

# مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بیماران تهدید به

## سقط و زنان با حاملگی نرمال

الهام مقدس اینانلو<sup>۱</sup>، دکتر زهره کشاورز<sup>۲\*</sup>، دکتر زهرا نائیجی<sup>۳</sup>، مرضیه عسگری<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. دانشجوی دکترای آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۷/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۰۷

### خلاصه

**مقدمه:** سقط خودبه خود، شایع ترین عارضه حاملگی است. شناخت عوامل مرتبط با آن می تواند نقش مهمی در پیشگیری از آن و بهبود پیامدهای بارداری ایفا کند. برخی مطالعات ارتباط بین کمبود ویتامین D در بارداری و سقط را مطرح کرده اند، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بیماران تهدید به سقط و زنان با حاملگی نرمال انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مورد شاهدهی در سال ۱۳۹۷ بر روی ۴۶ نفر از زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان های لقمان حکیم و مهدیه شهر تهران در دو گروه تهدید به سقط و بارداری نرمال کمتر از ۲۰ هفته انجام شد. نمونه خون افراد مورد مطالعه از نظر سطح ویتامین D ارزیابی شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های تی مستقل، من ویتنی و کای دو انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. یافته ها: میانگین غلظت ۲۵(OH)D در گروه مورد ۲۲/۴۹±۹/۲۲ و در گروه شاهد ۳۰/۳۶±۱۰/۰۳ نانوگرم بر میلی لیتر بود که اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه وجود داشت (p=۰/۰۰۸).

**نتیجه گیری:** سطح سرمی ۲۵(OH)D در زنان باردار تهدید به سقط پایین تر از زنان با بارداری نرمال است و سطح سرمی پایین ویتامین D می تواند به عنوان یک عامل خطر برای تهدید به سقط محسوب شود.

**کلمات کلیدی:** بارداری، تهدید به سقط، زنان، سقط، ویتامین D

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهره کشاورز؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۰۲۵۱۲؛ پست الکترونیک: keshavarzzohre@yahoo.com

## مقدمه

سقط خودبه‌خود، شایع‌ترین عارضه حاملگی است. سقط، یک رویداد آسیب‌زا است که می‌تواند پیامدهای روانی برای زوجین داشته باشد (۱). شیوع سقط خودبه‌خودی در حدود یک سوم بارداری‌ها گزارش شده است (۲، ۳). حدود نیمی از سقط‌ها دارای رویان هستند که معمولاً در آنها اختلال تکاملی زیگوت، رویان، جنین و گاهی اوقات جفت مشاهده می‌شود. در میان سقط‌های دارای رویان تقریباً در نیمی از موارد (۲۵٪ کل سقط‌ها) اختلالات کروموزومی وجود دارد. بقیه سقط‌های دارای رویان، یوپلوئید هستند؛ یعنی ترکیب کروموزومی طبیعی دارند. علل سقط یوپلوئید به‌درستی شناخته نشده است، اما دخالت انواع اختلالات طبی، وضعیت‌های محیطی و اختلالات تکاملی در این زمینه مطرح شده است (۴). تقریباً یک چهارم زنان در اوایل حاملگی دچار خونریزی واژینال قابل توجهی می‌شوند که ممکن است چند روز و یا چند هفته طول بکشد. به طور کلی حدود نیمی از این حاملگی‌ها سقط می‌شوند، اما در صورتی که فعالیت قلب جنین قابل اثبات باشد، این خطر به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد. تشخیص بالینی تهدید به سقط هنگامی مطرح می‌شود که ترشح خونی واژینال یا خونریزی از میان منفذ بسته سرویکس در نیمه اول حاملگی رخ دهد (۵). در مطالعات مختلف ارتباط خونریزی واژینال در اوایل بارداری (تهدید به سقط) با پیامدهای نامطلوب بارداری مانند: زایمان زودرس، پارگی زودرس پرده‌ها (PPROM)<sup>۱</sup>، وزن کم هنگام تولد (LBW)<sup>۲</sup>، تأخیر رشد داخل رحمی (IUGR)<sup>۳</sup>، نوزادان کوچک برای سن حاملگی (SGA)<sup>۴</sup>، دکولمان جفت، خارج کردن دستی جفت و افزایش فشارخون ناشی از بارداری (PIH)<sup>۵</sup> گزارش شده است (۶-۸). به‌دنبال وقوع سقط، خونریزی و عفونت (اندومتریت، سقط عفونی) نیز شایع است (۹، ۱۰)، بنابراین تهدید به سقط یک عامل خطر مهم برای پیامدهای نامطلوب مادری و پری‌ناتال است و باید در

مراقبت‌های دوران بارداری و مشاوره‌های پس از وقوع خونریزی مورد توجه قرار گیرد و بارداری‌هایی که به‌دنبال خونریزی واژینال در سه ماهه اول ادامه می‌یابد، باید به‌عنوان یک بارداری پرخطر طبقه‌بندی شوند. نامشخص بودن عواقب بارداری، عدم وجود روش‌های پیشگیرانه و مسائل روانی و احساسی ناشی از سقط می‌تواند مشکلات متعددی را در این‌گونه بیماران ایجاد کند.

بر اساس نتایج برخی مطالعات، درمان با پروژسترون می‌تواند منجر به کاهش موارد وقوع سقط جنین در زنان باردار تهدید به سقط گردد (۱۱، ۱۲). به‌تازگی مشخص شده است که ویتامین D نقش مهمی در تعدیل سیستم ایمنی بدن با تنظیم ترشح هورمون، تنظیم عملکرد سیستم ایمنی، تمایز سلولی و تکثیر سلولی دارد (۱۳). گیرنده‌های ویتامین D در سرتاسر دستگاه تناسلی در تخمدان، آندومتر و جفت یافت شده است (۱۴).

مطالعات انجام شده نتایج مختلفی را در هنگام بررسی نقش ویتامین D در فولیکولوژن و اووژنز و تأثیر آن بر لانه‌گزینی جنین در آندومتر نشان داده‌اند (۱۴). مطالعات محققان درباره نقش ویتامین D در تولید مثل حمایت شده نشان داده است که پیامدهای موفقیت‌آمیز با سطوح کافی ویتامین D مرتبط است. بر اساس نتایج برخی مطالعات انجام شده، ویتامین D به‌عنوان یک هورمون استروئید با فعالیت پروژسترون مانند تعریف شده است و در طول مراحل اولیه بارداری، در هماهنگی کامل با پروژسترون، بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژیکی را اعمال می‌کند (۱۵). یک اثر اساسی ویتامین D طی مراحل اولیه تکامل جنین، اثر ضدالتهابی آن می‌باشد. به‌نظر می‌رسد که  $1,25(OH)_2D_3$  دارای اثرات ضدالتهابی قوی در سطح مادری و جنینی و ارتقاء پاسخ‌دهی Th2 باشد (۱۶). برخی مطالعات افزایش تعداد سلول‌های کشنده طبیعی (NK)<sup>۶</sup> را در خون محیطی زنان مبتلا به تهدید به سقط گزارش کرده‌اند. بر اساس برخی مطالعات، ویتامین D سمیت سلولی سلول‌های کشنده طبیعی را کاهش می‌دهد (۱۷، ۱۸).

<sup>1</sup> Preterm Premature Rupture of Membranes

<sup>2</sup> Low birth weight

<sup>3</sup> Intrauterine growth restriction

<sup>4</sup> Small-for-Gestational-Age

<sup>5</sup> Pregnancy-Induced Hypertension

<sup>6</sup> natural killer cell

عنوان پژوهش توسط معاونت پژوهشی دانشگاه و تأیید آن در کمیته اخلاق با کد IR.SBMU.PHNM.1396.844 و کسب معرفی نامه از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و ارائه به معاونت آموزشی و ریاست بخش زنان و زایمان بیمارستان‌های آموزشی درمانی لقمان حکیم و مهدیه، نمونه‌گیری آغاز شد. معیارهای ورود به مطالعه در هر دو گروه شامل: ایرانی بودن، سن ۲۰-۴۰ سال، سن بارداری کمتر از ۲۰ هفته بر اساس سونوگرافی، حاملگی تک‌قلویی داخل رحمی و جنین دارای فعالیت قلبی، عدم ابتلاء به بیماری‌های خاص سیستمیک نظیر بیماری‌های مزمن کلیوی، کبدی، قلبی - عروقی، دیابت، فشارخون بالا، اختلال عملکرد تیروئید، اختلالات خودایمنی، ترومبوفیلی و صرع، عدم ابتلاء به سرخچه، توکسوپلازما، سیتومگالوویروس و ویروس تبخال، نداشتن ناهنجاری‌های رحمی، عدم مصرف سیگار قبل و یا حین بارداری، حاصل IVF نبودن بارداری فعلی، نداشتن سابقه تروما به شکم در بارداری فعلی، نداشتن سقط جنین و نداشتن نسبت خویشاوندی با همسر بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم تمایل مادر به ادامه همکاری، تشخیص هر نوع بیماری مادر در جریان مطالعه و مثبت بودن نتایج غربالگری اول یا دوم بود.

سن بارداری افراد شرکت‌کننده در هر دو گروه کمتر از ۲۰ هفته بر اساس اولین روز آخرین قاعدگی و یا سونوگرافی سه ماهه اول بود و در تمام موارد، بارداری تک‌قلویی داخل رحمی و فعالیت قلبی جنین توسط سونوگرافی تأیید شد. حجم نمونه در این مطالعه بر اساس مطالعه هاو و همکاران (۲۰۱۶) و میانگین سطح ویتامین D در گروه بارداری نرمال  $49/32 \pm 11/56$  میکروگرم در لیتر) و گروه سقط  $34/49 \pm 15/60$  میکروگرم در لیتر) با توان ۰/۹۵ و  $\alpha=0/05$ ، در هر گروه ۲۳ نفر محاسبه شد (۲۵). نمونه‌گیری غیراحتمالی به‌روش در دسترس از بین زنان بارداری که جهت مراقبت به درمانگاه مامایی یا اورژانس مامایی بیمارستان لقمان یا مهدیه مراجعه می‌کردند، انجام شد و برای این کار، پژوهشگر، روزهای متوالی در درمانگاه مامایی یا اورژانس مامایی بیمارستان حضور داشت و در گروه مورد

مسیر متابولیسم ویتامین D شامل چندین واکنش آنزیمی است. ویتامین D در کبد به شکل  $25(OH)D$  متابولیزه می‌شود که برای تعیین وضعیت ویتامین D بیمار استفاده می‌شود.  $25(OH)D$  در کلیه‌ها توسط  $25$ -هیدروکسی ویتامین D-1 آلفا هیدروکسیلاز (CYP27B1) به فرم فعال آن،  $1,25(OH)2D3$  متابولیزه می‌شود. اولین مدل مفروض برای اثر ویتامین D بر لانه‌گزینی این است که سیتوکین‌های تولید شده در سطح مادری - جنینی بروز CYP27B1 را تحریک می‌نمایند (۱۹، ۲۰). در نتیجه ویتامین D فعال اثر مهمی بر لانه‌گزینی داشته که این اثر ممکن است به اشکال مختلفی باشد. کمبود ویتامین D در دوران بارداری یک بیماری جهانی است. شیوع کمبود ویتامین D در بارداری ۸۴-۱۸٪ است که با توجه به کشور محل اقامت و آداب و رسوم لباس محلی، متفاوت گزارش شده است (۲۱). کمبود ویتامین D در ایران نیز شیوع بالایی دارد و شیوع آن در مطالعات مختلف و شهرهای مختلف ۸۶-۲۶٪ گزارش شده است (۲۲-۲۴). با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D و شیوع تهدید به سقط در بارداری و دخالت ویتامین D در تنظیم تکثیر سلولی و تنظیم سیستم ایمنی مادر جهت پذیرش جنین و تأثیر بر لانه‌گزینی، طبق برخی مطالعات انجام شده به‌نظر می‌رسد کمبود ویتامین D در تهدید به سقط مؤثر باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین و مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بیماران تهدید به سقط و زنان با حاملگی نرمال انجام شد.

## روش کار

این مطالعه مقطعی به‌صورت مورد شاهدهی از مهر تا پایان اسفند ماه سال ۱۳۹۷ بر روی ۴۶ نفر از زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های منتخب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران (بیمارستان‌های لقمان حکیم و مهدیه) انجام شد. مطالعه بر روی دو گروه از زنان باردار تهدید به سقط (زنان مبتلا به خونریزی واژینال قبل از هفته ۲۰ بارداری) (گروه مورد: ۲۳ نفر) و زنان با بارداری نرمال (گروه شاهد: ۲۳ نفر) با سن بارداری کمتر از ۲۰ هفته انجام شد. پس از تصویب

اعتبار آنها تأیید گردید. این فرم‌ها نیاز به تعیین پایایی نداشتند. در گروه شاهد نیز نمونه‌گیری از بین زنان با حاملگی نرمال قبل از هفته ۲۰ بارداری که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، با همان روش انجام شد. مادران در دو گروه بر اساس برخی متغیرهای جمعیت‌شناسی همچون محدوده سنی، سن بارداری و شاخص توده بدنی با یکدیگر همسان شدند؛ بدین‌صورت که بعد از وارد کردن تعدادی از زنان باردار در گروه مورد به‌روش همسان‌سازی گروهی، با توجه به ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آنها، نمونه‌های شاهد نیز انتخاب و وارد مطالعه شدند. در نهایت مقادیر  $25(OH)D$  سرمی بین دو گروه، مورد مقایسه کمی از نظر آماری قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) انجام شد. جهت بررسی تفاوت‌ها در دو گروه مورد و شاهد برای متغیرهای کمی از آزمون تی مستقل یا من‌ویتنی و برای متغیرهای کیفی از آزمون کای دو استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه با توجه به معیارهای ورود، ۴۶ زن باردار وارد مطالعه شدند که ۲۳ زن در گروه تهدید به سقط (مورد) و ۲۳ زن در گروه باردار سالم (شاهد) قرار گرفتند. بر اساس نتایج آزمون‌های آماری، دو گروه از نظر سن زنان، سن بارداری و شاخص توده بدنی قبل از بارداری تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ( $p > 0/05$ ). همچنین بین دو گروه از نظر تحصیلات زنان شرکت‌کننده و همسر، شغل زنان، میزان قرارگیری روزانه در نور آفتاب، نوع مسکن، سیگاری بودن همسر، تعداد حاملگی، تعداد زایمان و نوع زایمان تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0/05$ )، اما از نظر شغل همسر زنان شرکت‌کننده، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت ( $p < 0/05$ ) و شغل همسر اکثر واحدهای پژوهش در گروه مورد، آزاد (۶۰/۹٪) و در گروه شاهد، کارمند (۴۷/۸٪) بود (جدول ۱).

در صورت مراجعه مادر با علائم تهدید به سقط (جنین زنده و ترشح خونی واژینال یا خونریزی از میان منفذ بسته سرویکس) و تشخیص قطعی تهدید به سقط قبل از هفته ۲۰ بارداری توسط پزشک متخصص زنان و مطابقت با چک‌لیست معیارهای ورود به مطالعه، پس از بیان اهداف، ماهیت پژوهش و کسب رضایت آگاهانه، نمونه‌گیری توسط پژوهشگر انجام شد. نمونه‌گیری با سرنگ ۵ میلی‌لیتری از ورید آنته کوبیتال در وضعیت نشسته و در لوله آزمایش لخته انجام شده و با رعایت شرایط نگهداری در دمای ۸-۲ درجه سانتی‌گراد طی ۲-۱ ساعت به آزمایشگاه بیمارستان لقمان جهت تجزیه و تحلیل سطح سرمی ویتامین D ارسال شد. سپس نمونه‌های گرفته شده در آزمایشگاه وابسته به بیمارستان مذکور، در همان روز به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۸-۲ درجه سانتی‌گراد، سانتریفیوژ شده و سرم آنها جدا و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. نمونه‌های مذکور روزانه از نظر سطح سرمی  $25(OH)D$  به‌روش ELISA در همان آزمایشگاه توسط یک نوع کیت و به‌وسیله یک فرد و با استفاده از یک دستگاه مشخص مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تعیین سطح سرمی ویتامین D از کیت‌های پیشگامان ساخت ایران و دستگاه ELISA Reader ساخت کمپانی Awareness آمریکا در طول موج ۴۵۰ نانومتر استفاده شد. حساسیت این کیت ۱/۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد. وسایل آزمایشگاهی برای انجام آزمایشات از نظر اعتبار بررسی و دستگاه تعیین‌کننده سطح ویتامین D به‌صورت روزانه طبق دستورالعمل سازنده کالیبره شد. جمع‌آوری اطلاعات مربوط به متغیرهای مامایی و جمعیت‌شناسی به‌روش پرسشگری از مادر در زمان نمونه‌گیری انجام و در فرم‌های مربوطه درج گردید. برای تعیین اعتبار پرسشنامه‌ها و چک‌لیست‌ها از روش اعتبار محتوی استفاده شد؛ بدین‌ترتیب که این فرم‌ها پس از مطالعه کتب و مقالات متعدد و شناخت متغیرهای مداخله‌گر با نظر تیم پژوهش مورد بررسی و قضاوت قرار گرفت و بعد از لحاظ کردن اصلاحات و تأیید اساتید راهنما و مشاور،

جدول ۱- متغیرهای جمعیت‌شناختی و مامایی در دو گروه تهدید به سقط و باردار سالم

متغیر	گروه تهدید به سقط	گروه باردار نرمال	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۲۸/۶±۴/۵	۲۹/۳±۵/۵	*p=۰/۶۶۴
تحصیلات زنان	راهنمایی	۲ (۸/۷)	
	متوسطه	۱۱ (۴۷/۸)	***p=۰/۴۰۰
	دانشگاهی	۶ (۲۴/۱)	
تحصیلات همسر	ابتدایی	۱ (۴/۳)	
	راهنمایی	۲ (۸/۷)	
	متوسطه	۱۲ (۵۲/۲)	***p=۰/۳۷۱
	دانشگاهی	۸ (۳۴/۸)	
شغل زنان	خانه‌دار	۲۱ (۹۱/۳)	***p=۰/۵۱۳
شغل همسر	کارمند	۳ (۱۳/۰)	
	آزاد	۱۴ (۶۰/۹)	***p=۰/۰۳۴
میزان قرارگیری روزانه در نور آفتاب (دقیقه)	کمتر از ۵	۱۱ (۴۷/۸)	
	۵-۱۵	۸ (۳۴/۸)	
	۱۵-۳۰	۳ (۱۳/۰)	***p=۰/۹۲۹
	بیشتر از ۳۰	۱ (۴/۳)	
شاخص توده بدنی قبل از بارداری	۲۴/۹±۴/۳	۲۴/۸±۳/۸	*p=۰/۹۰۶
تعداد حاملگی	۱/۶±۰/۷	۱/۵±۰/۵	**p=۰/۸۴۴
تعداد زایمان	۰/۶±۰/۷	۰/۵±۰/۵	**p=۰/۸۴۴
سن بارداری بر اساس سونوگرافی سه ماهه اول (هفته)	۱۰/۵±۳/۳	۱۰/۸±۳/۴	**p=۰/۶۷۴

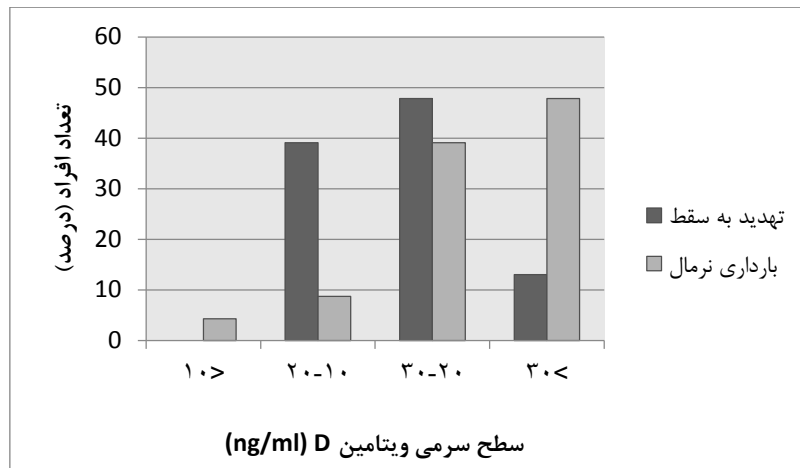
\*آزمون تی مستقل، \*\*آزمون من‌ویتنی، \*\*\*آزمون کای دو، متغیرهای کمی بر اساس انحراف معیار± میانگین و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

گروه مورد به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (p=۰/۰۰۸). بر اساس نتایج این مطالعه از ۲۳ زن مبتلا به تهدید به سقط (گروه کنترل)، ۲۰ نفر (۸۶/۹٪) و از ۲۳ زن باردار سالم (گروه شاهد)، ۱۲ نفر (۵۲/۱٪) دچار کمبود ویتامین D (کمتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) بودند (جدول ۲).

میانگین غلظت ۲۵(OH)D در گروه مورد ۲۲/۴۹±۹/۲۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر (دامنه ۴۵/۱۰-۱۰/۶۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و در گروه شاهد ۱۰/۰۳±۳۰/۳۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر (دامنه ۵۶/۷۰-۷/۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) بود که اختلاف آماری معناداری بین دو گروه مشاهده شد و میانگین سطح سرمی ویتامین D در

جدول ۳- توزیع فراوانی سطح ویتامین D در دو گروه تهدید به سقط و نرمال

گروه	تهدید به سقط	گروه باردار سالم	میزان ویتامین D
کمتر از ۱۰ (کمبود شدید)	۰	۱ (۴/۳)	
۱۰-۲۰ (کمبود متوسط)	۹ (۳۹/۱)	۲ (۸/۷)	
۲۰-۳۰ (سطح ناکافی)	۱۱ (۴۷/۸)	۹ (۳۹/۱)	
بالاتر از ۳۰ (نرمال)	۳ (۱۳/۰)	۱۱ (۴۷/۸)	
محدوده غلظت ویتامین D (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۱۰/۴۵-۶۰/۱۰	۷/۵۶-۲۰/۷۰	
انحراف معیار± میانگین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۲۲/۴۹±۹/۲۲	۳۰/۳۶±۱۰/۰۳	



نمودار ۱- نمودار سطح سرمی ویتامین D در بیماران تهدید به سقط و زنان با حاملگی نرمال

### بحث

در مطالعه حاضر که با هدف تعیین و مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بیماران تهدید به سقط و زنان با حاملگی نرمال انجام شد، میانگین غلظت  $25(OH)D$  در گروه تهدید به سقط (مورد)  $22/49 \pm 9/22$  نانوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه بارداری نرمال (شاهد)  $30/36 \pm 10/03$  نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که بر اساس آزمون تی مستقل، میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ( $p=0/008$ ).

نتایج مطالعات محققان درباره نقش ویتامین D در تولید مثل حمایت شده، نشان داده که پیامدهای موفقیت‌آمیز با سطوح کافی ویتامین D مرتبط است (۱۴). اکثر توصیه‌های اخیر درباره ارتباط بین ویتامین D و لانه‌گزینی از مطالعاتی نشأت گرفته است که نشان داده‌اند زنان با میزان ویتامین D بالاتر در هنگام انتقال جنین و IVF، بارداری موفق‌تری داشته‌اند (۲۶).

بر اساس مطالعه ایرانی و همکاران (۲۰۱۷)، کمبود ویتامین D در شکست درمان IVF نقش دارد و به‌نظر می‌رسد کمبود ویتامین D با تأثیر بر آندومتر، منجر به کاهش میزان بارداری می‌شود (۲۷). در مطالعه مروری موناسترا و همکاران (۲۰۱۸)، ویتامین D به‌عنوان یک هورمون استروئید با فعالیت پروژسترون مانند تعریف شده است. کلسیتریول در آماده شدن آندومتر جهت پذیرش بارداری مشارکت می‌کند. علاوه بر این، از فرآیند لانه‌گزینی و دوره حاملگی از طریق راه‌های

مختلف اما مشابه به زمانی که از پروژسترون استفاده می‌شود، حمایت می‌کند (۱۵). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مصرف داروی فعال  $1,25(OH)2D3$  باعث بهبود دسیدوالیزه شدن آندومتر و  $1,25(OH)2D3$  باعث تولید استرادیول، پروژسترون و کوریوگونا‌دوتروپین انسان در تروفوبلاست انسانی می‌شود (۲۸-۳۰).

تاکنون مطالعات مختلفی با هدف بررسی ارتباط بین کمبود ویتامین D در بارداری و سقط انجام شده است و نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. در مطالعه هاو و همکاران (۲۰۱۶) در چین، مقدار ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و ۲۵-هیدروکسی ویتامین D-1 آلفا هیدروکسیلاز (CYP27B1) در زنان باردار ۹-۷ هفته مورد بررسی قرار گرفت. زنان باردار طبیعی، مقدار ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و CYP27B1 بالاتری نسبت به زنان سقط کرده (PL)<sup>۱</sup> داشتند و ارتباط قوی بین سطح پایین ویتامین D و PL وجود داشت که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۵). در متآنالیز زنک و همکاران (۲۰۱۷)، پنج مطالعه شامل ۱۰۶۳۰ زن باردار مورد بررسی قرار گرفتند. بین سطح پایین  $25(OH)D$  و افزایش خطر ابتلاء به از دست دادن خودبه‌خود حاملگی (SPL)<sup>۲</sup> ارتباط معنی‌داری وجود نداشت، اما سطح  $25(OH)D$  بسیار پایین (کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) به‌طور قابل توجهی با افزایش خطر ابتلاء به SPL در سه ماهه اول همراه بود. این متآنالیز نشان

<sup>1</sup> pregnancy loss

<sup>2</sup> Spontaneous pregnancy loss

ناهنجاری‌های رحمی) باشد. در مطالعه مورد شهادی اسکندر و همکاران (۲۰۱۳) در استرالیا، میزان D(OH) ۲۵ سرمی ۵۱۰۹ زن با حاملگی تک‌قلو در غربالگری سه ماهه اول (۱۴-۱۱ هفته بارداری) اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در سه ماهه اول بارداری با پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله سقط خودبه‌خود همراه نبود (۳۶). یکی از دلایل تفاوت در دو مطالعه می‌تواند مربوط به سن بارداری زنان شرکت‌کننده باشد. در مطالعه اسکندر و همکاران سن بارداری ۱۴-۱۱ هفته بررسی شد، درحالی‌که در مطالعه حاضر بارداری با سن ۲۰-۶ هفته همراه با جنین زنده داخل رحمی مورد بررسی قرار گرفت.

برخی مطالعات نیز درباره وضعیت ویتامین D و گیرنده‌های آن و ارتباط آن با سقط مکرر (RPL)<sup>۱</sup> انجام شده‌اند. چندین مکانیزم پاتوژن مرتبط با RPL مطرح شده‌اند. به‌نظر می‌رسد که پاسخ‌های خودایمنی بدن و ایمنی سلولی با RPL مرتبط است. برخی مطالعات کاهش سطح سلول‌های T تنظیم‌کننده (Treg) که به تحمل ایمنی در دوران بارداری منجر می‌شود و افزایش میزان سلول‌های Th17 که در واکنش‌های التهابی مشارکت می‌کنند را در خون زنان مبتلا به RPL مطرح کرده‌اند (۳۷). از طرفی نشان داده شده است که ویتامین D، محیط مطلوب‌تری را برای بارداری از طریق مکانیزم‌های مختلف از قبیل افزایش سلول‌های Th2 و تنظیم تمایز سلول‌های ایمنی و ترشح سیتوکین ایجاد می‌کند (۳۸). بهبود وضعیت ایمنی بعد از استفاده از ویتامین D گزارش شده است. به‌نظر می‌رسد در ویلوزیته‌های جفت و بافت دسیدوای زنان مبتلا به RPL، کاهش بیان گیرنده‌های ویتامین D (VDR)<sup>۲</sup> و احتمالاً کاهش بیان CYP27B1 وجود داشته باشد (۳۹). همچنین سطوح VDR سرمی در این زنان به‌طور معنی‌داری پایین‌تر است و در نتیجه کاهش بیان VDR در سه ماهه اول بارداری ممکن است با RPL همراه باشد (۴۰). بر

داد که کمبود ویتامین D شدید (سطح سرمی کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) می‌تواند یک عامل خطر قابل تغییر در SPL اولیه باشد (۳۱).

در مطالعه کوهورت آینده‌نگر آندرسن و همکاران (۲۰۱۵) و بررسی ۱۶۸۳ زن باردار اهداءکننده خون قبل از هفته ۲۲ بارداری، خطر تعدیل شده سقط جنین سه ماهه اول با بالاتر بودن غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، پایین‌تر بود. غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۵۰ نانومول در لیتر با افزایش بیش از دو برابر خطر برای سقط جنین همراه بود، اما غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با افزایش خطر سقط جنین در سه ماهه دوم همراه نبود. گروه سقط جنین با بقیه جمعیت مورد مطالعه از نظر سن بارداری، سن مادر، شاخص توده بدنی قبل از بارداری یا پاریتی تفاوتی نداشتند (۳۲). در مطالعه حاضر نیز همسان‌سازی گروهی از نظر این موارد انجام شد.

بر اساس مطالعه کوهورت آینده‌نگر باربرینگ و همکاران (۲۰۱۸)، غلظت D(OH) ۲۵ سه ماهه اول ارتباط معکوسی با از دست دادن بارداری دارد و ۱ نانومول در لیتر افزایش غلظت D(OH) ۲۵ با ۱٪ کاهش احتمال از دست دادن بارداری همراه است (۳۳). در مطالعه کوهورت آینده‌نگر مونفورد و همکاران (۲۰۱۸)، D(OH) ۲۵ سرم در دو مرحله (قبل از بارداری و هفته هشتم بارداری) اندازه‌گیری شد. ۱۱۹۱ نفر در مطالعه شرکت کردند و سطح کافی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (بیشتر یا مساوی ۷۵ نانومول بر لیتر) قبل از بارداری، با کاهش خطر از دست دادن بارداری همراه بود (۳۴). در مطالعه کوهورت گذشته‌نگر فلود نیکلاس و همکاران (۲۰۱۵)، پلاسما از ۳۱۰ زن نولی‌پار در سه ماهه اول بارداری با جنین تک‌قلو و بدون مشکلات پزشکی قابل توجه جمع‌آوری شد و بعد از سنجش سطح ویتامین D و پیگیری‌های انجام شده، ارتباطی بین کمبود ویتامین D و نتایج نامطلوب حاملگی از جمله سقط خودبه‌خود وجود نداشت (۳۵). کسب نتایج متفاوت در این دو مطالعه می‌تواند به‌دلیل تفاوت در معیارهای ورود و در نظر نگرفتن تأثیر برخی عوامل مؤثر در سقط خودبه‌خودی (سابقه سقط سه ماهه اول، تروما،

<sup>1</sup> recurrent pregnancy loss

<sup>2</sup> Vitamin D Receptor



### نتیجه‌گیری

سطح سرمی  $25(OH)D$  در زنان باردار تهدید به سقط پایین‌تر از زنان با بارداری نرمال است و سطح سرمی پایین ویتامین D می‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر برای تهدید به سقط محسوب شود. اگرچه بر اساس محدودیت‌های این مطالعه (تعداد محدود بیماران)، نیاز است مطالعات اپیدمیولوژیک بزرگ‌تری در این زمینه انجام شود تا نتایج با قوت بیشتری حاصل شود.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد مامایی با کد اخلاق IR.SBMU.PHNM.1396.844 می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، اساتید محترم گروه مامایی، پرسنل محترم بیمارستان لقمان حکیم و مهدیه و همکاری تمام زنان باردار مشارکت‌کننده در این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

اساس مشاهدات این مطالعه و مطالعات مشابهی که ارتباط بین کمبود ویتامین D و تهدید به سقط و سقط را نشان می‌دهند، بررسی از نظر وضعیت ویتامین D در مشاوره‌های پره‌ناتال و در دوران بارداری و تجویز مکمل ویتامین D در صورت تشخیص کمبود ویتامین D، ممکن است باعث بهبود سرانجام بارداری شود.

در مطالعه حاضر تأثیر ویتامین D بر یک پیامد نامطلوب بارداری بررسی شد و تعداد زیادی از عوامل مداخله‌گر در تهدید به سقط و سقط از طریق اعمال معیارهای ورود حذف و تأثیر آنها تحت کنترل قرار گرفت که از نقاط قوت این مطالعه محسوب می‌شود.

از محدودیت‌های این مطالعه این بود که برای تعیین سابقه ابتلاء به بیماری‌ها، به گفته‌های واحدهای پژوهش استناد شد که می‌تواند باعث در نظر نگرفتن درست وضعیت طبی مؤثر در تهدید به سقط شود. انجام مطالعات کوهورت آینده‌نگر و همچنین مطالعات مداخله‌ای با مکمل ویتامین D جهت تعیین اثربخشی آن در تهدید به سقط و سقط خودبه‌خود و سرانجام بارداری پیشنهاد می‌شود.

### منابع

1. Lok IH, Neugebauer R. Psychological morbidity following miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21(2):229-47.
2. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319(4):189-94.
3. Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018; 32(1):19-29.
4. Bloom SL, Corton MM, Spong CY, Dashe JS, Leveno KJ. *Williams Obstetrics 24/E*: McGraw-Hill Education; 2014.
5. Mouri M, Rupp TJ. Threatened Abortion. *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing; 2019.
6. Maiti GD, Ibgnaït P, Pillai AK, Shukla V. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Journal of Marine Medical Society* 2013; 15(2):98-102.
7. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2010; 117(3):245-57.
8. Amro B, Almahdi S. Outcome of pregnancy among women with threatened miscarriage in Latifa Hospital-Dubai. *Hamdan Medical Journal* 2019; 12(2):72-79.
9. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005; 353(8):761-9.
10. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update* 2016; 22(1):116-33.
11. Lee HJ, Park TC, Kim JH, Norwitz E, Lee B. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int* 2017;2017:3616875.
12. Yassaee F, Shekarriz-Foumani R, Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial. *J Reprod Infertil* 2014;15(3):147-51.
13. Brannon PM. Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth. *Proc Nutr Soc* 2012; 71(2):205-12.



14. Frasiak JM, Lara EE, Pellicer A. Vitamin D in human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29(4):189-194.
15. Monasta G, De Grazia S, De Luca L, Vittorio S, Unfer V. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(8):2502-2512.
16. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167(9):4974-80.
17. Shobeiri SS, Abediankenari S, Rahmani Z, Hossein Nataj H, Azadeh H. Evaluation of NK cell level and HLA-G1 expression in peripheral blood in threatened-abortion. *Tehran University Medical Journal* 2015; 73(2):93-100.
18. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2013; 29(2):208-19.
19. Nandi A, Sinha N, Ong E, Sonmez H, Poretsky L. Is there a role for vitamin D in human reproduction? *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 25(1):15-28.
20. Vigano P, Mangioni S, Pompei F, Chioldo I. Maternal-conceptus cross talk--a review. *Placenta* 2003; 24:S56-61.
21. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child* 2007; 92(9):737-40.
22. Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, Mousavinasab N. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health* 2009; 18(6):835-9.
23. Rostami M, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Hosein Panah F, Alavi Majd H. Prevalence of Vitamin D deficiency and related factors Among Pregnant Women referred to Masjed Soleimam health centers in 2014. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(164):1-10.
24. Badfar G, Shohani M, Mansouri A, Soleymani A, Azami M. Vitamin D status in Iranian pregnant women and newborns: a systematic review and meta-analysis study. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2017; 12(5):379-389.
25. Hou W, Yan XT, Bai CM, Zhang XW, Hui LY, Yu XW. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(9):1004-8.
26. Ozkan S, Jindal S, Greenesid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94(4):1314-9.
27. Irani M, Mirzaei Kh, Maleki N, Entezari E. The Role of Vitamin D in Male and Female Reproductive Health: A Review Study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20(3):98-109.
28. Halhali A, Acker G, Garabedian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. *J Reprod Fertil* 1991; 91(1):59-64.
29. Barrera D, Avila E, Hernandez G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5):529-32.
30. Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhali A, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol* 2008; 6:3.
31. Zhang H, Huang Z, Xiao L, Jiang X, Chen D, Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 138(3):242-249.
32. Andersen LB, Jørgensen JS, Jensen TK, Dalgård C, Barington T, Nielsen J, et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr* 2015; 102(3):633-8.
33. Bärebring L, Bullarbo M, Glantz A, Hulthén L, Ellis J, Jagner Å, et al. Trajectory of vitamin D status during pregnancy in relation to neonatal birth size and fetal survival: a prospective cohort study. *BMC pregnancy and childbirth* 2018; 18(1):51.
34. Mumford SL, Garbose RA, Kim K, Kissell K, Kuhr DL, Omosigho UR, et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(9):725-732.
35. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL. Vitamin D Deficiency in Early Pregnancy. *PLoS One* 2015; 10(4):e0123763.
36. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr* 2013; 99(2):287-95.
37. Lee SK, Kim JY, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Th17 and Regulatory T cells in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67(4):311-8.
38. Sharif K, Sharif Y, Watad A, Yavne Y, Lichtbroun B, Bragazzi NL, et al. Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: More than an association. *Am J Reprod Immunol* 2018; 80(3):e12991.
39. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J of Reprod Immunol* 2018; 80(5):e13022.
40. Yan X, Wang L, Yan C, Zhang X, Hui L, Sheng Q, et al. Decreased expression of the vitamin D receptor in women with recurrent pregnancy loss. *Arch Biochem Biophys* 2016; 606:128-33.