

ارتباط بین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، تست‌های عملکردی و اتوایمیونیتی تیروئید در زنان باردار سه ماهه اول

دکتر فردوس زمان^۱، دکتر الهام بهرامی پور^۲، دکتر زهرا فرهنگیان^{۱*}، دکتر مژگان براتی^۳، دکتر لیلا مرادی^۱

۱. استادیار گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲. رزیدنت گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۰۶

خلاصه

مقدمه: کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با پیامدهای منفی در طول بارداری مرتبط است. با توجه به اهمیت و شیوع این دو و اطلاعات محدود و ضدونقیض در زمینه ارتباط آنها، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و تست‌های عملکردی تیروئید در سه ماه اول بارداری انجام شد.

روش کار: این مطالعه به صورت مقطعی در سال ۱۳۹۸ بر روی ۲۰۰ زن سه ماهه اول بارداری انجام شد. سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (جهت بررسی ویتامین D)، TSH، total T4 (جهت بررسی عملکرد تیروئید) و TPO آنتی‌بادی (جهت بررسی اتوایمیونیت) اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۵) و ضریب همبستگی اسپیرمن و آزمون‌های کروسکال والیس و من‌ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از نظر آماری تفاوت معناداری در میانگین سطح TSH ($p=0/272$) و T_4 ($p=0/538$) برای سطوح مختلف ویتامین D مشاهده نشد، اگرچه در گروهی که بر اساس TSH در محدوده یوتیروئید ($0/2$ تا $3/9$ میلی‌گرم واحد بین‌المللی در لیتر) بودند، سطح ویتامین D به‌طور معناداری بالاتر بود ($p=0/013$). ارتباط معکوس و معناداری بین سطح کمبود ($p=0/034$) و ناکافی ($p=0/019$) ویتامین D با مثبت شدن تیتر TPO آنتی‌بادی یافت شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد بین کمبود ویتامین D و اتوایمیونیت تیروئید و همچنین بین سطح ویتامین D کافی و قرار گرفتن در وضعیت یوتیروئید ارتباط وجود دارد، لذا پیشنهاد می‌شود کمبود ویتامین D در زنان پیش از اقدام به بارداری اصلاح شود.

کلمات کلیدی: بارداری، تیروئید، خودایمی، ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهرا فرهنگیان؛ پژوهشکده سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. تلفن: ۰۶۱-۳۳۲۰۴۵۰۱، پست الکترونیک: dr.farhangian.z@gmail.com

مقدمه

در طول بارداری، تغییرات نرمال در عملکرد تیروئید اهمیت به‌سزایی از نظر تکامل جنین خصوصاً در سه ماهه اول دارد. مغز جنین از حدود هفته چهارم بارداری شروع به تشکیل می‌کند که جهت تکامل نرمال نیاز به هورمون‌های تیروئیدی دارد. خصوصاً هورمون‌های تیروئید در سیناپتوتوز و تشکیل دندریت، اکسون، میلین و مهاجرت نورونی ایفای نقش می‌کنند. تکامل سیستم هیپوفیز- تیروئید جنین تا هفته ۱۴-۱۲ بارداری ادامه دارد که تا آن موقع تکامل جنین وابسته به انتقال هورمون تیروئید از مادر است (۱). بیماری‌های تیروئید در بارداری یک مشکل بالینی شایع است. همان‌گونه که بارداری ممکن است بر اختلالات تیروئید تأثیرگذار باشد، بیماری‌های تیروئید نیز متقابلاً بر سیر بارداری تأثیرگذار است، لذا مدیریت درست آن هم بر سلامت مادر و هم سلامت جنین مؤثر است (۲).

کمبود ویتامین D در مادر باردار نیز یک موضوع قابل توجه است که اگر از آن پیشگیری شود، بهبود سلامتی را برای مادر و نوزاد به همراه خواهد داشت. سطح ویتامین D نوزاد تازه متولد شده از ذخایر ویتامین D مادر تبعیت می‌کند و ذخایر موقع تولد نوزاد حدود ۷۰-۶۰٪ ذخایر مادر است. بنابراین اگر مادر از نظر ویتامین D کمبود داشته باشد، سطح آن در نوزاد نیز پایین خواهد بود. کمبود ویتامین D در طول بارداری اثرات مضر بر سلامتی و رشد و تکامل جنین به‌دنبال دارد و کمبود شدید آن می‌تواند منجر به هایپوکالسمی نوزادی، تتانی، تشنج، کاردیومیوپاتی، ریکتز و مینرالیزاسیون ضعیف استخوان در کودکی شود. نتایج یک متآنالیز در ایران نشان داد کمبود 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 (۳).

سطح ویتامین D کافی برای سلامت خود مادر نیز ضروری است و کمبود آن در مادر سبب استئومالاسی می‌شود. کمبود ویتامین D در اتیولوژی بیماری‌های دیگر نیز شامل بیماری‌های اتوایمیون (دیابت نوع ۱، IBD، MS)، بیماری‌های عفونی (TB)، کاردیوواسکولار

و برخی انواع سرطان می‌تواند نقش داشته باشد (۴). مطالعه حسینی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد سطح سرمی پایین ویتامین D، یک عامل خطر مستقل برای ابتلاء به دیابت بارداری محسوب می‌شود (۵). در مطالعه پیردهقان و همکاران (۲۰۱۶) نیز ۷۸٪ زنان باردار کمبود ویتامین D داشتند که به‌طور قابل ملاحظه‌ای با افزایش خطر سقط، الیگوهایدرآمیوس یا پلی‌هایدرآمیوس همراه بود (۶). مطالعه نینار و همکاران (۲۰۱۷) در لبنان نیز نشان داد که ارتباط آماری قابل ملاحظه‌ای بین سطح بالای ویتامین D و سطح پایین TSH در زنان باردار وجود دارد (۷). مطالعات اخیر نیز یک همراهی بین سطح ویتامین D پایین و بیماری‌های اتوایمیون تیروئید مانند هاشیموتو و گریوز و نیز ارتباط ویتامین D مختل را با سرطان‌های تیروئید گزارش کرده‌اند (۲). با این‌حال در برخی مطالعات از جمله مطالعه هلیک و همکاران (۲۰۰۷) که در سودان انجام شد، نشان داد که علی‌رغم شیوع بالای کمبود ویتامین D بین زنان مورد مطالعه، ارتباط قابل توجهی بین سطح ویتامین D و هورمون‌های تیروئیدی وجود ندارد (۸).

لذا با توجه به اهمیت و شیوع هایپوویتامینوز D و اختلالات تیروئیدی در زنان باردار و اطلاعات محدود و ضدونقیض در زمینه ارتباط بین کمبود ویتامین D و عملکرد تیروئید، مطالعه حاضر که از معدود مطالعات انجام شده در این زمینه به‌ویژه در ایران است، با هدف بررسی ارتباط بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و تست‌های عملکردی تیروئید در سه ماه اول بارداری انجام شد و علاوه بر فانکشن تیروئید، اتوایمونیتیه آن نیز بررسی گردید.

روش کار

این مطالعه مقطعی بعد از موافقت کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه جندی شاپور اهواز و اخذ کد اخلاق (کد: IR.AJUMS.HGOLESTAN.REC.1399.124) در سال ۱۳۹۸ بر روی ۲۰۰ زن سه ماهه اول بارداری در کلینیک زنان و مامایی و غدد بیمارستان امام خمینی، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، زنان باردار در سه ماهه اول

لیتر) تقسیم شدند (۱۱). سطح تیروئید پراکسیداز آنتی‌بادی (TPO Ab) بیشتر یا مساوی ۳۴ به‌عنوان مثبت و تیروئید پراکسیداز آنتی‌بادی (TPO Ab) کمتر از ۳۴ منفی در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۵) انجام گرفت. با توجه به غیرنرمال بودن توزیع داده‌ها، جهت مشخص شدن ارتباط بین متغیرهای کمی و کیفی از آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن^۵ و برای مقایسه میانگین متغیرها از آزمون-های کروسکال‌والیس و من‌ویتنی استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر، داده‌های ۲۰۰ نفر از زنان باردار که در سه ماهه اول بارداری (۱۲ هفته اول) بودند، مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سنی زنان مورد مطالعه $31/80 \pm 4/98$ سال و میانگین ویتامین D آنها $23/83 \pm 13/41$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود (جدول ۱). آزمودنی‌ها از نظر سطح TSH و ویتامین D، به سه گروه تقسیم شدند که در جدول ۲ ارائه شده است. عملکرد تیروئید در ۷۵٪ زنان در محدوده یوتیروئید قرار داشت و تنها ۲۵٪ زنان سطح ویتامین D کافی داشتند (جدول ۲). نتایج آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن برای بررسی ارتباط میان سطوح ویتامین D، TSH و TPO آنتی‌بادی مثبت در سه ماهه اول بارداری در جدول ۳ آمده است.

بارداری (۱۲ هفته ابتدای بارداری) بودند که در بازه زمانی فروردین تا اسفند سال ۱۳۹۸ به کلینیک مراجعه کردند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تمام زنان باردار در سه ماهه اول مراجعه‌کننده به کلینیک زنان و مامایی و غدد بیمارستان امام خمینی (ره) و معیارهای خروج از مطالعه شامل: زنان تحت درمان لووتیروکسین یا آنتی‌تیروئید، مکمل ویتامین D، داروهای ضدتشنج یا کورتیکواستروئید، داشتن محدودیت‌های تغذیه‌ای، بیماری‌های مزمن کبد یا کلیه و هایپرتیروئیدسم، تحت درمان با داروهای تیروئید یا آنتی‌تیروئید، ویتامین D، داروهای ضدتشنج و کورتیکواستروئید و داشتن سابقه بیماری تیروئید، کبد، کلیه و نیز محدودیت تغذیه‌ای بود.

حجم نمونه بر اساس فرمول کوهن محاسبه شد. در این فرمول $p1$ و $p0$ برای رده‌های سه‌گانه جدول نهایی ۳ در ۳ برابر با نسبت‌های به‌دست آمده در سلول‌های هر رده حاشیه‌ای هستند که ضریبی از فرمول آزمون استقلال کای دو می‌باشد. با استفاده از فرمول کوهن و محاسبه دستی و با اندازه اثر بزرگ (کمینه ۰/۵) و درجه آزادی ۴ $(4 = (3-1) * (3-1))$ ، حجم نمونه در کل برابر با ۱۸۰ نفر برآورد شد که به‌منظور توان آماری بالاتر، مطالعه بر روی ۲۰۰ زن باردار انجام شد (۹).

در این مطالعه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (روش الکتروکمی لومینسانس ایمونواسی با دستگاه کوواکس)، TSH، TT4 و آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز (TPO)^۱ (روش کمی لومینسانس ایمونواسی با دستگاه زیمنس آلمان) ارزیابی شد. سپس افراد بر اساس سطح سرمی ویتامین D به سه گروه کافی^۲ (OH)D ۲۵ بیشتر یا مساوی ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ناکافی^۳ (محدوده ویتامین D بین ۲۰-۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و کمبود^۴ (کمتر یا مساوی ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) تقسیم شدند (۱۰). همچنین این افراد از نظر سطح TSH نیز به سه گروه با TSH کمتر یا مساوی ۰/۲، ۰/۲-۳/۹ و بیشتر از ۳/۹ میلی‌گرم واحد بین‌المللی در

¹ Thyroid Peroxidase Antibody

² Sufficient

³ Insufficient

⁴ Deficient

⁵ Spearman's rank correlation

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق

متغیرها	انحراف معیار ± میانگین
سن	۳۱/۸۰ ± ۴/۹۸
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶/۶۹ ± ۵/۰۱
ویتامین D (نانوگرم بر میلی لیتر)	۲۳/۸۳ ± ۱۳/۴۱
TSH (میلی گرم واحد بین‌المللی در لیتر)	۲/۵۳ ± ۱/۸۱
T4 (نانوگرم در میلی لیتر)	۹/۸۹ ± ۱/۹۹

جدول ۲- سطح TSH و ویتامین D در گروه‌های مختلف

تعداد (درصد)	انحراف معیار ± میانگین	
کمتر از ۰/۲	۰/۰۶۱ ± ۰/۰۳۳	TSH
۰/۲-۳/۹	۲/۰۰۴ ± ۰/۸۷۹	
بیشتر از ۳/۹	۵/۶۲۴ ± ۱/۹۹۱	
کمبود	۱۱/۰۹۲ ± ۴/۳۳۰	Vit D
ناکافی	۲۴/۸۵۱ ± ۲/۷۷۸	
کافی	۴۱/۶۸۰ ± ۱۰/۶۱۰	

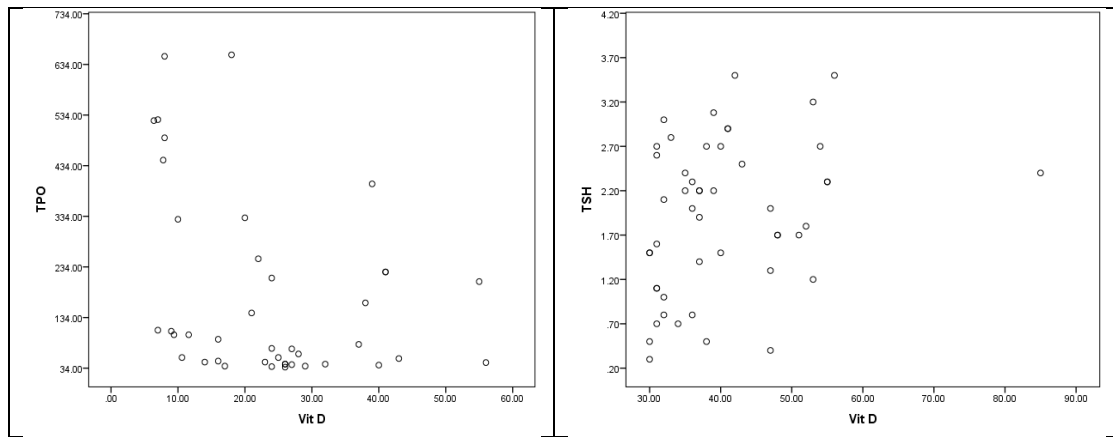
جدول ۳- ارتباط بین سطوح ویتامین D, TSH و TPO آنتی‌بادی مثبت

ویتامین D	TSH < ۰/۲	۰/۲ < TSH < ۳/۹	TSH > ۳/۹	TPO Ab ≤ ۳۴
کمبود	r = ۰/۰۴	r = -۰/۰۳۵	r = -۰/۲۳۳	r = -۰/۵۳۲
	p = ۰/۳۵۱	p = ۰/۸۰۶	p = ۰/۳۲۲	*p = ۰/۰۳۴
ناکافی	r = ۰/۰۰۱	r = -۰/۱۶۴	r = -۰/۰۵۱	r = -۰/۵۹۵
	p = ۰/۹۸۵	p = ۰/۲۱۵	p = ۰/۹۰۴	*p = ۰/۰۱۹
کافی	r = ۰/۰۰۱	r = ۰/۶۶۸	r = -۰/۰۵۳	r = ۰/۰۹۸
	p = ۰/۸۷۸	*p = ۰/۰۰۹	p = ۰/۹۳۳	p = ۰/۷۸۹

p = ۰/۰۵ * , p = ۰/۰۱ **

بود (شکل ۱)؛ به عبارت دیگر با کاهش سطح ویتامین D از ۳۰ به پایین، تعداد افراد TPO آنتی‌بادی مثبت و تیتر آنتی‌بادی افزایش می‌یافت. در میانگین تیتر TPO آنتی‌بادی مثبت (≤ 34) در سطوح مختلف ویتامین D تفاوت معناداری وجود داشت ($p < 0.05$)، ولی تفاوت معنادار در میانگین TSH و T4 و ویتامین D وجود نداشت ($p > 0.05$) (جدول ۴).

ارتباط بین ویتامین D در سطح کافی با TSH در محدوده ۰/۲-۳/۹ مثبت و معنادار ($p < 0.05$) و ضریب همبستگی آن ($\rho = 0.668$) بود (جدول ۳). این ارتباط به این معناست که با افزایش ویتامین D در بیماران با سطح ویتامین D کافی، میزان TSH نیز در بازه ۰/۲-۳/۹ قرار می‌گیرد (شکل ۱). همچنین ارتباط بین TPO آنتی‌بادی مثبت با ویتامین D در سطح کمبود با ضریب همبستگی ($\rho = -0.532$) و ناکافی با ضریب همبستگی ($\rho = -0.595$) منفی و معنادار ($p < 0.05$)



شکل ۱- نمودار پراکنش روابط معنادار

جدول ۴- فراوانی و میانگین TPO مثبت، TSH و T4 در سطوح مختلف ویتامین D

p	درجه آزادی	کای دو	میانگین رتبه‌ای	انحراف معیار ± میانگین	تعداد	ویتامین D	
* / ۰.۳۷	۲	۶/۵۸۴	۹۴/۷۹	۲۶۹/۱۸۷ ± ۲۳۷/۱۹۲	۱۶	کمبود	TPO ≤ ۳۴
			۱۰۴/۷۷	۹۸/۶۶۶ ± ۹۲/۶۷۵	۱۵	ناکافی	
			۱۰۲/۸۶	۱۴۷/۵۰ ± ۱۱۷/۶۳۷	۱۰	کافی	
۰/۵۳۸	۲	۱/۲۳۸	۹۴/۷۹	۹/۷۳۲ ± ۲/۳۴۴	۷۶	کمبود	T4
			۱۰۴/۷۷	۱۰/۰۵۵ ± ۱/۸۶۵	۷۴	ناکافی	
			۱۰۲/۸۶	۹/۹۲۲ ± ۱/۶۰۶	۵۰	کافی	
۰/۲۷۲	۲	۲/۶۰۳	۱۰۸/۶۶	۲/۹۴۷ ± ۲/۳۳۵	۷۶	کمبود	TSH
			۹۳/۷۸	۲/۲۱۹ ± ۱/۳۴۶	۷۴	ناکافی	
			۹۸/۰۴	۲/۳۶۹ ± ۱/۳۵۲	۵۰	کافی	

* p=۰/۰۵

به‌طور معناداری بیشتر از میانگین ویتامین D در زنان با $TSH > ۳/۹$ بود ($p < ۰/۰۵$). بنابراین گروهی از افراد که بر اساس TSH در رنج یوتیروئید قرار می‌گیرند، از سطح ویتامین D بالاتر برخوردار بوده‌اند.

با توجه به نتایج جدول ۵، تفاوت معناداری در میانگین ویتامین D برای سطوح مختلف TSH وجود داشت ($p < ۰/۰۵$). نتایج آزمون تعقیبی من‌ویتنی نشان داد، میانگین ویتامین D در زنان با $TSH \leq ۳/۹$ و $TSH \leq ۰/۲$

جدول ۵- مقایسه سطوح ویتامین D در سطوح مختلف TSH

p	درجه آزادی	کای دو	میانگین رتبه‌ای	انحراف معیار ± میانگین	تعداد	TSH	ویتامین D
* / ۰.۲۸	۲	۷/۱۸۱	۸۰/۷۹	۱۸/۵۱۴ ± ۷/۶۰۶	۷	TSH < ۰/۲	D
			۱۰۶/۰۶	۲۴/۹۶۷ ± ۱۳/۳۶۸	۱۵۹	۰/۲ ≤ TSH < ۳/۹	
			۷۸/۵۴	۱۹/۶۰۵ ± ۱۳/۷۴۰	۳۴	TSH ≥ ۳/۹	

* p=۰/۰۵

افراد با سطح کافی ویتامین D بیشتر بود که ممکن است به‌علت تفاوت در شرایط جغرافیایی و تغذیه‌ای باشد. در مطالعه پیردهقان و همکاران (۲۰۱۶) در یزد نیز ۷۸٪ از زنان باردار سطح ویتامین D کمتر از حد نرمال داشتند (۱۲، ۶). در مطالعه آجی و همکاران (۲۰۱۹) در مالزی، ۴۶/۶٪ زنان سالم در سه ماهه اول بارداری دارای کمبود ویتامین

بحث

در این مطالعه ۷۶ نفر (۳۸٪) دارای کمبود ویتامین D، ۷۴ نفر (۳۷٪) سطح ناکافی و ۵۰ نفر (۲۵٪) دارای سطوح مناسب ویتامین D بودند که در مقایسه با مطالعه سپندی و همکاران (۲۰۲۰) (۱۲) در تهران (۷۶/۸٪ کمبود، ۱۴/۶٪ سطح ناکافی و ۸/۶٪ سطح کافی) درصد

معناداری بیشتر از میانگین ویتامین D در گروه با TSH بیشتر از $3/9$ بود؛ به این معنی که افرادی که در رنج یوتیروئید قرار داشتند، از سطح ویتامین D بالاتر برخوردار بودند. با توجه به اینکه در سطح هیپوفیز، ویتامین D ترشح تیروتروپ TSH را تنظیم می‌کند (۱۷)، نتایج مطالعات *in-vitro* و *in-vivo* نشان داده است که در حضور T3 در سلول‌های هیپوفیز قدیمی کشت داده شده، افزایش پاسخ به $2D(OH)$ $1/25$ اتفاق می‌افتد و بعد از تجویز $2D(OH)$ $1/25$ سطح TSH افزایش می‌یابد (۱۸). در مطالعه حاضر نیز در زنان با سطح کافی ویتامین D، ارتباط معنی‌داری بین ویتامین D و TSH مشاهده شد.

برخلاف نتایج این تحقیق، نیزار و همکاران (۲۰۱۷) دریافتند سطح بالای ویتامین D (بیشتر از 30 نانوگرم بر میلی‌لیتر) با سطح پایین TSH در زنان باردار ارتباط دارد (۷). لاوال و همکار (۲۰۱۲) نیز دریافتند در زنان با سطح کافی ویتامین D (بیشتر از 30 نانوگرم بر میلی‌لیتر) بین سطح بالای ویتامین D و سطح پایین TSH ارتباط معناداری وجود دارد که بیانگر تأثیر ویتامین D بر تولید هیپوفیزی TSH است، ولی ارتباط بین سطح ویتامین D با TSH و FT4 در زنان باردار با ویتامین D کمتر از 30 مشاهده نشد (۱۰). در مطالعه موسی و همکاران (۲۰۱۸) نیز علی‌رغم شیوع بالای کمبود ویتامین D در زنان سه ماهه اول بارداری، ارتباط معناداری بین سطح ویتامین D با TSH و FT3 و FT4 وجود نداشت (۱۹). نتایج مطالعه ژائو و همکاران (۲۰۱۴) در چین نیز نشان داد در سه ماهه اول بارداری ارتباط مثبت و معناداری بین سطح ویتامین D و سطح تری‌یودتیرونین (T3) وجود دارد، اما ارتباط معناداری بین سطح ویتامین D و سایر پارامترهای تیروئید (TSH، FT4 و TPOAb) یافت نشد (۲۰). اختلاف در نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت در مشخصات جامعه مورد مطالعه و فاکتورهای تأثیرگذار بر کمبود ویتامین D و روش‌های اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی باشد. در مطالعه حاضر ارتباط معکوس و معناداری بین TPO آنتی‌بادی مثبت (TPO Ab) بیشتر یا مساوی 34 با ویتامین D در سطح کمبود و ناکافی وجود داشت،

D، $36/2\%$ داری سطح ناکافی و تنها $17/2\%$ دارای سطوح کافی ویتامین بودند (۱۳). مطالعات مختلف نشان می‌دهد کمبود ویتامین D یک مشکل شایع در سه ماهه اول بارداری در سراسر جهان است و به‌طور قابل ملاحظه‌ای با افزایش خطر سقط، الیگوهیدروآمیوس یا پلی‌هیدروآمیوس همراه است و احتمالاً غربالگری زنان و تشخیص به‌موقع و درمان افراد در معرض خطر بالای کمبود ویتامین D در ابتدای بارداری، راهکاری مناسب جهت کاهش خطر این عوارض خواهد بود (۶).

در مطالعه حاضر اگرچه میانگین سرمی TSH در افراد با کمبود ویتامین D بالاتر و میانگین سرمی T4 در این گروه پایین‌تر بود، ولی تفاوت معناداری در میانگین سطح TSH و T4 برای سطوح مختلف ویتامین D وجود نداشت. عدم ارتباط بین سطوح مختلف ویتامین D با T4 در دیگر مطالعات نیز گزارش شده است؛ به‌طوری‌که در مطالعه زارع ابراهیم‌آباد و همکاران (۲۰۱۹)، با بررسی دو گروه افراد هیپوتیروئید و یوتیروئید، ارتباط معناداری بین سطح T4 با سطوح مختلف 25 هیدروکسی ویتامین D سرمی وجود نداشت (۱۴). در مطالعه مکاوی و همکاران (۲۰۱۳) نیز در هیچ یک از دو گروه افراد هیپوتیروئید و یوتیروئید، ارتباط معناداری بین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D با سطح T4 وجود نداشت (۱۵). با این حال در مطالعه رستمی و همکاران (۲۰۲۰) میانگین سطح T4 در گروه کمبود ویتامین D به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود، اما اختلاف معناداری در میانگین سطح TSH و T3 بین دو گروه وجود نداشت (۱۶). شاید تفاوت در نتایج، متأثر از تفاوت در موقعیت جغرافیایی یا شرایط سنی آزمودنی‌ها باشد. انجام تحقیقات بیشتر در این خصوص می‌تواند کمک کننده باشد.

در این مطالعه همبستگی قوی و معناداری بین ویتامین D در سطح کافی (بیشتر از 30 نانوگرم بر میلی‌لیتر) با TSH در محدوده $3/9-0/2$ وجود داشت. این ارتباط به این معناست که با افزایش ویتامین D در زنان باردار با سطح ویتامین D کافی، میزان TSH نیز در بازه $3/9-0/2$ قرار می‌گیرد. همچنین در این پژوهش میانگین ویتامین D در گروه با TSH بین $3/9-0/2$ به شکل

ضریب همبستگی اسپیرمن برای هر دو سطح ویتامین D در حد ۰/۵ بود که حاکی از یک همبستگی متوسط است؛ به عبارت دیگر با کاهش سطح ویتامین D از ۳۰ به پایین، سطح TPO آنتی‌بادی افزایش می‌یابد.

در مطالعه‌ای دیگر گوسوامی و همکاران (۲۰۰۹) در بررسی ارتباط بین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با TPO آنتی‌بادی دریافتند شیوع TPO آنتی‌بادی مثبت در افراد با کمبود ویتامین D بیشتر است و رابطه معکوس و معنادار ضعیفی بین مقادیر ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و TPOAb گزارش شد (۲۱). از آنجایی که حاملگی یک دوره خاص است که وضعیت تحمل ایمنی را منعکس می‌کند، تیتراژ آنتی‌بادی آنتی‌تیروئید از سه ماهه اول تا سه ماهه سوم بارداری، ۵۰٪ کاهش می‌یابد (۲۲)، این مسأله رابطه بین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و آنتی‌بادی TPO را تضعیف می‌کند، لذا در برخی مطالعات رابطه‌ای بین ویتامین D و TPO آنتی‌بادی در زنان باردار مشاهده نشده است (۲۰). در مطالعه حاضر نیز در افراد با سطوح ناکافی و کمبود ویتامین D، ارتباط متوسطی بین سطح ویتامین D با TPO آنتی‌بادی مشاهده شد و در افراد با سطح نرمال ویتامین D این ارتباط معنادار نبود. در مطالعه ژائو و همکاران (۲۰۱۴) ارتباط معناداری بین سطح ویتامین D و TPO Ab در سه ماهه اول بارداری مشاهده نشد (۲۰). این نتایج فقدان تأثیر قابل توجه ویتامین D بر TPO آنتی‌بادی را نشان می‌دهد و به نظر می‌رسد کمبود ویتامین D و اتوایمیونیتی تیروئید در طول حاملگی می‌تواند باعث بروز عوارض جانبی مشابهی شود و این دو فاکتور ممکن است به‌طور مستقل عمل کنند.

دلایل متعددی برای ارتباط بین سطح ویتامین D و عملکرد تیروئید مشاهده شده است، اما مطالعات اندکی به بررسی این رابطه در دوران بارداری پرداخته‌اند. به‌دلیل نقش ویتامین D در عملکرد قلبی، اسکلتی-عضلانی، پرولیفراسیون و تمایز سلول‌های ایمنی، بسیاری از مطالعات ارتباط معناداری را بین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و هورمون‌های تیروئید در بارداری مطرح کرده‌اند (۱۰). وضعیت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D تحت تأثیر بسیاری از فاکتورها قرار می‌گیرد و یکی از این

فاکتورها، تغییرات هورمون‌های تیروئید توسط جنین است که منجر به کاهش TSH، T₄ و T₃ می‌گردد که این کاهش باعث مشکلات متعددی مانند جدا شدن جفت، سقط جنین و تأخیر رشد جنین می‌گردد (۷، ۱۰، ۱۵، ۲۴).

به‌طور کلی کمبود ویتامین D به‌عنوان یک ریسک فاکتور برای تیروئیدیت اتوایمیون و کاهش عملکرد تیروئید گزارش شده است (۲۵، ۲۶). علت این امر می‌تواند به‌دلیل اثر تعدیل‌کننده ایمنی منحصربه‌فرد 2D (OH) ۱/۲۵ باشد که در عملکرد لنفوسیت‌های تی، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و تحریک‌کننده فاگوسیتوز مشاهده می‌شود. بنابراین ویتامین D توانایی تخریب سلولی^۱ لنفوسیت‌های Th1 را کاهش و تولید Th2 توسط اینترلوکین-۴ را افزایش می‌دهد (۲۷).

در مطالعه حاضر همچنین میانگین سطح سرمی ویتامین D در زنان با سطح TSH بین ۰/۲-۳/۹ به‌صورت معناداری بیشتر از میانگین ویتامین D در زنان با TSH بیشتر از ۳/۹ بود، بنابراین گروهی از افراد که بر اساس TSH در رنج یوتیروئید قرار داشتند، از سطح ویتامین D بالاتر برخوردار بودند. در مطالعه پن و همکاران (۲۰۱۸) در چین، سطح سرمی 25-OH-D در زنان باردار با سطح TSH نرمال (یوتیروئید) به‌طور معناداری بیشتر از زنان باردار با سطح TSH کاهش یافته بود (۲۸). در مطالعه کوکلو و همکاران نیز سطح ویتامین D در زنان با تیروتوکسیکوز گذرای بارداری (کاهش TSH) به‌طور معناداری پایین‌تر از زنان با سطح TSH نرمال بود (۲۹).

نتایج این مطالعات نشان داد که سطح کافی ویتامین D احتمال قرار گرفتن TSH در محدوده نرمال (یوتیروئید) را افزایش می‌دهد، ولی نمی‌توان این نتیجه را گرفت که ویتامین D پایین به‌طور ثابت با کاهش یا افزایش TSH خارج از محدوده نرمال همراه است. با وجود شواهد حمایت‌کننده از رابطه بین ویتامین D و اختلالات تیروئید، مطالعات مختلف نتایج متفاوت و متناقضی را در مورد سطوح ویتامین D و هورمون‌های تیروئید در طول بارداری نشان داده‌اند. این نتایج متناقض

¹ cytodestructive

معلولی از آن استنباط کرد. همچنین در این مطالعه سایر آنتی‌بادی‌ها مانند آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین و آنتی‌بادی ضد رسپتور TSH بررسی نشد که پیشنهاد می‌شود محققین آتی آنها را مدنظر قرار دهند.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد بین کمبود ویتامین D و اتوایمیونیتیه تیروئید و همچنین بین سطح ویتامین D کافی و قرار گرفتن در وضعیت یوتیروئید ارتباط وجود دارد، لذا پیشنهاد می‌شود کمبود ویتامین D در زنان پیش از اقدام به بارداری اصلاح شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ای است که در دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز ثبت شده است (کد: IR.AJUMS.HGOLESTAN.REC.1399.12). بدین‌وسیله از تمام مادرانی که در این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

می‌تواند به دلیل تفاوت در طرح مطالعه، تعریف کمبود ویتامین D و فاکتورهای مؤثر در سطح ویتامین D و تفاوت‌های نژادی و جغرافیایی باشد. بنابراین نتیجه‌گیری قطعی در مورد ارتباط بین ویتامین D و الگوی تغییرات هورمون‌های تیروئید و همچنین در نظر گرفتن کمبود ویتامین D به‌عنوان ریسک فاکتوری برای ناهنجاری‌های تیروئید و برعکس آسان نیست؛ این شواهد به همراه نتایج مطالعه حاضر، بر ارتباط ویتامین D با هورمون‌های تیروئید در حاملگی تأکید می‌کند و نیاز به مطالعات بیشتر به‌ویژه مطالعات مداخله‌ای در این زمینه احساس می‌شود.

از نقاط قوت این مطالعه، بررسی ارتباط ویتامین D و عملکرد تیروئید در سه ماهه اول بارداری بود که جزء معدود مطالعات انجام شده در این زمینه است. از سوی دیگر اتوایمیونیتیه تیروئید نیز بررسی شده است که نتایج آن را مفیدتر می‌سازد. از محدودیت‌های مطالعه حاضر، ناتوانی در به‌شمار آوردن تمام فاکتورهای مرتبط با متابولیسم ویتامین D و هورمون‌های تیروئید بود که مانند سایر مطالعات مشاهده‌ای نمی‌توان رابطه علت و

منابع

- King N, Bernardi LA. Thyroid function and pregnancy. In *Thyroid Disease and Reproduction* 2019:69-78. Springer, Cham.
- Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *International journal of molecular sciences* 2017; 18(9):1949.
- Dousti R, Jahangiry L, Mirghafourvand M. The relationship between vitamin D and abortion: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2021; 24(3):85-94.
- McAree T, Jacobs B, Manickavasagar T, Sivalokanathan S, Brennan L, Bassett P, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy—still a public health issue. *Maternal & child nutrition* 2013; 9(1):23-30.
- Hosseini MS, Bairamzadeh E, Dadashi AR, Fatahi S, Shiri Malekabad E. Relationship between serum vitamin D level and gestational diabetes mellitus in patients referring to Imam Hossein Hospital in Tehran, Iran, during 2015. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2018; 21(10):7-12.
- Pirdehghan A, Vakili M, Dehghan R, Zare F. High prevalence of vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes in Yazd, a central province of Iran. *Journal of reproduction & infertility* 2016; 17(1):34.
- Nizar BM, Battikhi ZW, Battikhi BE. Correlation of serum 25-hydroxyvitamin D and thyroid hormones in pregnant women in amman-Jordan. *Journal of Microbiology and Experimentation* 2017; 31.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine* 2007; 357(3):266-81.
- Cohen P, West SG, Aiken LS. *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences*. Psychology press; 2014.
- Lavalle G, Onori ME. Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Thyroid Hormones during Pregnancy in the North of Rome. *Int J Sci Res* 2012; 3(10):2319-7064.
- Azizi F, Mehran L, Amouzegar A, Delshad H, Tohidi M, Askari S, et al. Establishment of the trimester-specific reference range for free thyroxine index. *Thyroid* 2013; 23(3):354-9.
- Sepandi M, Esmailzadeh S, Hosseini MS, Hashemi SR, Abbaszadeh S, Alimohamadi Y, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among Iranian pregnant women. *Nutrition and Dietary Supplements* 2020; 12:97-102.
- Aji AS, Erwinda E, Yusrawati Y, Malik SG, Lipoeto NI. Vitamin D deficiency status and its related risk factors during early pregnancy: a cross-sectional study of pregnant Minangkabau women, Indonesia. *BMC pregnancy and Childbirth* 2019; 19(1):1-0.
- Zare Ebrahimabad M, Teymoori H, Joshaghani H. Vitamin D status and its relationship with thyroid function parameters in patients with hypothyroidism. *Medical Laboratory Journal* 2019; 13(5):8-12.

15. Mackawy AM, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *International journal of health sciences* 2013; 7(3):267.
16. Rostami F, Moghaddam-Benaem L, Ghasemi N, Hantoushzadeh S. The relationship between Vitamin D deficiency and thyroid function in the first trimester of pregnancy. *Archives of Pharmacy Practice* 2020; 1:131.
17. Sar M, Stumpf WE, DeLuca HF. Thyrotropes in the pituitary are target cells for 1, 25 dihydroxy vitamin D3. *Cell and Tissue Research* 1980; 209(1):161-6.
18. Smith MA, McHenry C, Oslapas R, Hofmann C, Hessel P, Paloyan E. Altered TSH levels associated with increased serum 1, 25-dihydroxyvitamin D3: a possible link between thyroid and parathyroid disease. *Surgery* 1989; 106(6):987-91.
19. Musa IR, Rayis DA, Ahmed MA, Khamis AH, Nasr AM, Adam I. Thyroid function and 25 (OH) vitamin D level among Sudanese women in early pregnancy. *Open access Macedonian journal of medical sciences* 2018; 6(3):488.
20. Zhao Y, Miao W, Li C, Yu X, Shan Z, Guan H, et al. Dynamic changes in serum 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and lack of effect on thyroid parameters. *PLoS One* 2014; 9(3):e90161.
21. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *British Journal of Nutrition* 2009; 102(3):382-6.
22. Smyth PP, Wijeyaratne CN, Kaluarachi WN, Smith DF, Premawardhana LD, Parkes AB, et al. Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. *Thyroid* 2005; 15(5):474-7.
23. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature reviews Drug discovery* 2010; 9(12):941-55.
24. Battikhi MN. Significant of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Thyroid Hormones Levels in Pregnant Women in Jordan. *J Microbiol Exp* 2016; 3(1):1-2.
25. Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunologic research* 2015; 61(1):46-52.
26. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & molecular immunology* 2011; 8(3):243-7.
27. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011; 134(2):123-39.
28. Pan Y, Zhong S, Liu Q, Wang CB, Zhu WH, Shen XA, et al. Investigating the relationship between 25-hydroxyvitamin D and thyroid function in second-trimester pregnant women. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34(4):345-8.
29. Küçükler FK, Şimşek Y, Görkem Ü, Doğan BA, Güler S. Relationship between gestational transient thyrotoxicosis and vitamin D. *Turkish journal of medical sciences* 2016; 46(5):1374-8.

