

بررسی ارتباط ویتامین D با سقط جنین: یک مرور سیستماتیک و متآنالیز

رعنا دوستی^۱، دکتر لیلا جهانگیری^۲، دکتر مژگان میرغفوروند^{۳*}

۱. دانشجوی دکترای مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۲. استادیار گروه آموزش بهداشت و ارتقای سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۳. استاد گروه بهداشت باروری، مرکز تعیین‌کننده‌های اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۰۹

خلاصه

مقدمه: سقط خودبه‌خودی، یکی از عوارض شایع بارداری است که علل اصلی آن ناشناخته مانده است؛ از آنجایی که ممکن است کمبود ویتامین D یکی از علل آن باشد، مطالعه مرور سیستماتیک حاضر با هدف بررسی ارتباط ویتامین D با سقط جنین انجام شد.

روش کار: در این مرور سیستماتیک و متآنالیز، جستجوی متون منتشر شده در بازه زمانی ابتدای سال ۱۹۹۰ تا انتهای سال ۲۰۱۹ در پایگاه داده‌های Web of Science، Scopus، Cochrane Library، Embase، Pubmed، IranMedex، Magiran، SID، Science 25- Pregnancy loss، D، ویتامین D، Fetal loss، Miscarriage، Abortion و کلیدواژه‌های 25-hydroxyvitamin، Dihydroxyvitamin d3، STATA، کیفیت مقالات با چک‌لیست اوتاوا مورد ارزیابی قرار گرفت و از نرم‌افزار STATA برای انجام متآنالیز استفاده شد.

یافته‌ها: از ۳۱۱ مقاله یافت شده در مرحله اول، در نهایت ۵ مقاله (۵۲۰۳ نفر) واجد معیارهای مطالعه بودند. از نظر کیفیت متدولوژی، تمامی مقالات وارد شده در سطح متوسط قرار داشتند. یافته‌های مطالعات وارد شده به متآنالیز نشان داد که بین سطوح پایین ویتامین D و سقط جنین ارتباط وجود دارد (اندازه اثر: ۰/۰۲، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۶ تا -۰/۰۲).

نتیجه‌گیری: نتایج متآنالیز بیانگر ارتباط سطح سرمی ویتامین D با سقط جنین بود؛ بنابراین این گونه می‌توان نتیجه گرفت که سطوح پایین ویتامین D به‌عنوان یک عامل خطر برای تهدید به سقط جنین محسوب می‌شود.

کلمات کلیدی: بارداری، سقط جنین، ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مژگان میرغفوروند؛ مرکز تعیین‌کننده‌های اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱-۳۴۷۹۶۷۷۰، پست الکترونیک: mirghafourvand@gmail.com

مقدمه

به از دست رفتن و ختم حاملگی بنا به هر دلیلی قبل از هفته بیست بارداری سقط جنین گفته می‌شود (۱)؛ سقط خودبه‌خودی شایع‌ترین عارضه حاملگی است (۲). سقط رویدادی به شدت آسیب‌زا است که می‌تواند پیامدهای روانی وسیعی را برای زوجین به همراه داشته باشد (۳). شیوع سقط خودبخودی در حدود ۳۰-۴۰٪ از بارداری‌ها گزارش شده است (۴). حدود نیمی از سقطها دارای رویان هستند که معمولاً در آنها اختلال تکامل زیگوت، رویان، جنین و گاهی اوقات جفت مشاهده می‌شود. در میان سقطهای دارای رویان، تقریباً در نیمی از موارد (۲۰٪ از 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 از دلایل آن می‌توان به بیماری‌های عفونی مادر، داروهای با رده فارماکولوژی با خطر بالا، فاکتورهای محیطی (مصرف سیگار و الکل، داروهای ضدبارداری و سموم محیطی همچون سرب و آرسنیک) و اختلالات تکاملی اشاره نمود (۵).

حدود ۲۵٪ زنان در اوایل بارداری دچار خونریزی واژینال قابل توجهی می‌شوند که ممکن است چند روز و یا چند هفته طول بکشد (۶). به‌طور کلی نیمی از این حاملگی‌ها سقط می‌شوند، اما در صورتی که فعالیت قلب جنین قابل اثبات باشد، این خطر به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد (۷، ۸). تشخیص بالینی سقط هنگامی مطرح می‌شود که ترشح خونی واژینال یا لکه‌بینی در نیمه اول حاملگی رخ دهد (۹).

به دنبال وقوع سقط، خونریزی و عفونت نیز شایع است (۱۰). بنابراین تهدید به سقط یک عامل خطر 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 (۹، ۱۱). نامشخص بودن عواقب بارداری، عدم وجود روش‌های پیشگیرانه و مسائل روانی و احساسی

ناشی از سقط می‌تواند مشکلات متعددی را در این‌گونه بیماران ایجاد نماید (۱۲).

بر اساس نتایج مطالعات، درمان با پروژسترون می‌تواند موجب کاهش موارد سقط جنین در زنان باردار تهدید به سقط گردد (۱۳، ۱۴). به تازگی مشخص شده است که ویتامین D نقش مهمی در تعدیل سیستم ایمنی بدن با تنظیم ترشح هورمون، تنظیم عملکرد سیستم ایمنی، تمایز و تکثیر سلولی دارد (۱۷-۱۵). گیرنده‌های ویتامین D در سرتاسر دستگاه تناسلی از جمله تخمدان، آندومتر و جفت وجود دارند؛ مطالعات انجام شده حاکی از آن است که نقش ویتامین D در فولیکولوژن و اووژنز و تأثیر آن بر لانه‌گزینی جنین تأیید شده است (۱۸، ۱۹)؛ همچنین مطالعات محققان این موضوع را تأیید کرده است که پیامدهای موفقیت‌آمیز تولیدمثل با سطوح کافی ویتامین D مرتبط است. بر اساس این مطالعات، ویتامین D به عنوان 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 می‌نماید. اساسی‌ترین اثر ویتامین D طی مراحل اولیه تکامل جنین، اثرات ضدالتهایی آن است (۲۰، ۲۱).

به نظر می‌رسد ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D3 دارای اثرات ضدالتهایی قوی در سطح مادری و جنینی و ارتقای Th2 باشد (۲۲). برخی مطالعات افزایش تعداد سلول‌های کشنده طبیعی را در خون محیطی زنان مبتلا به تهدید به سقط گزارش کرده‌اند؛ از طرفی دیگر مشخص شده است که ویتامین D سمیت سلولی سلول‌های کشنده طبیعی را کاهش می‌دهد (۲۳، ۲۴). در نتیجه این ویتامین اثر مهم و حیاتی در لانه‌گزینی دارد که این اثر ممکن است به اشکال مختلفی باشد.

از آنجایی که سقط خودبخودی در حدود یک سوم از بارداری‌ها اتفاق می‌افتد (۲۵، ۲۶) و همچنین شیوع بالای کمبود ویتامین D در دوران بارداری (۸۴-۱۸٪ می‌باشد) که منجر به افزایش شیوع تهدید به سقط در بارداری می‌شود (۲۷، ۲۸)، مطالعه مروری حاضر با هدف

که منجر به تصمیم‌گیری نهایی راجع به آن مقاله می‌شد، بررسی شد. پس از یافتن مقالات با متن کامل، منابع آنها نیز جهت به‌دست آوردن تمامی مقالات مرتبط نیز مورد بررسی قرار گرفتند و سپس مقالات به‌دست آمده مورد بررسی نهایی قرار گرفتند و وارد مطالعه شدند.

بررسی کیفیت مقالات

بررسی کیفیت روش‌شناسی به کمک چک‌لیست اوتاوا صورت گرفت؛ در این راستا نحوه تقسیم‌بندی هر مقاله به‌صورت زیر بود: کیفیت بالا با کسب ۱۲ ستاره (بیشتر از ۷۵٪)، کیفیت متوسط با کسب ۹-۱۱ ستاره (۷۵-۵۰٪) و کیفیت پایین با کسب کمتر از ۸ ستاره (کمتر از ۵۰٪).

متغیرهای استخراج شده از هر مقاله شامل نام نویسنده، سال چاپ مطالعه، کشور انجام مطالعه، تعداد شرکت‌کنندگان در مطالعه، نوع مطالعه، زمان اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D، معیارهای ورود و خروج، ابزارهای مورد استفاده در مطالعه، روش‌های آماری مورد استفاده و نتیجه نهایی مطالعه بودند (جدول ۱). مطالعات با کیفیت متوسط و بالا وارد این مطالعه شدند.

برای ورود و آنالیز آماری داده‌ها از نرم‌افزار STATA (نسخه ۱۴/۱) استفاده شد. شاخص مورد بررسی، ارتباط سطوح ویتامین D با سقط جنین بود. برای ترکیب کردن نتایج مطالعات مختلف از فراوانی و درصد و همچنین شاخص تفاضل میانگین استاندارد شده در هر مطالعه استفاده شد. جهت بررسی همگنی بین مطالعات از شاخص I^2 استفاده شد و در صورت مشاهده ناهمگنی در مطالعات، از مدل اثرات تصادفی جهت ترکیب مطالعات و انجام متاآنالیز استفاده شد. شاخص I^2 کمتر از ۲۵٪ به‌عنوان ناهمگنی کم، شاخص I^2 بین ۲۵-۷۵٪ به‌صورت ناهمگنی متوسط و شاخص I^2 بیشتر از ۷۵٪ به‌عنوان ناهمگنی زیاد در نظر گرفته شد. در نهایت میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جستجوی اولیه تعداد ۳۱۱ مطالعه یافت شد که با بررسی آنان در مراحل مختلف که شامل بررسی متون و چکیده، بررسی پیامدها، بررسی نتایج گزارش شده و

بررسی سیستماتیک ارتباط کمبود ویتامین D با وقوع سقط جنین انجام شد.

روش کار

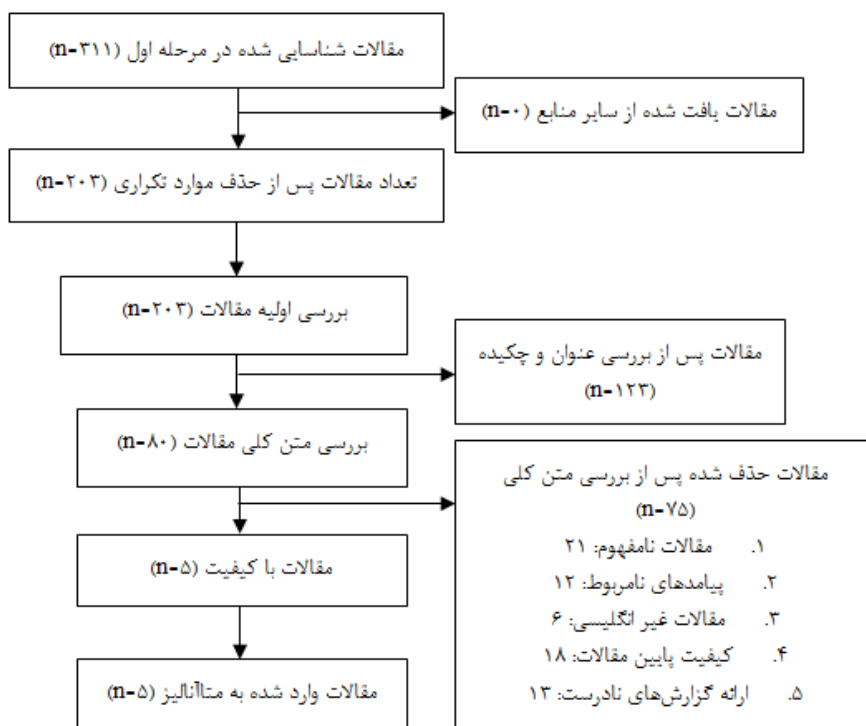
استراتژی جستجو

در این مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز جهت یافتن مقالات مرتبط پایگاه داده‌های Embase، Pubmed، Web of Science، Cochrane Library، Scopus، SID، Magiran، IranMedex با رعایت معیارهای ورود و خروج با استفاده از کلیدواژه‌های Mesh شامل: ویتامین D، Pregnancy loss، 25-hydroxyvitamin، Dihydroxyvitamin d3 و Abortion و کلیدواژه‌های فارسی معادل آنها مورد جستجو قرار گرفتند.

معیارهای ورود مطالعات در این مرور سیستماتیک شامل: مطالعات چاپ شده تا انتهای سال ۲۰۱۹، مطالعاتی که جمعیت هدف آنان زنان باردار بالای ۱۸ سال بودند و مطالعاتی که در آنها سطح سرمی ویتامین D در بارداری‌های با سقط بررسی شده بودند و معیارهای خروج نیز شامل: مقالات بدون متن کامل، مقالات غیرانگلیسی زبان، عدم ارائه گزارش مفید و یا ارائه نتایج به شیوه نادرست، مقالات با کیفیت پایین و عدم ارتباط موضوعی با موضوع مرور سیستماتیک بودند. جستجوی مقالات در بازه زمانی ابتدای سال ۱۹۹۰ تا انتهای سال ۲۰۱۹ بین مطالعات چاپ شده کتبی و آنلاین به زبان انگلیسی و فارسی بود.

در ابتدا کلیدواژه‌ها به هر یک از محققین داده شد و مقالات توسط دو محقق به‌صورت مستقل از یکدیگر جستجو شدند و در اختیار دو هیأت علمی ماهر در زمینه متاآنالیز داده شد. این دو هیأت علمی عنوان، کلیدواژه‌ها و چکیده مقالات را بررسی نمودند و مقالاتی که با موضوع اصلی مرور سیستماتیک همراستا بودند، انتخاب شدند. حداقل ضریب کاپا برای دو محقق در انتخاب مقالات ۷۰٪ تعیین شد و برای مقالاتی که توسط یکی از دو محقق انتخاب نشده بودند نیز استراتژی "بررسی مقالات در یک زمان توسط هر دو محقق" انجام شد، به این معنی که مقاله با حضور هر دو محقق در یک مکان واحد و با بحث دو نفره

بررسی نتیجه‌گیری کلی بودند، در نهایت ۵ مطالعه وارد این متاآنالیز شدند. روند ورود مطالعات به متاآنالیز در شکل ۱ آورده شده است.



شکل ۱- دیاگرام انتخاب مطالعات

بودند که مقاله مومفورد و همکاران (۲۰۱۸) کمترین نمره (نمره ۹) را در میان مقالات اخذ کرده بود و بقیه ۴ مقاله که شامل مقالات باریبرینگ و همکاران (۲۰۱۸)، هو و همکاران (۲۰۱۶)، آندرسون و همکاران (۲۰۱۵) و فلود نیکولاس و همکاران (۲۰۱۵) بودند، توانستند نمره ۱۰ را اخذ نمایند. ارزیابی کیفی متدولوژی مقالات در جدول ۱ آورده شده است (۲۹-۳۳).

در بررسی نتایج پژوهش مشخص شد که ۴ مقاله (باریبرینگ و همکاران (۲۰۱۸) (۳۰)، فلود نیکولاس و همکاران (۲۰۱۵) (۳۳)، آندرسون و همکاران (۲۰۱۵) (۳۲) و مومفورد و همکاران (۲۰۱۸) (۲۹)) از نوع مقالات کوهورت بودند و تنها یک مطالعه (هو و همکاران (۲۰۱۶) (۳۱)) از نوع مقطعی بود. همچنین تعداد کل افراد مورد مطالعه برابر با ۵۲۰۳ نفر بودند. در بررسی کیفیت مقالات، هر ۵ مقاله در سطح متوسط

جدول ۱- مشخصات مطالعات وارد شده به متاآنالیز

نویسنده اول (سال)	نوع مطالعه	تعداد شرکت کنندگان معیارهای ورود و خروج	زمان بررسی نتایج	ابزار اندازه گیری	خلاصه نتایج	پیامد نهایی	نتیجه آماری
باربیرینگ (۲۰۱۸) (۳۰)	کوهورت آینده نگر	تعداد: ۲۰۴۶ معیارهای ورود و خروج	در سه ماهه اول و ختم بارداری نتایج بررسی شدند.	مشخصات فردی اجتماعی، اندازه گیری سطح سرمی ویتامین D از طریق نمونه های خون وریدی	در سه ماهه اول ارتباطی بین سطوح ویتامین D و سقط وجود نداشت، در حالی که در سه ماهه سوم مقادیر کمتر از ۱۰۰ نانومول در لیتر از ویتامین D منجر به سقط جنین شد.	کمبود ویتامین D منجر به سقط جنین شده است.	نسبت شانس: ۰/۹۹؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵ تا ۱/۰۰.
هو (۲۰۱۶) (۳۱)	مقطعی	تعداد کل: ۱۲۰ معیارهای ورود: سن بارداری بین ۷ تا ۹ هفتگی، حاملگی تکقلویی معیار خروج: سابقه سقط قبلی	بررسی اولیه در هفته های ۱۶ تا ۲۰ بارداری دوره پیگیری: تا زمان سقط	مشخصات فردی اجتماعی، اندازه گیری سطح سرمی ویتامین D از طریق نمونه های خون وریدی	سقوط ویتامین D در زنان با سقط کمتر از زنان با بارداری طبیعی بود؛ به طوری که در زنان با بارداری طبیعی سطوح ویتامین D حدود ۵۰ نانوگرم و در افراد با سقط کمتر از ۳۰ نانوگرم بود.	کمبود ویتامین D منجر به سقط جنین شده است.	نسبت شانس ۱/۰۰ تا ۰/۹۸؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵ تا ۱/۰۰.
مومفورد (۲۰۱۸) (۲۹)	کوهورت آینده نگر	تعداد کل: ۱۱۹ معیارهای ورود: قابلیت اندازه گیری ویتامین D در جین بارداری معیارهای خروج: تاریخچه درمان ناباروری بیماری التهابی لگن آندومتریوز سندرم تخمدان پلی-کیستیک ناهنجاری رحم.	تا ختم بارداری پیگیری صورت گرفت	مشخصات فردی اجتماعی، اندازه گیری سطح سرمی ویتامین D از طریق نمونه های خون وریدی	سطح مناسب ویتامین D در بارداری نقش دارد و در صورتی که سطوح این ویتامین کمتر از حالت نرمال باشد، منجر به نتایج نامطلوب می شود.	کمبود ویتامین D منجر به سقط جنین شده است.	نسبت شانس ۱/۰۰ تا ۰/۹۵؛ فاصله اطمینان ۱/۳۴ تا ۱/۳۴.
آندرسون (۲۰۱۵) (۳۲)	کوهورت آینده نگر	تعداد کل: ۱۶۸۳ معیارهای ورود: تمامی زنانی که سطح ویتامین D آنان اندازه گیری شده است.	قبل از هفته ۲۲ تا انتهای بارداری	مشخصات فردی اجتماعی، اندازه گیری سطح سرمی ویتامین D از طریق خون وریدی	سطوح کمتر از ۵۰ نانومول می تواند میزان سقط جنین را تا ۲ برابر افزایش دهد.	کمبود ویتامین D منجر به سقط جنین شده است.	نسبت شانس ۵/۶۹ تا ۱/۱۰؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵ تا ۱/۳۴.
فلود نیکولاس (۲۰۱۵) (۳۳)	کوهورت	معیارهای ورود: زنان سالم، زنان با سن بالاتر از ۱۸ سال و بیشتر و زنان نخست زای. معیارهای خروج: دریافت درمان های ناباروری، ابتلاء به بیماری های مزمن، اختلالات عصبی	سطح سرمی ویتامین D یکبار اندازه گیری شد و با نتیجه بارداری مورد بررسی قرار گرفت. افراد با گروه های کمبود و کافی با هم مقایسه شدند.	مشخصات فردی اجتماعی، اندازه گیری سطح سرمی ویتامین D از طریق نمونه های خون وریدی	هیچ ارتباطی بین کمبود ویتامین D و عواقب نامطلوب بارداری مشاهده نشد.	کمبود ویتامین D با عواقب نامطلوب بارداری همراه نبود.	نسبت شانس ۱/۰۱؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵ تا ۱/۳۴.

بررسی ارتباط ویتامین D با سقط جنین

در مقاله باریبیرینگ و همکاران (۲۰۱۸)، تعداد کل شرکت کنندگان برابر ۲۰۴۶ نفر بودند که زنان با بارداری ۴ تا ۱۶ هفته را بررسی نمودند و زنان با بارداری بالاتر از ۱۶ هفته را از مطالعه خارج نمودند. از تمامی شرکت کنندگان نمونه های خون اخذ شد و

سطوح 25(OH)D آنان مورد بررسی قرار گرفت و با نتیجه بارداری مطابقت داده شد؛ به طوری که ارتباط سطوح خونی 25(OH)D در سه ماهه اول بارداری با سقط جنین مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاکی از آن بود که سطح پایین 25(OH)D به طور معناداری

گردد (نسبت شانس: ۱/۲؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵: ۰/۹۵ تا ۱/۳۴) (۲۹).

مطالعه آندرسون و همکاران (۲۰۱۵) با مشارکت ۱۶۸۳ زن باردار انجام شد و از همه آن‌ها در قبل از هفته ۲۱ بارداری نمونه‌های خونی گرفته شد و سطح ویتامین D آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط سطح ویتامین D با سقط جنین بررسی شد و در نهایت چنین نتیجه-گیری نمودند که کمبود ویتامین D می‌تواند منجر به سقط جنین به صورت معناداری شود (نسبت شانس: ۲/۵۰؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵: ۱/۱۰ تا ۵/۶۹) (۳۲).

مطالعه فلود نیکولاس (۲۰۱۵) با مشارکت ۲۳۵ زن باردار انجام شد، سطح سرمی ویتامین D زنان بارداری که برای اولین بار بارداری را تجربه می‌کردند با نمونه خونی بررسی شد و ارتباط آن با سقط جنین مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت محققین چنین تصمیم-گیری نمودند که سطح کم و پایین ویتامین D منجر به اثرات منفی در بارداری و سقط نمی‌شود (نسبت شانس: ۱/۰۱؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵: ۰/۹۵ تا ۱/۳۴) (۳۳).

در مجموع باید این‌گونه بیان نمود که از میان ۵ مطالعه مورد بررسی، نتایج ۸۰٪ مطالعات (۴ مطالعه) حاکی از آن بود که کمبود ویتامین D می‌تواند منجر به سقط گردد، در حالی‌که در ۲۰٪ مطالعات (تنها یک مطالعه) نتایج حاکی از آن بود که سطوح پایین ویتامین D نمی‌تواند منجر به عوارض بارداری خطرناک و سقط گردد. نتایج هر مطالعه به تفکیک در جدول ۲ آمده است.

موجب سقط جنین شده است (نسبت شانس: ۰/۹۹؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵: ۰/۹۸ تا ۱/۰۰) (۳۰).

در مطالعه هو و همکاران (۲۰۱۶)، تعداد کل شرکت‌کنندگان برابر ۱۲۰ نفر بود که زنان با بارداری هفته‌های ۹-۷ را بررسی کردند (زمان بارداری از آخرین قاعدگی محاسبه شد)؛ نمونه‌های خونی اخذ شده از زنان شرکت‌کننده جهت بررسی هورمون پاراتیروئید، 25(OH)D و کلسیم مورد بررسی قرار گرفتند و ارتباط سطوح آنان با سقط جنین مورد ارزیابی قرار گرفت. در نهایت محققین چنین نتیجه‌گیری نمودند که کاهش ویتامین D به‌طور معناداری (نسبت شانس: ۱/۰۳۶؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵: ۰/۹۸ تا ۱/۰۰) منجر به ختم بارداری نامطلوب و سقط جنین می‌شود (نسبت شانس: ۱/۰۳۶؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵: ۰/۹۸ تا ۱/۰۰) (۳۱).

در مطالعه مومفورد و همکاران (۲۰۱۸)، تعداد کل شرکت‌کنندگان برابر ۱۱۱۹ نفر بودند. در این میان زنانی که دارای بیماری‌های تاریخچه درمان ناباروری، بیماری التهابی لگن، انسداد لوله، آندومتریوز، آنولاسیون و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یا ناهنجاری رحم بودند، وارد مطالعه نشدند و زنانی که سطح سرمی 25(OH)D آنان قبل از بارداری اندازه‌گیری شده بود، وارد مطالعه شدند. برای تمامی افراد سطح سرمی ویتامین D به کمک نمونه‌های خونی اندازه‌گیری شد و ارتباط آن با سقط جنین مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت محققین به این نتیجه رسیدند که سطح پایین ویتامین D به‌طور معناداری موجب سقط جنین می-

جدول ۲- ارزیابی کیفیت متدولوژی مطالعات وارد شده به متاآنالیز

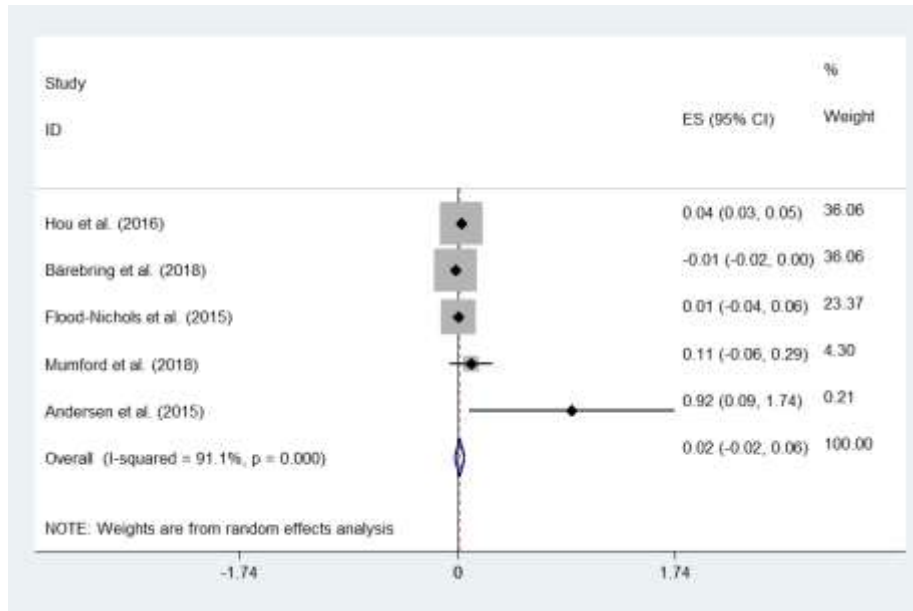
نویسنده/سال/رفرنس	تعداد ستاره کسب شده	نتیجه *۴	مقایسه *۲	انتخاب *۸	هدف *۲	درصد کسب شده
باربیرینگ (۲۰۱۸) (۳۰)	۱۰	**	*	*****	**	۶۲/۵۰
هو (۲۰۱۶) (۳۱)	۱۰	**	*	*****	**	۶۲/۵۰
مومفورد (۲۰۱۸) (۲۹)	۹	**	*	****	**	۵۶/۲۵
آندرسون (۲۰۱۵) (۳۲)	۱۰	**	*	*****	**	۶۲/۵۰
فلود نیکولاس (۲۰۱۵) (۳۳)	۱۰	**	*	*****	**	۶۲/۵۰

در بررسی هتروژنیسیته با استفاده از آزمون I^2 ، میزان ناهمگنی بین مطالعات ۹۱/۱٪ بود که در ردیف مطالعات با ناهمگنی بالا قرار می‌گیرد ($I^2=91/1\%$) و

به دلیل ناهمگنی بین مطالعات، برای برآورد تک تک مطالعات و برآیند نهایی آن‌ها از مدل تصادفی استفاده شد. این مدل مقدار درصد نسبی هر مطالعه و

مربع نیز فاصله اطمینان ۹۵٪ را نشان می‌دهد. مطابق با نمودار ۱، مشخص شد که ارتباط معنی‌داری بین کمبود ویتامین D با سقط جنین وجود دارد (نسبت شانس: ۰/۰۲؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۶ تا ۰/۰۲-) (شکل ۲).

مقدار درصد خطر نسبی ترکیب شده و همچنین فواصل اطمینان آن‌ها را نشان می‌دهد. در این نمودار، وزن هر مطالعه در مقدار ترکیب شده نهایی نشان داده شده که اندازه هر مربع متناسب با وزنی است که آن مطالعه در متآنالیز داشته است. خط افقی اطراف هر



شکل ۲- نمودار انباشت ارتباط ویتامین D با سقط جنین

D در تولیدمثل موفق حمایت می‌نماید و همسو است. مطالعه حاضر و مطالعات مشابه سایر محققان نشان‌دهنده این موضوع است که پیامدهای موفقیت‌آمیز سطوح کافی ویتامین D با بارداری موفقیت‌آمیز مرتبط بوده و از طرفی سطوح ناکافی آن می‌تواند موجب نتایج نامطلوب و خطرناک بارداری گردد. اکثر توصیه‌های اخیر درباره ارتباط بین ویتامین D و لانه‌گزینی از مطالعاتی نشأت گرفته‌اند که نشان داده‌اند زنان با میزان ویتامین D بالاتر در هنگام انتقال جنین و IVF بارداری موفق‌تری داشته‌اند (۳۴-۳۶). بر اساس مطالعه ایرانی و همکاران (۲۰۱۷) که با هدف نقش ویتامین D در شکست درمان IVF انجام شد، مشخص شد که کمبود ویتامین D در شکست درمان IVF نقش دارد و به نظر می‌رسد کمبود ویتامین D با تأثیر بر آندومتر، منجر به کاهش میزان بارداری می‌شود (۳۷). در مطالعه مروری موناسترا و همکاران (۲۰۱۸) نیز ویتامین D به‌عنوان یک هورمون استروئید با فعالیت پروژسترون مانند تعریف شد. کلسیتریول در

بحث

این مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز با هدف مرور ارتباط کمبود ویتامین D در زنان با سقط جنین انجام شد. نتایج متآنالیز حاکی از آن بود که سطوح ویتامین D با سقط جنین ارتباط دارد؛ بر این اساس ۵ مقاله وارد متآنالیز شدند که در ۸۰٪ آنان سطوح پایین ویتامین D منجر به تأثیرات منفی بر سقط جنین شده بود و تنها در یک مطالعه اثرات معناداری به‌دنبال کاهش سطوح ویتامین D در سقط مشاهده نشد. بنابراین باید جنین ذکر نمود که پیامد اصلی مطالعه حاضر که بررسی نقش ویتامین D در سقط جنین بود، این‌گونه جواب داده می‌شود که ویتامین D به احتمال زیاد منجر به سقط می‌شود و اثرات نامطلوب و منفی آن علاوه بر سقط جنین، می‌تواند موجب اثرات نامطلوب بر نتایج بارداری گردد.

در این رابطه باید ذکر نمود که نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات سایر محققان در رابطه با نقش ویتامین

آماده شدن آندومتر جهت پذیرش بارداری مشارکت نموده؛ همچنین علاوه بر این موضوع، از فرآیندهای لانه‌گزینی از طریق راه‌های مختلف اما مشابه زمانی که از پروژسترون استفاده می‌شود، حمایت می‌کند (۲۰).

مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که 1-25(OH)2D3 باعث بهبود دسیودالیزه شده آندومتر و همچنین باعث تولید استرادیول، پروژسترون و کوریوگنادوتروپین انسان در تروفوبلاست انسانی می‌شود (۳۸، ۳۹).

تاکنون مطالعات متفاوتی با هدف بررسی ارتباط بین ویتامین D در بارداری و سقط انجام شده‌اند که نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. در مطالعه هاو و همکاران (۲۰۱۶) در چین که مقدار ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D یک آلفا هیدروکسیلاز در زنان باردار ۷-۹ هفته مورد بررسی قرار گرفت، زنان باردار طبیعی، مقدار ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بالاتری نسبت به زنان سقط کرده داشتند و ارتباط قوی بین سطح پایین ویتامین D و سقط وجود داشت که با نتایج مطالعه حاضر همسو و در یک‌راستا بود (۳۱).

در متآنالیز ژانگ و همکاران (۲۰۱۷) با بررسی تأثیرات ویتامین D بر پیامد بارداری انجام شد، بین سطح پایین ویتامین D و پیامدهای نامطلوب بارداری ارتباط معناداری مشاهده نشد؛ حال آنکه محققین در قسمتی از مطالعه خود بیان کردند که سطوح بسیار پایین ویتامین D (کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) به‌طور قابل توجهی با افزایش خطر سقط خودبه‌خودی در سه ماهه اول همراه است. این متآنالیز نشان داد که کمبود ویتامین D می‌تواند یک عامل خطر برای بارداری در سه ماهه اول باشد و توصیه به انجام مطالعات بیشتر شده است (۴۰).

برخی مطالعات نیز درباره وضعیت ویتامین D و گیرنده‌های آن و ارتباط آن با سقط جنین انجام شده‌اند. چندین مکانیسم پاتوژن مرتبط با سقط جنین مطرح شده‌اند؛ به‌نظر می‌رسد که پاسخ‌های خودایمنی بدن و ایمنی سلولی با سقط جنین مرتبط اساس برخی مطالعات کاهش سطح سلول‌های T تنظیم کننده 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 سقط جنین مطرح کرده‌اند (۴۱). از طرفی دیگر نشان داده شده است که ویتامین D، محیط مطلوب‌تری را برای بارداری از طریق مکانیسم‌های مختلف از قبیل افزایش سلول‌های Th2 و تنظیم تمایز سلول‌های ایمنی و ترشح سیتوکین ایجاد می‌کند (۴۲). بهبود وضعیت ایمنی بعد از استفاده از ویتامین D گزارش شده است. به نظر می‌رسد در ویلوزیته‌های جفت و بافت دسیدوای زنان مبتلا به سقط جنین، کاهش بیان گیرنده‌های ویتامین D و احتمالاً کاهش بیان CYP27B1 وجود داشته است. همچنین سطوح سرمی گیرنده‌های ویتامین D این زنان به‌طور معناداری پایین‌تر است و در نتیجه کاهش بیان گیرنده‌های ویتامین D در سه ماهه اول بارداری ممکن است با سقط جنین همراه باشد (۴۳، ۴۴).

بر اساس نتایج این مطالعه و مطالعات مشابهی که در این زمینه و با اهدافی مشابه انجام شده‌اند، می‌توان چنین بیان نمود که کمبود ویتامین D با تهدید به سقط و سقط خودبه‌خودی جنین ارتباط دارد. بررسی از نظر ویتامین D در مشاوره‌های پره‌ناتال و در دوران بارداری با تجویز مکمل ویتامین D در صورت تشخیص کمبود این ویتامین، ممکن است منجر به بهبود پیامد بارداری گردد. در مطالعه حاضر که به بررسی ۵ مطالعه با کیفیت در رابطه با نقش ویتامین D در سقط جنین پرداخته بودند، تأثیر ویتامین D بر یک پیامد نامطلوب بارداری (سقط جنین) بررسی شد و در نهایت این‌گونه برآورد شد که کمبود ویتامین D منجر به سقط جنین می‌گردد.

از محدودیت‌های این مطالعه عدم دسترسی به نتایج مطالعاتی همچون پایان‌نامه‌ها و مطالعات به زبان‌های دیگر به غیر از انگلیسی و فارسی بود که می‌توانستند حاوی اطلاعات دقیقی باشند و بر نتایج این مطالعه بیفزایند. از نقاط قوت این مطالعه، بررسی سیستماتیک و ارائه نتایج مطالعات انجام شده در قالب یک مقاله منسجم در رابطه با ارتباط کمبود ویتامین D و سقط جنین بود.

نتیجه‌گیری

سطوح پایین ویتامین D به‌عنوان یک عامل خطر برای تهدید به سقط جنین محسوب می‌شود؛ لذا چک سطح خونی این ویتامین در زنان باردار و همچنین در زمان قبل از بارداری ضروری به‌نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز و تمام نویسندگان مقالات وارد شده که نتایج این تحقیق حاصل تلاش‌های آنها است، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, Black A, Dunn S, Fitzsimmons B, et al. Medical abortion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2016; 38(4):366-89.
2. Mostakhdemin M, Shaiegan M, Kasraeian L, Khosravi A, Yari F, Shayegan S. Antibody against Human Leukocyte Antigens in female blood donors with and without previous abortion. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 21(12):85-93.
3. Matin M, Bashash D, Hasrak K, Baghestani A, Hamidpour M. Frequency of Protein C, S and Antithrombin III Deficiency and Presence of Antibodies of Antiphospholipid Syndrome in Women with Recurrent Abortion. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(5):71-7.
4. Perez A, Ostojić S, Kapović M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertility and sterility* 2017; 107(1):150-9.
5. Kim K, Sung HK, Lee K, Park SK. Semiconductor work and the risk of spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *International journal of environmental research and public health* 2019; 16(23):4626.
6. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *Cmaj* 2017; 189(17):E625-33.
7. Dudukina E, Farkas DK, Horváth-Puhó E, Prandoni P, Sørensen HT, Ehrenstein V. Vaginal bleeding in early pregnancy and risk of occult cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2019; 146(3):387-9.
8. Aronu ME, Okafor CO, Mbachu II, Iloraah US, Ikeako L, Okafor CI. A review of the correlation between clinical diagnosis and ultrasound diagnosis in first trimester vaginal bleeding. *Annals of Medical and Health Sciences Research* 2018; 8(2):12-20.
9. Wang YL, Weng SS, Huang WC. First-trimester abortion complicated with placenta accreta: A systematic review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2019; 58(1):10-4.
10. Haghdoost M, Mousavi S, Gol MK, Montazer M. Frequency of Chlamydia trachomatis infection in spontaneous abortion of infertile women during first pregnancy referred to tabriz university of medical sciences by nested PCR method in 2015. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 2019; 7(4):526-30.
11. H. Al Wattar B, Murugesu N, Tobias A, Zamora J, Khan KS. Management of first-trimester miscarriage: a systematic review and network meta-analysis. *Human reproduction update* 2019; 25(3):362-74.
12. Laing-Aiken Z, Robson D, Wu J. Surgical management of first-trimester bleeding in a heterotopic caesarean scar pregnancy: A case report and review of literature. *Case Reports in Women's Health* 2020; 27:e00209.
13. Zeng Y. Low Molecular Weight Heparin Combined with Low Dose Progesterone in the Treatment of Threatened Abortion. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* 2020; 60(3):41-51.
14. 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 research international* 2017; 2017.
15. Kapp N, Eckersberger E, Lavelanet A, Rodriguez MI. Medical abortion in the late first trimester: a systematic review. *Contraception* 2019; 99(2):77-86.
16. Raymond EG, Harrison MS, Weaver MA. Efficacy of misoprostol alone for first-trimester medical abortion: a systematic review. *Obstetrics and gynecology* 2019; 133(1):137-47.
17. White KO, Jones HE, Lavelanet A, Norman WV, Guilbert E, Lichtenberg ES, et al. First-trimester aspiration abortion practices: a survey of United States abortion providers. *Contraception* 2019; 99(1):10-5.
18. Franasiak JM, Lara EE, Pellicer A. Vitamin D in human reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2017; 29(4):189-94.
19. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Molecular and cellular endocrinology* 2017; 453:113-30.
20. Monastra 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):2502-12.
21. Abdullah UH, Lalani S, Syed F, Arif S, Rehman R. Association of Vitamin D with outcome after intra cytoplasmic sperm injection. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017; 30(1):117-20.
22. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4⁺ T cells to enhance the development of Th2 cells. *The Journal of Immunology* 2001; 167(9):4974-80.
23. Shobeiri SS, Abediankenari S, Rahmani Z, Nataj HH, 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.

24. 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. *Human reproduction* 2014; 29(2):208-19.
25. Farren J, Jalmbrant M, Ameye L, Joash K, Mitchell-Jones N, Tapp S, et al. Post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy: a prospective cohort study. *BMJ open* 2016; 6(11):e011864.
26. Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, Tobias A, Bottomley C, Bourne T. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2017; 124(1):20-30.
27. Nageshu S, Krishna K, Krishna L, BHAT S, SUMA R, Reddy S. A study of prevalence of Vitamin D deficiency among pregnant women and its impact on feto maternal outcome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016; 5(4):1174-80.
28. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Archives of disease in childhood* 2007; 92(9):737-40.
29. Mumford SL, Garbose RA, Kim K, Kissell K, Kuhr DL, Omosigbo UR, et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018; 6(9):725-32.
30. Bärebring L, Bullarbo M, Glantz A, Hulthén L, Ellis J, Jagner Å, S 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):1-7.
31. Hou W, Yan XT, Bai CM, Zhang XW, Hui LY, Yu XW. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *European journal of clinical nutrition* 2016; 70(9):1004-8.
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. *The American journal of clinical nutrition* 2015; 102(3):633-8.
33. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One* 2015; 10(4):e0123763.
34. Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018; 16(1):1-7.
35. Shen C, Wang L, Wu X, Mao S, Fang C. The relationship between vitamin D and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 2019; 46(1):12-5.
36. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Reply: Is the association of replete status in vitamin D with better results in IVF demonstrated?. *Human Reproduction* 2018; 33(9):1798-9.
37. Irani M, Mirzaei K, 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.
38. Barrera D, Avila E, Hernández G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2007; 103(3-5):529-32.
39. Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhali A, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008; 6(1):1-8.
40. 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. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2017; 138(3):242-9.
41. Lee SK, Kim JY, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology* 2012; 67(4):311-8.
42. 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. *American Journal of Reproductive Immunology* 2018; 80(3):e12991.
43. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *American Journal of Reproductive Immunology* 2018; 80(5):e13022.
44. 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. *Archives of biochemistry and biophysics* 2016; 606:128-33.