stimulating hormone in normal newborns. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21(4):206.
26. Armanian A-m, Hashemipour M, Esnaashari A, Kelishadi R, Farajzadegan Z. Influence of perinatal factors on thyroid stimulating hormone level in cord blood. *Adv Biomed Res* 2013;2:48.
27. Chan LY-S, Leung TN, Lau TK. Influences of perinatal factors on cord blood thyroid-stimulating hormone level. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(11):1014-8.
28. Franklin R, Carpenter L, O'Grady C. Neonatal thyroid function: influence of perinatal factors. *Arch Dis Child* 1985;60(2):141-4.
29. Kumar P. Perinatal variables influencing cord blood thyroid stimulating hormone. *Int J Contemp Pediatr* 2018; 5(4):1537.
30. Lakshminarayana SG, Sadanandan NP, Mehaboob A, Gopaliah LR. Effect of maternal and neonatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20(3):317.
31. Yik - Si Chan L, Kin Lau T, Yu Chiu P, Wing - KinWong G, Leung TN. Levels of cord blood thyroid stimulating hormone after external cephalic version. *BJOG* 2001;108(10):1076-80.
32. Ericsson UB, Ivarsson SA, Persson PH. Thyroglobulin in cord blood. The influence of the mode of delivery and the smoking habits of the mother. *Eur J Pediatr* 1987;146(1):44-7.
33. Copeland DL, Sullivan KM, Houston R, May W, Mendoza I, Salamattullah Q, et al. Comparison of neonatal thyroid-stimulating hormone levels and indicators of iodine deficiency in school children. *Public Health Nutr* 2002;5(1):81-7.
34. Ramezani Tehrani F, Aghaee M, Asefzadeh S. The comparison of thyroid function tests in cord blood following cesarean section or vaginal delivery. *Int J Endocrinol Metab* 2003;1(1):22-6.
35. Erenberg A. The effect of perinatal factors on cord thyroxine concentration. *Early Hum Dev* 1978;2(3):283-9.
36. Fuse Y, Wakae E, Nemoto Y, Uga N, Tanaka M, Maeda M, et al. Influence of perinatal factors and sampling methods on TSH and thyroid hormone levels in cord blood. *Endocrinologia japonica* 1991;38(3):297-302.
37. McElduff A, McElduff P, Wiley V, Wilcken B. Neonatal thyrotropin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6361-3.
38. Gupta A, Srivastava S, Bhatnagar A. Cord blood thyroid stimulating hormone level—interpretation in light of perinatal factors. *Indian Pediatr* 2014; 51(1): 32-36.
39. Raj S, Baburaj S, George J, Abraham B, Singh S. Cord blood TSH level variations in newborn— Experience from a rural centre in Southern India. *J Clin Diagnostic Res* 2014;8(7):PC18.
40. Bielawski J, Dzieciuchowicz L, Nowak S, Bielecka W, Jarzab B, Ulfik A. Effect of physiologic and instrumental labor on the hormonal activity of the hypothalamo-hypophyseal-thyroid system. I. Physiologic labor. *Ginekol Pol* 1988;59(8):470.
41. Fuse Y, Wakae E, Nemoto Y, Uga N, Tanaka M, Maeda M, Influence of perinatal factors and sampling methods on thyroid stimulating hormone and thyroid hormone levels in cord blood. *Endocrinologia japonica* 1991;38(3):297-302.
42. Chan LY-S, Chiu PY, Lau TK. Cord blood thyroid-stimulating hormone level in high-risk pregnancies.

- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;108(2):142-5.
43. Lao TT, Li CY, Panesar NS. Transient neonatal hyperthyrotropinaemia. *Early Hum Dev* 1992;28(1):19-25.
44. Gemer O, Shenhav S, Segal S, Tur-Kaspa I. Thyroid hormone levels in cord blood of infants with acidemia at birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;93(1):53-5.
45. Fisher D, Odell W. Acute release of thyrotropin in the newborn. *J Clin Invest* 1969;48(9):1670-7.
46. Christensson K, Siles C, Cabrera T, Belaustequi A, De La Fuente P, Lagercrantz H, et al. Lower body temperatures in infants delivered by caesarean section than in vaginally delivered infants. *Acta paediatr* 1993;82(2):128-31.
47. Roti E, Fang S, Green K, Emerson C, Braverman L. Human placenta is an active site of thyroxine and 3, 3', 5-triiodothyronine tyrosyl ring deiodination. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53(3):498-501.
48. Symonds M, Clarke L, Lomax M. The regulation of neonatal metabolism and growth. *Obs and Gyn* 1994;146:407-19.
49. Economides D, Nicolaides K, Linton E, Perry L, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Diagn Ther* 1988; 3(3): 158-64.
50. Goland RS, Jozak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI, Tropper PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(5): 1174-9.
51. Benker G, Raida M, Olbricht T, Wagner R, Reinhardt W, Reinwein D. TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the 'sick euthyroid syndrome'. *Clin Endocrinol* 1990;33(6):777-86.
52. Mukherjee S, Chaudhuri G, Bal R. Effect of Intra-Uterine Growth Retardation on Umbilical Cord Blood Thyroid Hormone Level. *J Phys Pharm Adv* 2012;2(7):250-8.

RELATIONSHIP BETWEEN MODE OF DELIVERY AND NEONATAL THYROID HORMONE LEVELS AT BIRTH: A NARRATIVE REVIEW*Fahimeh Ramezani Tehrani¹, Sima Nazarpour^{*2}**Received: 27 May, 2020; Accepted: 25 September, 2020***Abstract**

Thyroid hormones are essential for normal development of fetus. After birth changes in thyroid hormone enable the neonate to be adapted for postnatal life. Accordingly, attention to the level of neonatal thyroid hormones at birth is important. Several maternal and environmental factors influence this adaptation. Various studies have shown the association of different neonatal, maternal, and pregnancy-related factors with TSH in neonates. This review study was performed to investigate the relationship between delivery mode and labor pains with neonatal thyroid hormone levels at birth.

In this narrative review, the PubMed, Web of Science and Scopus, as well as SID, Irandoc, and Magiran (Persian databases) were searched with appropriate keywords for the English and Persian related articles. In this narrative review that was conducted up to December 2019, of 67 records retrieved through primary searching databases, 14 eligible studies were evaluated. The majority of the studies (9 studies out of 13 studies) revealed that vaginal deliveries (instrumental or natural) lead to higher levels of cord TSH compared to elective cesarean section. It seems that stress during vaginal delivery may lead to elevated TSH in cord blood. These adaptations may act as a stimulus for rising the thyroid hormones in the first hours after the birth of neonates. This assumption needs to be evaluated by further comprehensive well-designed studies.

Keywords: Mode of delivery, vaginal delivery, Cesarean section, Thyroid hormones.

Address: Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: (+98) 21 22 43 25 00

Email: snazarpour@gmail.com

¹ Professor, Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Assistant Professor, Department of Midwifery, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran / Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding Author)