



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی ایران

معاونت تحقیقات و فناوری

مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکنترای تخصصی پژوهشی گرایش علوم بالینی

رشته دکنترای تخصصی پژوهشی گرایش علوم بالینی

عنوان

بررسی پیامدهای بارداری و فاکتورهای موثر بر آن در دیابت بارداری حاصل از حاملگی با

روش‌های کمک باروری و حاملگی خودبخودی در مقایسه با گروه کنترل

استادان راهنما

دکتر حمیدرضا برادران ، دکتر رویا حسینی

استادان مشاور

دکتر محمد ابراهیم خمسه، دکتر اشرف معینی، دکتر ریحانه پیرجانی

نگارش

دکتر اعظم کوه کن

سال فارغ التحصیلی

بهمن ماه ۱۳۹۷

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



معاونت تحقیقات و فناوری

مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترای تخصصی پژوهشی گرایش علوم بالینی

رشته دکترای تخصصی پژوهشی گرایش علوم بالینی

عنوان

بررسی پیامدهای بارداری و فاکتورهای موثر بر آن در دیابت بارداری حاصل از حاملگی با

روش‌های کمک باروری و حاملگی خودبخودی در مقایسه با گروه کنترل

استادان راهنما

دکتر حمیدرضا برادران ، دکتر رویا حسینی

استادان مشاور

دکتر محمد ابراهیم خمسه، دکتر اشرف معینی، دکتر ریحانه پیرجانی

نگارش

دکتر اعظم کوه کن

سال فارغ التحصیلی

بهمن ماه ۱۳۹۷

اظهار نامه:

موضوع پایان نامه: بررسی پیامدهای بارداری و فاکتورهای موثر بر آن در دیابت بارداری حاصل

از حاملگی با روش‌های کمک باروری و حاملگی خودبخودی در مقایسه با گروه کنترل

اینجانب اعظم کوه کن دانشجوی دوره دکترای تخصصی (PhD) مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران گواهی می‌نمایم که تحقیقات ارائه شده در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده و صحت و اصالت مطالب نگارش شده مورد تأیید می‌باشد و در موارد استفاده از کار دیگر محققان به مرجع مورد استفاده اشاره شده است. بعلاوه گواهی می‌نمایم که مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون برای دریافت مدرک توسط اینجانب یا فرد دیگری ارائه نشده است و هیچ بخش آن از کار سایر دانشجویان و محققین کپی نشده است. در تدوین متن پایان نامه دستورالعمل مصوب دانشگاه را به طور کامل رعایت کرده‌ام.

امضاء دانشجو:

تاریخ:

حق چاپ، نشر و مالکیت معنوی پایان نامه

۱- هرگونه کپی برداری به صورت کل پایان نامه یا بخشی از آن تنها با موافقت استاد راهنما مجاز می باشد.

۲- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران می باشد و بدون اجازه کتبی دانشگاه به شخص ثالث قابل واگذاری نیست.

۳- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.



بسمه تعالی
فرم شماره (۸)

ارسال پایان نامه و صورتجلسه دفاع پایان نامه

مدیریت محترم دفتر هماهنگی مراکز تحقیقاتی
با سلام واحترام، ضمن ایفاد پایان نامه و فرم رفع اشکالات پایان نامه (فرم شماره ۴) دکتر اعظم کوه کن دانشجوی دکتری تخصصی پژوهشی تحت عنوان: "بررسی پیامدهای بارداری و فاکتورهای موثر بر آن در دیابت بارداری حاصل از حاملگی با روشهای کمک باروری و حاملگی خودبخودی در مقایسه با گروه کنترل" به استحضار می رساند پایان نامه مذکور در جلسه دفاع که در ساعت ۱۱/۳۰-۱۲/۳۰ روز دوشنبه مورخ ۱۳۹۷/۱۱/۸ با حضور امضاء کنندگان مشروحه ذیل تشکیل گردید، مورد بررسی قرار گرفت و معادل ۳۰ واحد درسی با نمره (۳.۰۰۰) (۳.۰۰۰) تصویب شد.

امضاء	نام و نام خانوادگی	سمت
	دکتر حمیدرضا برادران	استاد راهنما
	دکتر رویا حسینی	استاد راهنما
	دکتر محمدابراهیم خمسه	استاد مشاور
	دکتر اشرف معینی	استاد مشاور
	دکتر ریحانه پیرجانی	استاد مشاور
	دکتر مجتبی ملک	داور مدعو داخلی
	دکتر روشنک عباسی	داور مدعو داخلی
	دکتر لادن حقیقی	داور مدعو خارجی
	دکتر امیر ضیائی	داور مدعو خارجی
	دکتر امیر ضیائی	استاد ناظر بر اصلاحات
	دکتر امیر ضیائی	نماینده مدیریت تحصیلات تکمیلی دانشگاه
	خانم شیدا کیانی	نماینده دفتر هماهنگی مراکز تحقیقاتی
	دکتر مریم هنردوست	معاون پژوهشی مرکز
	دکتر زهرا امامی	عضو شورای پژوهشی مرکز
	دکتر فاطمه گل گیری	عضو شورای پژوهشی مرکز
	دکتر روشنک عباسی	عضو شورای پژوهشی مرکز
	دکتر رخساره عقیلی	عضو شورای پژوهشی مرکز
	دکتر حمید رضا برادران	عضو شورای پژوهشی مرکز
	دکتر مهرناز ایمانی	عضو شورای پژوهشی مرکز
	دکتر ایرج حیدری	عضو شورای پژوهشی مرکز

امضای ریاست مرکز تحقیقات: دکتر محمد ابراهیم خمسه

تقدیم به

مادر مهربانم

مقدس‌ترین واژه زندگی، که حیاتم را دیون مهر و عطفوت بی پایان اومی دانم

همسر عزیزم و فرزندان (آذین و سینا) نازنین و مهربانم

امروز، هستی ام به امید شاست که هرچه آموختم در کتب عشق شافرا گرفتم، شایلی که در فراز و نشیب زندگی یاوری دلسوز و فداکار و پشتیبانی محکم و مطمئن برایم بودید و با صبر و شکیبایی مراد دوران تحصیل همراهی کردید.

خواهران و برادر دوست داشتنی ام

ماحصل آموخته‌ایم را تقدیم می‌کنم به آنان که مهر آسمانی شان تعالی بخش وجودم می‌باشد.

و تقدیم به رهپویان علم و دانش و همه‌ی انسانهای وارسته.....

لم یسکدر المخلوق لم یسکدر الخالق
ستایش خدای عزوجل را که اول است بی آنکه پیش از او اولی باشد، و آخر است بی آنکه پس از او آخری باشد
«الهی مرا آن ده که آن به»

مشکر و سپاس بی پایان از:

استادان بزرگوار جناب آقای دکتر برادران و سرکار خانم دکتر حسینی، که در انجام و محارث رساله‌ی حاضر نقش بی بدیل داشتند و مرا برای فراگیری علم و معرفت راهنمایی نمودند.

استادان کرامتدربند جناب آقای دکتر خرمه، سرکار خانم دکتر معینی و سرکار خانم دکتر پیرجانی، که به پشتوانه‌ی علمی ایشان این رساله به پایان رسید.
تکرمیم و تقدیر از سازمان ها و بزرگوارانی که اجزای بخش‌های مختلف پایان نامه بدون بهره‌گیری از لطف و حمایت بی درغبتان میسر بود:

- ریاست، معاونت پژوهشی و کلیه‌ی همکاران پژوهشگده‌ی خود در دوران ریز و متابولیسیم دانشگاه علوم پزشکی ایران

- مدیریت و کارکنان بیمارستان آرش

- مدیریت و کارکنان پژوهشگاه رویان

- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و به ویژه دفتر سلامت جمعیت، خانواده و مدارس

- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران و بیمارستان های تابع

- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی البرز و بیمارستان های تابع

- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران و بیمارستان های تابع

- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی و بیمارستان های تابع

- دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله و بیمارستان بقیه الله

و سپاس فراوان از:

مادران و فرشتگان متولد از آنها که بدون حضور سبزشان این دفتر خلق نمی شد و به پایان نمی رسید

بررسی پیامدهای بارداری و فاکتورهای موثر بر آن در دیابت بارداری حاصل از حاملگی با

روش‌های کمک باروری و حاملگی خودبخودی در مقایسه با گروه کنترل

مقدمه:

دیابت حاملگی (Gestational diabetes Mellitus, GDM) یکی از اختلالات شایع اندوکراین و متابولیک دوران بارداری است که دارای عوارض کوتاه مدت و دراز مدت بر سلامت مادر و فرزند حاصله است. شیوع آن در دنیا رو به افزایش است و در ایران از ۱/۳ تا ۱۸/۶ درصد گزارش شده است. در مطالعات اخیر، شیوع بالای آن (۱۱-۴۰ درصد) در نازایی و بارداری های حاصل از روش‌های کمک باروری (ART) گزارش شده است. باتوجه ناکافی بودن شواهد علمی در زمینه‌ی عوارض بارداری حاصل از دیابت بارداری پس از درمان به روش کمک باروری، مطالعه حاضر با هدف بررسی پیامدهای بارداری و فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده‌ی دیابت حاملگی در حاملگی‌های ART در مقایسه با حاملگی خودبخودی انجام گردید.

روش کار: این مطالعه به روش کوهورت آینده‌نگر در سالهای ۱۳۹۳-۱۳۹۶ انجام شد. همه‌ی خانم‌ها با بارداری تک‌قلویی مراجعه‌کننده به پژوهشگاه رویان (گروه ART) و بیمارستان آرش (گروه Spontaneous Conception: SC) در هفته‌ی ۲۴-۲۸ بارداری کاندید ورود به مطالعه شدند. خانم‌های باردار از نظر دیابت بارداری براساس استاندارد ADA ۲۰۱۴ غربالگری شدند و براساس نتایج غربالگری در ۴ گروه (ART-GDM-، ART-GDM+، SC-GDM- و SC-GDM+) دسته‌بندی و وارد مطالعه شدند. افراد مبتلا به بیماریهای مزمن شناخته‌شده، دیابت قبل از بارداری و بارداری چندقلویی، fetal reduction، و سابقه‌ی نازایی (در گروه SC) از مطالعه خارج شدند. پرسشنامه شامل اطلاعات دموگرافیک و آنتروپومتریک، سوابق بیماریهای قبلی و خانوادگی، و نتایج بالینی درمان ناباروری بیماران

به صورت مصاحبه حضوری و استخراج از پرونده های بالینی تکمیل گردید. برای هر فرد، پس از ورود به مطالعه یک نمونه خون ناشتا جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی و بررسی متابولیک در هفته ی ۲۴-۲۸ بارداری (ترایمستر ۲) انجام شد. در ترایمستر ۳ (هفته ۳۴-۳۶) آزمایشات FBS, HbA1c مجدد انجام شد. ۲۰ گروه با تشخیص دیابت بارداری (ART-GDM+, SC-GDM+) بر اساس پروتکل درمانی به کلینیک غدد و تغذیه معرفی و تحت درمان با Medical nutrition therapy (MNT) یا MNT به همراه انسولین (MNT-IT) قرار گرفتند. عوارض و پیامدهای نامطلوب مادری و جنینی در طی ویزیت ای پریناتال و در طول بارداری، و همچنین پیامدهای نامطلوب مادری حین زایمان و عوارض نوزادی ثبت گردید ۱۲ تا ۶ هفته پس از زایمان، خانم های مبتلا به دیابت بارداری از نظر دیابت پس از بارداری، اختلال تحمل گلوکز و سندرم متابولیک بررسی شدند. نتایج بدست آمده با استفاده از نرم افزار STATA و تست های مناسب آماری آنالیز گردید. عوامل مخدوشگر در مدل های رگرسیون لجستیک Adjust شد.

یافته ها: در این مطالعه تعداد ۵۷۴ نفر در ۴ گروه ART-GDM- (۱۲۵ نفر)، ART-GDM+ (۱۳۵ نفر)، SC-GDM- (۱۶۲ نفر) و SC-GDM+ (۱۵۲ نفر) بررسی شدند. نتایج نشان داد که میانگین سنی گروه SC-GDM- بطور معنی داری کمتر از سه گروه دیگر، میانگین نمایه توده بدنی قبل از بارداری در دو گروه دیابتی (ART-GDM+، SC-GDM+) بطور معنی داری بیشتر از دو گروه غیر دیابتی، و میانگین وزن گیری دوران بارداری در دو گروه دیابتی کمتر از دو گروه غیر دیابتی بود. گروه ART-GDM+ دارای بالاترین میانگین سنی، کوتاهترین طول مدت بارداری، بیشترین نمایه توده بدنی قبل از بارداری و بالاترین درصد PCOS بودند. ($P<0.05$) در آنالیز رگرسیون لجستیک سابقه ریسک OHSS (aOR:2.40; 1.34,4.31)، سابقه PCOS (2.76;1.26,6.06) و استفاده از آمپول های پروژسترون (2.28;1.27,4.09) به عنوان ریسک فاکتورهای ابتلا به دیابت بارداری در ART شناسایی شد

رگرسیون لجستیک نشان داد نسبت شانس فشارخون بارداری و پره اکلامپسی به ترتیب در گروه ART-
GDM- حدود ۳/۵ و ۵/۳ برابر در گروه ART-GDM+ حدود ۷ و ۷/۸ برابر بیشتر از گروه SC-GDM-
بود. همچنین در گروه ART-GDM+ ، نسبت شانس antepartum hemorrhage و pPROM به
ترتیب حدود ۳/۵ و ۹/۸ برابر بیشتر از گروه SC-GDM- بود. بعلاوه نسبت شانس سزارین در دو گروه
ART شامل ART-GDM+ و ART-GDM- به ترتیب 8.9 و ۸ برابر بیشتر از گروه SC-GDM- بود.
در حالی که نسبت شانس سزارین اورژانس در دو گروه دیابتی شامل ART-GDM+ و SC-GDM+ به
ترتیب ۲/۶ و ۲ برابر بیشتر از گروه SC-GDM- است. نسبت شانس تولد نوزاد نارس، وزن پایین تولد و
هیپوگلیسمی نوزادی بطور معنی داری در گروه ART-GDM+ به ترتیب حدود ۳/۹ ، ۳/۱ و ۴/۹ برابر
بیشتر از گروه SC-GDM- بود. در گروه SC-GDM+ در مقایسه با SC-GDM- نسبت شانس LGA
شدن نوزادان ۵/۲ برابر بیشتر است. نسبت شانس بستری در NICU در دو گروه بارداری‌های ART
(ART-GDM- و ART-GDM+) به ترتیب ۴/۴ و ۲/۵ برابر بیشتر از گروه SC-GDM- بود. میزان
انسولین تراپی در گروه ART-GDM+ در مقایسه با SC-GDM+ (P=0.001 ، ۴۱/۵٪ و ۲۵/۷٪)
به طور معنی داری بیشتر بود. ریسک فاکتورهای تعیین کننده ی نیاز به انسولین در خانم‌های مبتلا به
دیابت بارداری عبارت بودند از سن بالای ۳۵ سال، سابقه ابتلا به دیابت بارداری در بارداری‌های قبلی، قند
ناشتا و دوساعته ی OGTT ، HbA1c سه ماهه ی دوم بارداری ، و نیز بارداری به روش کمک باروری
(ART) نتایج نشان داد که درمان با انسولین ریسک پیامدهای مادری، جنینی و نوزادی را در گروه
MNT-IT نسبت به گروه MNT (بجز پلی هیدرامنیوس) افزایش نمی دهد. مقایسه پس از زایمان در دو
گروه دیابتی نشان داد که میانگین فشارخون سیستولیک و BMI بعد از زایمان در گروه ART-GDM+
بطور معنی داری بیشتر از SC-GDM+ بود و ریسک سندرم متابولیک پس از زایمان (با استفاده از ملاک
NCEP ATP III) از نظر آماری پس از تطابق برای فاکتورهای مخدوشگر بین دو گروه ART-GDM+ و
SC-GDM+ تفاوت معنی دار نشان نداد [aOR; 1.88(0.68-5.22)].

نتایج این مطالعه نشان داد که نسبت شانس عوارض حاملگی در بارداری‌های حاصل از ART نسبت به بارداری‌های بخودبخودی بیشتر است. جامعه ی ART-GDM+ دارای ریسک فاکتورهای بیشتری نسبت به ART-GDM- برای بروز GDM هستند و نیز نسبت شانس عوارض حاملگی در بارداری‌های حاصل از ART-GDM+ بیشتر از ART-GDM- است. ریسک پیامدهای بارداری در جامعه ی ART-GDM+ به علت داشتن ۲ ریسک فاکتور GDM و ART، بیشتر از ۳ جامعه ی دیگر است. درصد نیاز به انسولین در جامعه ی ART-GDM+ بیشتر از جامعه ی SC-GDM+ است و درمان ناباروری یک ریسک فاکتور جدید برای نیاز به انسولین در بین خانم‌های مبتلا به دیابت باری شناسایی شد. درمان با انسولین عمدتاً ریسک پیامدهای بارداری را در گروه MNT-IT نسبت به گروه MNT افزایش نمی دهد. باتوجه به ریسک بالای عوارض در دیابت بارداری پس از حاملگی به روش کمک باروری ضروری است که متخصصین حوزه های مراقبت و سلامت به ویژه متخصصین زنان و نازایی و متخصصین غدد از فواید مانیتورینگ مداوم در بارداری‌ها به روش کمک بارداری آگاه باشند و در مشاوره‌های قبل از بارداری به فاکتورهای قابل پیشگیری مثل تغییر شیوه‌ی زندگی و کاهش وزن توجه نمایند. همچنین در پیگیری طولانی مدت این مادران و فرزندان‌شان از نظر پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیک باید مورد توجه و مراقبت واقع شوند.

کلمات کلیدی: دیابت بارداری، روش‌های کمک باروری، بارداری خودبخودی، پیامدهای ناخواسته،

انسولین درمانی، پس از زایمان