بررسی ارتباط سطح ویتامین D با واژینوز باکتریایی در زنان باردار: یک مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز

فاطمه رشیدی[۱]، مرضیه باقری‌نیا[۲]، مهری کلهر[۳]، کیمیا حسین‌پور[۴]، زهرا شیرزادی[۵]، دکتر زهرا کیانی[۶]، دکتر معصومه سیمبر[۷*]

۱. دانشجوی دکتری بهداشت باروری، کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دکتری تخصصی بهداشت باروری، واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان معتضدی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۳. دکتری تخصصی بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۶. استادیار مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۷. استاد گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکدهٔ پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۰۵ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۴/۱۱/۰۸

خلاصه

مقدمه: واژینوز باکتریایی (BV) در بارداری با پیامدهای نامطلوبی همراه است. برخی از مطالعات، کمبود ویتامین D را در بروز آن مؤثر و برخی دیگر آن را بی‌تأثیر دانسته‌اند. این مرور نظام‌مند با هدف تعیین ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار انجام شد.

روش‌کار: پایگاه‌های اطلاعاتی از جمله PubMed، Web of Science، Scopus، Embase با استفاده از کلیدواژه‌های "بارداری"، "ویتامین D" و "واژینوز باکتریایی" بدون محدودیت زمانی تا ۱۲ مارس ۲۰۲۵ جستجو شدند. موتور جستجوی Google نیز بررسی شد. ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده نیز با استفاده از چک‌لیست تعدیل شده نیوکاسل- اتاوا صورت گرفت. متاآنالیز با نرم‌افزار Stata، ارزیابی هتروژنیتی مطالعات با استفاده از شاخص I^2 و آزمون کوکران و ارزیابی سوگیری انتشار مطالعات از طریق نمودار قیفی و آزمون‌های Egger & Begg انجام شد.

یافته‌ها: از ۲۲۴ مطالعه اولیه، ۱۵ مطالعه با ۴۹۶۳ شرکت‌کننده وارد مرور شدند. ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی بر اساس شاخص نسبت شانس تعدیل شده با مقدار نسبت شانس تعدیل شده ۰/۹۸ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۹۱ تا ۱/۰۵) نشان داد به‌علت عدم وجود رابطه آماری معنادار، کمبود ویتامین D با افزایش یا کاهش خطر ابتلاء به واژینوز باکتریایی همراه نبود.

نتیجه‌گیری: سطح سرمی ویتامین D ارتباط آماری معناداری با واژینوز باکتریایی در دوران بارداری نشان نداد. به‌نظر می‌رسد این رابطه تحت تأثیر عوامل مداخله‌گر متعددی قرار دارد و ویتامین D به‌تنهایی نمی‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر مستقل در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: زنان باردار، عفونت‌های واژینال، واژینوز باکتریایی، واژینیت، ویتامین D

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر معصومه سیمبر؛ مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکدهٔ پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. **تلفن:** ۰۲۱-۲۲۴۳۹۷۸۱؛ **پست الکترونیک:** msimbar@yahoo.com

مقدمه

واژینوز باکتریایی[1] از جمله رایج‌ترین عفونت‌هایی است که دستگاه تناسلی زنان را در دوره باروری درگیر می‌سازد (۱). واژینوز باکتریایی در پی برهم خوردن تعادل میکروبیوتای واژن و تغییر pH ایجاد می‌شود و اغلب به‌دلیل رشد بیش از حد ارگانیسم‌های بی‌هوازی چون گاردنرلا واژینالیس[2] و یا مایکوپلاسما هومینیس[3] بروز می‌کند (۲). این عفونت ممکن است بدون علامت یا علامت‌دار باشد، اما در اکثر موارد با علائمی مانند ترشحات بدبو (مشابه بوی ماهی)، خارش و سوزش واژینال همراه است (۱، ۲).

شیوع واژینوز باکتریایی در میان زنان، بسته به جمعیت و شرایط منطقه‌ای متفاوت است؛ اما به‌طور کلی، نزدیک به یک‌سوم زنان در سراسر جهان در طول زندگی خود این عفونت را تجربه می‌کنند (۳). در ایالات متحده، تخمین زده می‌شود که ۴۹-۲۴٪ زنان به این عارضه مبتلا شوند (۲). بر اساس مطالعه مرور سیستماتیک صبور و همکاران (۲۰۱۸) (۴) در ایران، شیوع کلی واژینوز باکتریایی در زنان ایرانی (اعم از باردار و غیرباردار) حدود ۱۸/۹٪ گزارش شده است. این میزان در زنان باردار ایرانی برابر با ۱۶/۵٪ بوده که نسبت به جمعیت غیرباردار، شیوع کمتری را نشان می‌دهد.

واژینوز باکتریایی، به یکی از نگرانی‌های اصلی بهداشتی در دوران بارداری تبدیل شده است (۵). این نگرانی عمدتاً ناشی از عوارض نامطلوبی است که می‌تواند در دوران بارداری برای زنان به همراه داشته باشد (۶). این عوارض شامل: سقط در سه ماهه دوم بارداری، زایمان زودرس خودبه‌خودی (لیبر پره‌ترم)، پارگی زودرس پرده‌های جنینی، کوریوآمنیونیت[4] و اندومتریت[5] پس از زایمان می‌باشد (۱، ۶-۸). به علاوه نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به این عفونت واژینال نیز در معرض خطر بالاتری از نظر وزن کم هنگام تولد، آسفیکسی[6]، پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و لوله‌گذاری جهت حمایت تنفسی می‌باشند (۶، ۷).

برای پیشگیری و درمان واژینوز باکتریایی، راهکارهای دارویی و غیردارویی متعددی وجود دارد (۱، ۹). در میان روش‌های درمانی، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)[7] مصرف آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند مترونیدازول[8] و کلیندامایسین[9] را به‌عنوان درمان خط اول توصیه می‌کند (۱). علاوه بر درمان دارویی، اقدامات غیردارویی نیز می‌توانند نقش مؤثری در کاهش عود بیماری ایفا کنند؛ از جمله استفاده از پروبیوتیک‌ها (خوراکی یا واژینال)، ترک سیگار، اصلاح رژیم غذایی، حفظ pH طبیعی واژن و پرهیز از دوش واژینال مکرر. این مداخلات می‌توانند به‌ویژه در زنان با سابقه عود مکرر واژینوز باکتریایی، مکملی برای درمان دارویی و راهی برای پیشگیری پایدار باشند (۲).

به علاوه مطالعات عبدل و همکاران (۲۰۲۲) (۱۰)، مجتهدی و همکاران (۲۰۲۳) (۱۱) و نیک‌ورز و همکاران (۲۰۲۳) (۱۲) نشان دادند که کمبود مواد مغذی و ویتامین‌ها از جمله ویتامین D در بروز واژینوز باکتریایی نقش دارند. ویتامینD از ویتامین‌های محلول در چربی است که نقشی کلیدی در حفظ سلامت عمومی بدن ایفا می‌کند. این ویتامین در اشکال مختلفی در بافت‌های بدن وجود دارد و با اثرات گسترده‌اش، در پیشگیری از طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های توموری، کلیوی، قلبی- عروقی، پوستی، خودایمنی و عفونت‌های مختلف نقش دارد. یافته‌های مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ویتامین D همچنین در تنظیم تعادل میکروبی واژن نقش دارد. به‌ویژه در دوران بارداری، کمبود این ویتامین می‌تواند زنان را نسبت به ابتلاء به واژینوز باکتریایی مستعد سازد (۱۳-۱۵).

اما یافته‌های پژوهش لی و همکاران (۲۰۱۷) (۱۶) و همینطور پالپیتانی و همکاران (۲۰۱۹) (۱۷) نشان داد که ارتباطی بین بروز واژینوز باکتریایی و کمبود ویتامین D در زنان باردار وجود ندارد. در این راستا

[1] Bacterial Vaginosis
[2] Gardnerella vaginalis
[3] Mycoplasma hominis
[4] Chorioamnionitis
[5] Endometritis
[6] Asphyxia
[7] Food and Drug Administration
[8] Metronidazole
[9] Clindamycin

مطالعه مرور سیستماتیک ما و همکاران (۲۰۲۲) (۱۸) که با هدف بررسی ارتباط کمبود ویتامین D با واژینوز باکتریایی انجام شد، نشان داد که بین کمبود ویتامین D و خطر ابتلاء به واژینوز باکتریایی ارتباط آماری معنی‌داری وجود دارد. با توجه به شیوع بالای واژینوز باکتریایی در زنان باردار و پیامدهای نامطلوب آن بر سلامت مادر و نوزاد، شناسایی عوامل خطر و مداخلات پیشگیرانه اهمیت ویژه‌ای دارد. اگرچه برخی شواهد به نقش کمبود ویتامین D در بروز این عارضه اشاره کرده‌اند، نتایج پژوهش‌ها متناقض بوده و مرورهای سیستماتیک پیشین نیز جامعیت کافی نداشته‌اند؛ به‌ویژه اینکه بسیاری از مطالعات جدید یا پایگاه‌های مهمی مانند اسکوپوس در تحلیل‌های قبلی لحاظ نشده‌اند. از این رو، انجام مطالعه حاضر ضروری است تا با مرور جامع‌تر و تحلیل انتقادی‌تر شواهد، تصویر دقیق‌تری از ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار ارائه شود. چنین شواهدی می‌تواند مبنای بهتری برای برنامه‌های پیشگیری، درمان و سیاست‌گذاری‌های مرتبط با سلامت باروری فراهم آورد.

روش‌کار

استراتژی جستجو

این مطالعه مرور سیستماتیک با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی از جمله PubMed، Web of Science، Scopus، Embase با استفاده از کلیدواژه‌های "بارداری"، "ویتامین D" و "واژینوز باکتریایی" به همراه مترادف‌های آن‌ها از MeSH و Emtree و ترکیب آن‌ها با عملگرهای بولی AND و OR بدون محدودیت زمانی تا ۱۲ مارس ۲۰۲۵ به بررسی مطالعات پرداخت. هم‌چنین جستجوی دستی در Google نیز انجام شد. در این مطالعه از دستورالعمل استاندارد PRISMA که جهت گزارش‌دهی در مرورهای نظام‌مند و متاآنالیز به‌کار گرفته می‌شود، استفاده شد (۱۹). نمونه استراتژی جستجوی پایگاه داده PubMed در زیر آورده شده است. استراتژی جستجوی پایگاه داده‌ها در پیوست ۱ موجود است.

معیارهای ورود و خروج

در این مرور سیستماتیک، تنها مطالعات مشاهده‌ای شامل مقطعی، مورد - شاهدی و کوهورت که به بررسی ارتباط سطح ویتامین D با واژینوز باکتریایی در زنان باردار پرداخته بودند، وارد شدند؛ مشروط بر اینکه متن کامل آن‌ها به زبان فارسی یا انگلیسی در دسترس بود. در مقابل، مطالعات مروری، مداخله‌ای، کیفی، گزارش مورد[1]، نامه به سردبیر و نیز خلاصه مقالات همایش‌ها در فرآیند بررسی لحاظ نشدند. همچنین مقالاتی که جمعیت مورد مطالعه آن‌ها، زنان غیرباردار بودند و یا شامل زنان باردار مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مهم از جمله دیابت، کم‌خونی، بیماری‌های خودایمنی، نارسایی کلیوی و بیماری‌های مزمن کبدی می‌شدند، از تحلیل خارج شدند.

هیچ محدودیتی در خصوص سن بارداری شرکت‌کنندگان، روش تشخیص واژینوز باکتریایی (اعم از معیارهای آمسل[2]، نوگنت[3] یا سایر روش‌های تشخیصی معتبر) و نیز روش سنجش سطح ویتامین D (به‌صورت توتال یا فری) اعمال نگردید. تمامی مطالعاتی که اطلاعات لازم درباره تشخیص واژینوز باکتریایی و اندازه‌گیری سطح ویتامین D را گزارش کرده بودند، واجد شرایط ورود به مرور حاضر تلقی شدند.

تشخیص واژینوز باکتریایی معمولاً بر اساس معیارهای بالینی آمسل (Amsel) یا معیار آزمایشگاهی نوگنت (Nugent) صورت می‌گیرد. بر مبنای معیار آمسل، وجود حداقل ۳ مورد از ۴ ویژگی زیر برای تأیید تشخیص ضروری است: ترشحات یکنواخت، نازک و خاکستری یا شیری‌رنگ که دیواره واژن را می‌پوشاند؛ افزایش pH ترشحات واژن به بیش از ۴/۵؛ حضور سلول‌های سرنخ (Clue cells) که بیانگر اپی‌تلیوم پوشیده شده از باکتری در اسمیر میکروسکوپی است؛ و ایجاد بوی ماهی مشخص هنگام افزودن محلول ۱۰٪ هیدروکسید پتاسیم به ترشحات (آزمون Whiff). معیار نوگنت نیز مبتنی بر بررسی اسمیر رنگ‌آمیزی

[1] Case report
[2] Amsel criteria
[3] Nugent criteria

گرم واژن و امتیازدهی به تیپ‌های مختلف باکتری است؛ در این سیستم، افزایش تعداد گاردنرلا و باسیل‌های گرم‌منفی منحنی همراه با کاهش لاکتوباسیل‌ها موجب افزایش امتیاز می‌شود و کسب نمره ۱۰-۷ به‌عنوان نشانه قطعی واژینوز باکتریایی در نظر گرفته می‌گردد.

در مرحله بعد، مطالعات شناسایی شده وارد نرم‌افزار اندنوت شد و موارد تکراری حذف گردید. در ابتدای روند بررسی، عنوان و چکیده مطالعات مورد بررسی اولیه از نظر معیارهای ورود و خروج قرار گرفتند. در مرحله بعد، متن کامل مطالعات باقی‌مانده از مرحله قبل از نظر معیارهای ورود و خروج ارزیابی کامل شد. این مرحله توسط دو محقق به‌صورت جداگانه انجام و در موارد تضاد، از روش بحث برای رسیدن به یک نتیجه واحد استفاده شد.

اهداف اولیه و ثانویه

هدف اولیه این مرور سیستماتیک، تعیین ارتباط سطح ویتامین D با واژینوز باکتریایی در زنان باردار و هدف ثانویه آن، تعیین عوامل مرتبط با واژنوز باکتریایی در زنان باردار بود.

داده‌ها توسط دو محقق به‌طور مستقل استخراج شدند و در موارد عدم توافق، از روش بحث برای رسیدن به نتیجه واحد استفاده شد. برای هر مطالعه وارد شده، اطلاعات از قبیل نام نویسنده، سال انتشار، کشور محل مطالعه، حجم نمونه، میانگین سنی، سن بارداری، سطح ویتامین D شرکت‌کنندگان، روش تشخیص واژینوز باکتریایی و داده‌های متاآنالیزی (نسبت شانس و فاصله اطمینان) استخراج و ثبت گردید.

ارزیابی کیفیت مطالعات

برای ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده، از چک‌لیست تعدیل‌شده نیوکاسل- اتاوا (NOS)[1] استفاده شد (۲۰، ۲۱). این ابزار شامل ۵ بخش بوده و برای هر مطالعه، امتیازی در بازه ۰ تا ۵ اختصاص می‌یابد. مطالعات بر اساس مجموع امتیاز کسب شده، به دو دسته "کم‌خطر از نظر سوگیری" (کمتر مساوی ۳ امتیاز) و "پرخطر" (بیشتر از ۳ امتیاز) طبقه‌بندی شد (۲۲).

فرآیند ارزیابی کیفیت توسط دو نویسنده مستقل انجام شد. میزان توافق بین آن‌ها، ضریب توافق کاپا[2] برابر با ۰/۹۳ بود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata (نسخه ۱۷) انجام شد. در متاآنالیز به‌منظور ترکیب نتایج مطالعات، از نسبت شانس (OR)[3] استفاده شد. در مطالعاتی که میزان OR مستقیماً گزارش نشده بود، بر اساس اطلاعات جدول ۲×۲، میزان OR محاسبه شد. همچنین در صورت گزارش سایر شاخص‌های اندازه اثر در صورت امکان از تبدیل به نسبت شانس استفاده شد. سطح تفسیری برای این شاخص در شرایطی که مقدار آن زیر ۱ باشد به این صورت بود که مقدار ۰/۹۰ تا ۱ به‌عنوان ناحیه تفسیری بی‌اثر (Trivial)، ۰/۶۶ تا ۰/۸۹ به‌عنوان منطقه ضعیف، ۰/۵۰ تا ۰/۶۷ به‌عنوان متوسط، ۰/۵۱ تا ۰/۳۰ به‌عنوان قوی و کمتر از ۰/۳۰ به‌عنوان بسیار قوی در نظر گرفته شد. در شرایطی که میزان این شاخص بالاتر از ۱ باشد به این‌صورت است که ۱ تا ۱/۱۰ به‌عنوان ناحیه تفسیری بی‌اثر (Trivial)، ۱/۱۱۱ تا ۱/۴۹ به‌عنوان ضعیف، ۱/۵۰تا ۲/۴۹ به‌عنوان متوسط و ۲/۵۰ بالاتر به‌عنوان قوی در نظر گرفته شد (۲۳). با توجه به تنوع مورد انتظار در مطالعات اولیه، مدل Random و نوع Restricted maximum–likelihood انتخاب شد. ارزیابی هتروژنیتی مطالعات با استفاده از شاخص I^2 و Chi squared (Cochran Q) انجام شد که میزان I^2 بالاتر از ۷۵٪ به‌عنوان هتروژنیتی سطح بالا و قابل توجه، ۵۰-۲۵٪ در حد متوسط و کمتر از ۲۵٪ به‌عنوان سطح پایین هتروژنیتی در نظر گرفته شد (۲۴). نتیجه آزمون کوکران نیز با $p<0/5$ به‌عنوان هتروژنیتی قابل توجه در نظر گرفته شد. از روش تحلیل زیرگروه‌ها برای ارزیابی منبع احتمالی هتروژنیتی استفاده شد. ارزیابی سوگیری انتشار[4] مطالعات از طریق نمودار قیفی و آزمون‌های Egger & Begg انجام شد (۲۵). در تمام آنالیزها میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد؛ ولی برای آزمون‌های Egger و Begg سطح

[1] Modified Newcastle-Ottawa-Scale

[2] Kappa coefficient
[3] Odds Ratio
[4] Publication bias

معنادار $p<۰/۱۰$ در نظر گرفته شد. به‌منظور ارزیابی تأثیر تکیِ هر مطالعه بر یافته‌های کلی، از تحلیل حساسیت[1] با روش حذف تک‌مطالعه (Leave-one-out) استفاده شد (۲۶).

یافته‌ها

از میان ۲۲۴ مطالعه اولیه استخراج شده، عناوین و چکیده‌های مقالات پس از حذف موارد تکراری بررسی شدند. پس از کنار گذاشتن مقالاتی که با هدف مطالعه مرتبط نبودند و با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، متن کامل ۲۳ مطالعه مورد بررسی بیشتر قرار گرفت و در نهایت ۱۵ مطالعه در بخش سیستماتیک و از میان این مطالعات، ۱۲ مطالعه در بخش متاآنالیز مطالعه وارد شدند (شکل ۱).

خصوصیات مطالعات وارد شده

در این مرور سیستماتیک، در مجموع ۱۵ مطالعه مشاهده‌ای با طراحی‌های متنوع شامل مقطعی، مورد - شاهدی، کوهورت و آینده‌نگر وارد تحلیل شدند که عمده آن‌ها به‌صورت مقطعی اجرا شده بودند. حجم نمونه مطالعات وارد شده از ۹۰ نفر در مطالعه ماهش و همکاران (۲۰۲۳) (۲۷) در هند تا ۱۳۸۲ نفر در مطالعه کریستوف و همکاران (۲۰۲۰) (۲۸) در سوئیس متغیر بود. بیشترین تعداد مطالعات از ایالات متحده آمریکا (۶ مطالعه) (۲۹-۳۴) و عراق (۲ مطالعه) (۱۷، ۳۵) گزارش شده بود و تنها یک مطالعه از ایران (۳۶)، سوئیس (۲۸)، مالزی (۱۷)، لهستان (۱۴)، زیمباوه (۴۹)، هند (۲۸) و اوکراین (۳۸) در این مرور سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفت. سن زنان باردار شرکت‌کننده عمدتاً در دامنه ۴۹-۱۸ سال قرار داشت و میانگین سنی در اکثر مطالعات ۲/۲±۲۴/۲ سال بود. سن بارداری در مطالعات مختلف متفاوت و عمدتاً مربوط به سه ماهه اول بارداری (کمتر از ۱۳ هفته) یا اوایل بارداری گزارش شده بود، هرچند برخی مطالعات، سه ماهه دوم و حتی سه ماهه سوم را نیز دربرگرفته بودند. متن کامل مطالعات به زبان انگلیسی بود و تنها متن کامل یک مطالعه ایرانی به زبان فارسی گزارش شده بود. اغلب مطالعات، با مجموع ۶ مطالعه، در ایالات متحده آمریکا انجام شده بودند. طراحی بیشتر مطالعات به‌صورت مقطعی و تنها یک مطالعه به‌صورت مورد شاهدی انجام شده بود.

در بیشتر مطالعات آستانه کمبود ویتامین D بین ۳۰-۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر (یا معادل نانومول بر لیتر) تعریف شده بود و روش شناسایی و کمّی‌سازی ویتامین D عمدتاً مبتنی بر تکنیک‌های استاندارد آزمایشگاهی نظیر ELISA یا اندازه‌گیری مستقیم سرمی بود. برای شناسایی واژینوز باکتریایی، اکثریت مطالعات از اسمیر واژینال رنگ‌آمیزی شده و معیار نوگنت (Nugent) استفاده کرده بودند و تنها در ۲ مطالعه از معیار آمسل و در یک مطالعه از روش مولکولی تعیین توالی ژن SrRNA۱۶ استفاده شده بود. مطالعات وارد شده عمدتاً اثر متقابل عوامل مداخله‌گر (همانند سن، شاخص توده بدنی، وضعیت بارداری، نژاد، سوابق پزشکی، پاریته، رفتارهای جنسی و وضعیت اقتصادی-اجتماعی) را نیز در مدل‌های خود کنترل یا تعدیل کردند.

در دو مطالعه مالیار (۲۰۲۱) (۳۷) و دانلوپ و همکاران (۲۰۱۹) (۳۳) که ارزیابی‌ها در چندین مرحله صورت گرفته بود، برای انجام متاآنالیز، داده‌های مربوط به آخرین مرحله ارزیابی وارد تحلیل شدند. همچنین، فقط در مطالعه دانلوپ و همکاران (۲۰۱۹) (۳۳)، سطح ویتامین D آزاد (vitamin D Free) اندازه‌گیری شده بود، در حالی که در سایر مطالعات، معیار سنجش سطح ویتامین D، مقدار کل (Total vitamin D) بود. بنابراین، در متاآنالیز حاضر صرفاً داده‌های مربوط به سطح کل ویتامین D وارد شد و نتایج مربوط به سطح آزاد ویتامین D، به‌دلیل گزارش شدن تنها در یک مطالعه، در تحلیل لحاظ نشد.

ارزیابی کیفیت

همه مطالعات از جهت ارزیابی سطح کیفیت با توجه به اینکه از چک‌لیست تعدیل شده نیوکاسل- اتاوا استفاده شده بود، در حیطه "کم‌خطر از نظر سوگیری" قرار داشتند (جدول ۱).

[1] Sensitivity analysis

جدول ۱- ویژگی مطالعات وارد شده

نویسنده/ سال/ رفرنس	طراحی مطالعه	حجم نمونه	میانگین، میانه سنی یا حداکثر گروه سنی	سن بارداری	آستانه کمبود ویتامین D Total 25)) ((OH)D	روش تشخیص واژینوز باکتریایی	نتایج	عوامل کنترل شده	امتیاز ارزیابی کیفیت (NOS)
بدنار و همکاران (۲۰۰۹) (۳۴)	کوهورت	۴۶۹	۲۹-۲۰ سال	کمتر از ۱۶ هفته	کمتر از ۲۰ نانومول بر لیتر	اسمیر واژینال رنگ‌آمیزی شده و تفسیر بر اساس معیار نوگنت	نسبت شیوع تعدیل شده: (۲/۶۹-۱/۰۱؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۱/۶۵ تبدیل به Adjusted odds ratio ۲/۰۵ (۵/۴۳ تا ۱/۰۱)	فاکتورهای نژاد و بیماری‌های مقاربتی	۵
کریستوف و همکاران (۲۰۲۰) (۲۸)	مقطعی	۱۳۸۲	۳۰ سال: میانه (IQR:۲۲-۳۸)	کمتر از ۱۳ هفته	کمتر از ۲۵ نانومول بر لیتر	معیار آمسل	نسبت شانس (OR): (۱/۵۱ تا ۰/۲۷؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۰/۶۹	-	۵
دانلوپ و همکاران (۲۰۱۹) (۳۳)	کوهورت	۱۳۷	۲۴/۳±۴/۳ سال	ویزیت اول هفته‌های ۱۴-۸ ویزیت دوم هفته‌های ۳۰-۲۴	کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر	اسمیر واژینال رنگ‌آمیزی شده و تفسیر بر اساس معیار نوگنت	نسبت شانس تعدیل شده در ویزیت اول (Adjusted OR): سطح توتال ویتامین D (۱/۰۱ تا ۰/۹۱؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۰/۹۶ سطح آزاد ویتامین D (۱/۴۱ تا ۰/۸۰؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۱/۰۶ نسبت شانس تعدیل شده در ویزیت دوم (Adjusted OR): سطح توتال ویتامین D (۰/۹۹ تا ۰/۸۹؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۰/۹۴ سطح آزاد ویتامین D (۱/۱۰ تا ۰/۶۹، فاصله اطمینان ۹۵٪) ۰/۸۸	سن، پاریته، وضعیت بیمه، شاخص توده بدنی اوایل بارداری، سن بارداری در زمان ویزیت، دریافت آنتی‌بیوتیک در ویزیت‌های قبلی	۴
دانلوپ و همکاران (۲۰۱۱) (۳۲)	کوهورت	۱۶۰	۲۴/۱۴±۶/۰۴ سال	۳۴/۹۰±۳/۳۷ هفته	کمتر از ۲۰ نانوگرم برمیلی‌لیتر	اسمیر واژینال رنگ‌آمیزی شده و تفسیر بر اساس معیار نوگنت	نسبت شانس (OR): (۴/۱ تا ۰/۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۱/۴ نسبت شانس تعدیل شده (Adjusted OR): (۳/۸۵ تا ۰/۳۹؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۱/۲	سیگار کشیدن، نژاد، سن، شاخص توده بدنی، سن بارداری در زمان زایمان، منبع پرداخت کننده	۳
لی و همکاران (۲۰۱۷) (۱۶)	مشاهده‌ای آینده‌نگر	۶۸۰	۳۰/۰±۴/۳۶ سال	۳۸/۶±۱/۱۷ هفته	کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر	-	نسبت شانس تعدیل شده (Adjusted OR): (۱/۰۸ تا ۰/۹۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۱/۰۱	سن، شاخص توده بدنی	۵
هنسل و همکاران (۲۰۱۱) (۳۱)	مقطعی	۴۴۰	۴۹-۱۴ سال	کمتر از ۱۳ هفته	کمتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر	اسمیر واژینال رنگ‌آمیزی شده و تفسیر بر اساس معیار نوگنت	نسبت شانس تعدیل شده (Adjusted OR): (۷/۲۸ تا ۱/۱۳؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۲/۸۷	سن، شاخص توده بدنی، نژاد، تحصیلات، درآمد، وضعیت تأهل، سن اولین رابطه جنسی، تعداد پارتنر جنسی، رابطه جنسی محافظت نشده، وضعیت بارداری، استفاده از	۵

								روش پیشگیری از بارداری خوراکی، سیگار کشیدن، تعداد دفعات شستشوی واژن در ۶ ماه گذشته	
پالپیتانی و همکاران (۲۰۱۹) (۱۷)	مقطعی	۱۰۰	۱۸-۳۵ سال	کمتر از ۱۳ هفته	کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر	معیار آمسل	نسبت شانس: ۰/۶۳ (۰/۲۷ تا ۱/۴۷؛ فاصله اطمینان ۹۵٪)	-	۴
اسکوروُنسکا (۲۰۱۴) (۴۵)	مقطعی	۱۰۲	۳۱/۴±۴/۲ سال	بیشتر از ۲۶ هفته	کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر	-	کاهش سطح ویتامین D با افزایش بروز واژینوز باکتریایی مرتبط بوده است (p<۰/۰۵). نسبت شانس: -	-	۴
عید نهی و همکاران (۲۰۲۲) (۳۵)	مورد شاهدی	۹۰ (۵۰ زن مبتلا به واژینوز باکتریایی و ۴۰ زن غیرمبتلا)	۲۷/۳۴±۶/۸۸ سال	کمتر از ۱۳ هفته	-	اسمیر واژینال رنگ‌آمیزی شده	مقایسه میانگین سطح ویتامین D در دو گروه (p=۰/۰۰۱): گروه مبتلا به واژینوز باکتریایی: ۱۹/۹±۱۱/۲ گروه عدم مبتلا واژینوز باکتریایی: ۳۳/۷±۱۴/۹ تبدیل به نسبت شانس (OR): ۰/۱۴۵ (۰/۳۲۴ تا ۰/۰۶۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪)	-	۳
ترنر و همکاران (۲۰۱۶) (۱۴)	آینده‌نگر	۱۴۱	۲۵ سال: میانه (IQR :۲۱-۲۸)	کمتر از ۱۳ هفته	کمتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر	اسمیر واژینال رنگ‌آمیزی شده و تفسیر بر اساس معیار نوگنت	نسبت شانس (OR): ۰/۸۴ (۱/۴۴ تا ۰/۴۹؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) نسبت شانس تعدیل شده (Adjusted OR): ۰/۸۸ (۱/۵۴ تا ۰/۵۱؛ فاصله اطمینان ۹۵٪)	سن، پاریته، تحصیلات، وضعیت ابتلاء به HSV-2، وضعیت ختنه شریک جنسی، رابطه جنسی در ۳ ماه گذشته، عادات بهداشت واژن، تعداد رابطه جنسی، استفاده از کاندوم، تعداد شرکای جنسی	۵
ریاحی‌نژاد و همکاران (۲۰۱۴) (۳۶)	مقطعی	۲۸۰	۲۶/۲±۴/۸۱ سال	کمتر از ۱۳ هفته	کمتر از ۲۰ نانومول بر دسی‌لیتر	-	-	-	۵
ماهش و همکاران (۲۰۲۳) (۲۷)	مقطعی	۹۰	۱۸-۴۵	کمتر از ۱۳ هفته	کمتر از ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر	اسمیر واژینال رنگ‌آمیزی شده و تفسیر بر اساس معیار نوگنت	نسبت شانس (OR): ۶/۳۳ (۲۰/۹۷ تا ۱/۹۱؛ فاصله اطمینان ۹۵٪)	-	۴
روزن و	مقطعی	۶۳۴	۲۶/۶±۶/۹ سال	۲۴-۲۹ هفته	-	تعیین توالی ژن		نژاد، سن	۴

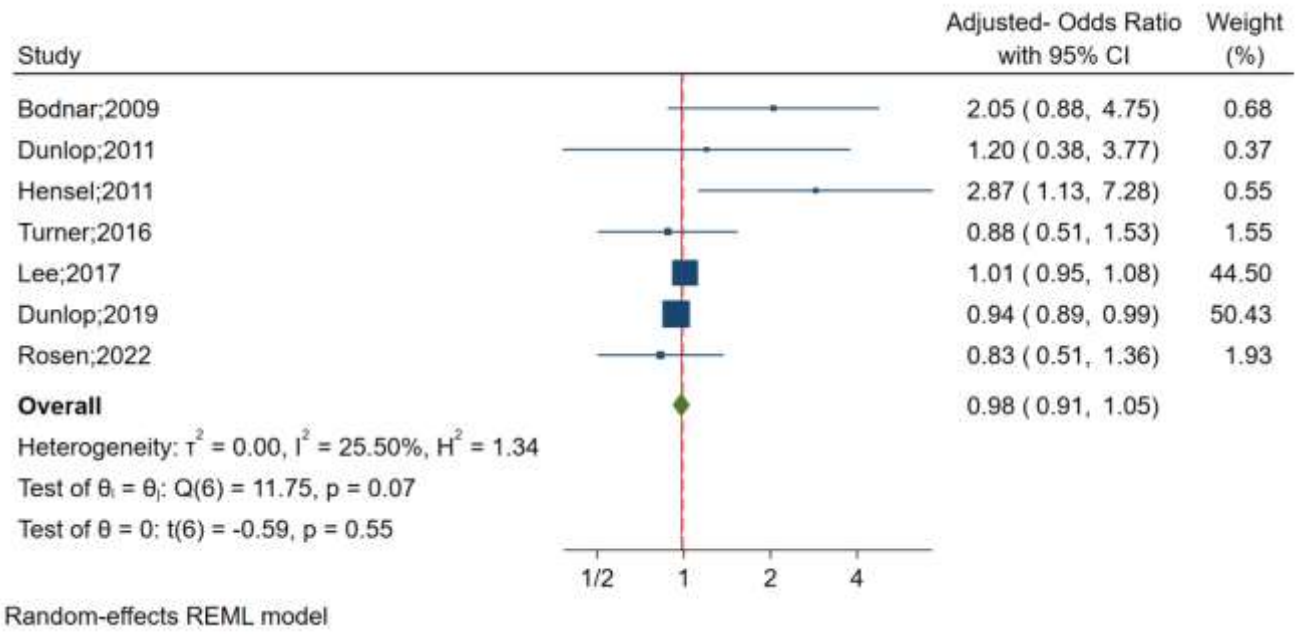
همکاران (۲۰۲۲) (۳۰)				S rRNA۱۶		نسبت شانس تعدیل شده (Adjusted OR): (۱/۳۷ تا ۰/۵۱؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۰/۸۳	پاریته، شاخص توده بدنی، تعداد وقایع استرس‌زا	
مالیار و همکاران (۲۰۲۱) (۳۷)	کوهورت	۱۰۰	۲۵/۱±۲/۶ سال	۱۰-۱۲ ۲۰-۲۲ ۳۰-۳۲ هفته	کمتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر	اسمیر واژینال رنگ‌آمیزی شده و تفسیر بر اساس معیار نوگنت	نسبت شانس (OR): (۱۶/۱۶ تا ۱/۵۰؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) ۴/۹۳	-	۴
آکوه و همکاران (۲۰۱۸) (۲۹)	کوهورت	۱۵۸	۱۷/۱±۱/۱ سال	۱۰/۵±۴/۷ هفته	کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر	-	کاهش سطح ویتامین D در بارداری با افزایش خطر واژینوز باکتریایی مرتبط است (p=۰/۰۲). نسبت شانس: -	-	۴

متاآنالیز

از مجموع مطالعات وارد شده، اطلاعات مورد نیاز برای انجام متاآنالیز در ۱۲ مطالعه فراهم بود. بر اساس اطلاعات به‌دست آمده، در ۷ مطالعه امکان بررسی ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی بر اساس شاخص نسبت شانس تعدیل شده (Adjusted OR) وجود داشت و در ۷ مطالعه نیز این ارتباط بر اساس شاخص نسبت شانس خام (Crude OR) گزارش شده بود. شایان ذکر است که در ۲ مطالعه هر دو شاخص نسبت شانس تعدیل شده و خام به‌طور هم‌زمان گزارش شده بود.

تعیین ارتباط بین ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار بر اساس شاخص نسبت شانس تعدیل شده (Odds ratio Adjusted)

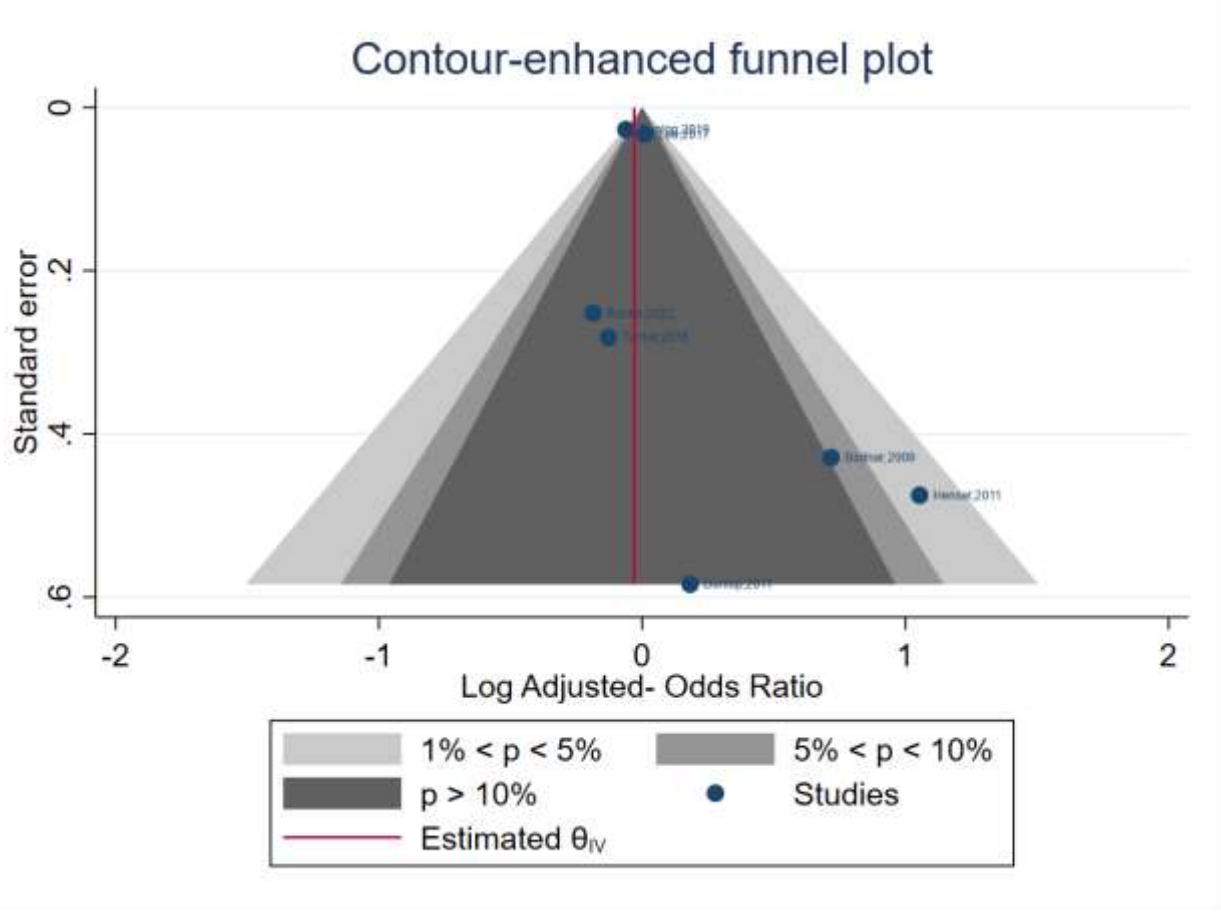
بر اساس متاآنالیز ترکیبی از ۷ مطالعه، ارتباط آماری معناداری بین سطح ویتامین D مادران و خطر ابتلاء به واژینوز باکتریایی در دوران بارداری مشاهده نشد (نسبت شانس تعدیل‌شده= ۰/۹۸، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۹۱-۱/۰۵). وجود عدد ۱ در بازه اطمینان نشان می‌دهد که این رابطه از لحاظ آماری معنادار نبوده و کمبود ویتامین D با افزایش یا کاهش خطر ابتلاء به واژینوز باکتریایی همراه نبوده است. همچنین بر اساس مناطق تفسیری شاخص نسبت شانس، مقدار این رابطه در ناحیه Trivial قرار دارد. نتایج حاصل از شاخص های هتروژنیتی در این ترکیب متاآنالیزی، نشان‌دهنده هتروژنیتی نسبتاً پایین بین مطالعات مورد بررسی بود (I^2=٪۲۵/۵۰؛ Chi^2=۱۱/۷۵؛ p=۰/۰۷) (شکل ۲).



شکل ۲- نمودارهای جنگلی برای متاآنالیز ارتباط بین سطح ویتامین D با واژینوز باکتریایی (نسبت شانس تعدیل شده)

ارزیابی سوگیری انتشار

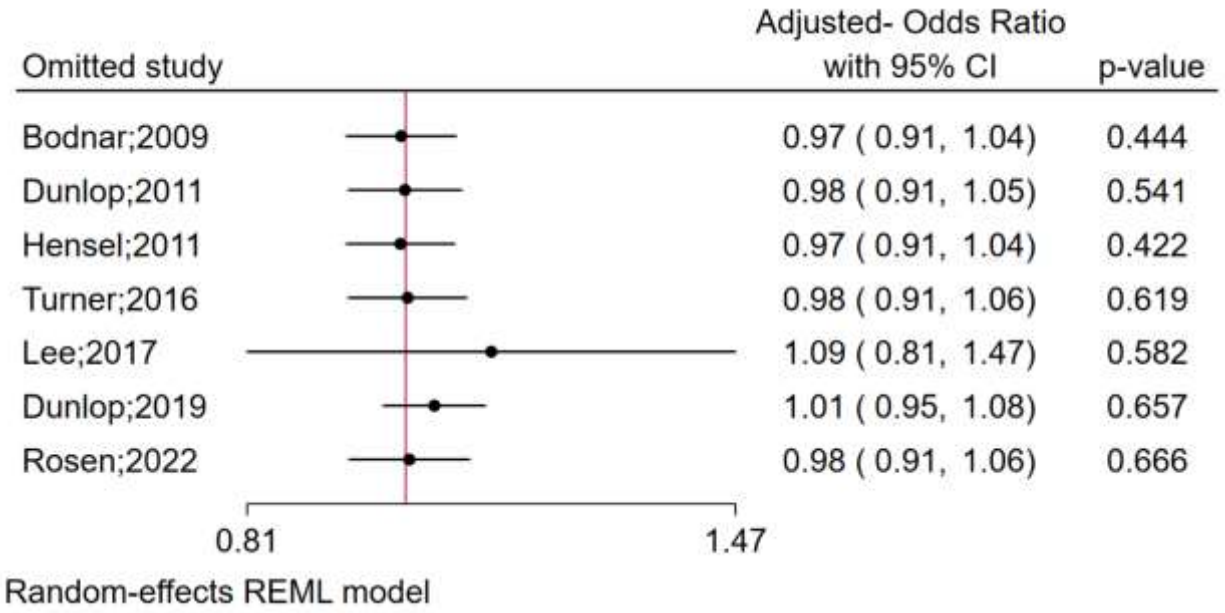
به‌منظور بررسی وجود سوگیری انتشار میان مطالعات وارد شده در متاآنالیز بر اساس شاخص نسبت شانس تعدیل شده، نمودار قیفی ترسیم گردید. در بررسی بصری نمودار، شواهدی از احتمال سوگیری انتشار در نتایج مشاهده نشد (شکل ۳). همچنین، ارزیابی آماری با استفاده از آزمون‌های Begg (Z=۱/۵۰، p=۰/۲۳۳) و Egger (t=۱/۶۱، p=۰/۳۶۸) نیز شواهد آماری از وجود سوگیری انتشار در ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی بر اساس شاخص Adjusted Odds Ratio نشان نداد (p>۰/۱۰).



شکل ۳- نمودار قیفی متاآنالیز ارتباط بین سطح ویتامین D با واژینوز باکتریایی (نسبت شانس تعدیل شده)

آنالیز تحلیل حساسیت

تأثیر هر مطالعه واحد بر نتیجه نهایی متاآنالیز ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار بر اساس شاخص نسبت شانس تعدیل شده (Adjusted Odds Ratio) با رویکرد متاآنالیز با روش حذف تک‌مطالعه (Leave- one-out metaanalysis) بررسی شد. نتایج این بخش نشان داد با حذف هر مطالعه واحد، تغییر قابل توجهی در میزان نسبت شانس تعدیل شده ایجاد نمی‌شود (شکل ۴).



شکل ۴- تجزیه و تحلیل تأثیر هر مطالعه، جداگانه، بر برآوردهای تلفیقی از هدف اولیه (ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار بر اساس شاخص نسبت شانس تعدیل شده)

تعیین ارتباط بین ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار بر اساس شاخص نسبت شانس خام[1]

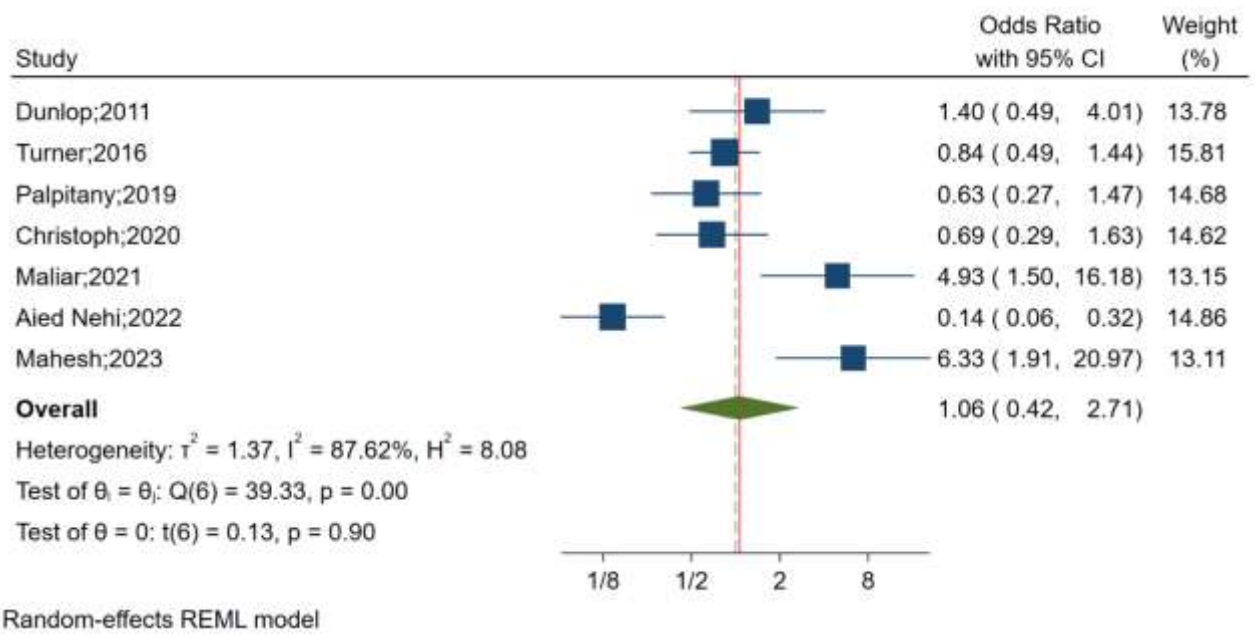
بر اساس متاآنالیز ترکیبی از ۷ مطالعه، ارتباط آماری معناداری بین سطح ویتامین D مادران و خطر ابتلاء به واژینوز باکتریایی در دوران بارداری بر اساس شاخص نسبت شانس خام مشاهده نشد (نسبت شانس: ۱/۰۶، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲/۷۱-۰/۴۲). قرار گرفتن عدد ۱ در بازه اطمینان، بیانگر عدم معناداری آماری این ارتباط بود و نشان می‌دهد که سطوح پایین یا بالای ویتامین D به‌طور معنی‌داری با افزایش یا کاهش خطر واژینوز باکتریایی همراه نبوده است. همچنین، با توجه به مقدار شاخص نسبت شانس، شدت این ارتباط نیز در محدوده "بی‌اهمیت" (Trivial) قرار می‌گیرد. با این‌حال، بررسی شاخص‌های هتروژنیتی نشان داد که هترژنیتی بالایی بین نتایج مطالعات وجود دارد (I^2=٪۸۷/۶۲؛ Chi^2=۳۹/۳۳؛ p=۰/۰۰) (شکل ۴). به‌منظور شناسایی منبع احتمالی این هتروژنیتی در نتیجه ترکیب کلی مطالعات، از تحلیل زیرگروه‌ها استفاده شد. تحلیل زیرگروه‌ها بر اساس سه متغیر معیار تشخیص واژینوز باکتریایی، نوع طراحی مطالعات و سن حاملگی در زمان سنجش سطح ویتامین D انجام شد.

تحلیل زیر گروه در تعیین ارتباط بین ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار بر اساس شاخص نسبت شانس خام (Crude Odds ratio):

بر اساس تحلیل زیرگروه‌ها، از بین متغیرها، معیار تشخیص واژینوز باکتریایی نقش بیشتری در کاهش هتروژنیتی داشت و تفاوت معناداری بین نتایج مطالعاتی که از معیار نوگنت (Nugent) و آمسل (Amsel) استفاده کردند، وجود داشت؛ به این‌صورت که مطالعاتی که از معیار نوگنت جهت تشخیص استفاده کردند (۴ مطالعه)، نسبت شانس ۲/۲۴ (بازه اطمینان ۰/۸۳ تا ۶/۰) نشان دادند که روندی به سمت افزایش احتمال واژینوز بایتریایی در زنان با سطح پایین ویتامین D داشت، اما این نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبودند. البته شاخص‌های هتروژنیتی، هتروژنیتی بالایی را نشان دادند. در مقابل، ۲ مطالعه‌ای که معیار آمسل را

[1] Crude Odds ratio

به‌کار بردند، نسبت شانس ۰/۶۶ (۰/۳۶ تا ۱/۲۱) داشتند و ناهمگنی در این گروه ناچیز بود. تعامل بین دو معیار تشخیصی معنی‌دار بود (p=۰/۰۴) که نشان‌دهنده تأثیر نوع معیار تشخیص بر نتایج بود. همچنین در مراحل بالاتر بارداری، رابطه بین سطح ویتامین D و واژینوز قوی‌تر به‌نظر می‌رسد، ولی تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. طراحی مطالعه نیز بر نتایج تأثیرگذار بود، هرچند به‌دلیل تعداد پایین مطالعات در هر گروه، نتیجه‌گیری قطعی محدود است (جدول ۲ و فایل ضمیمه شکل‌های S1-S3).



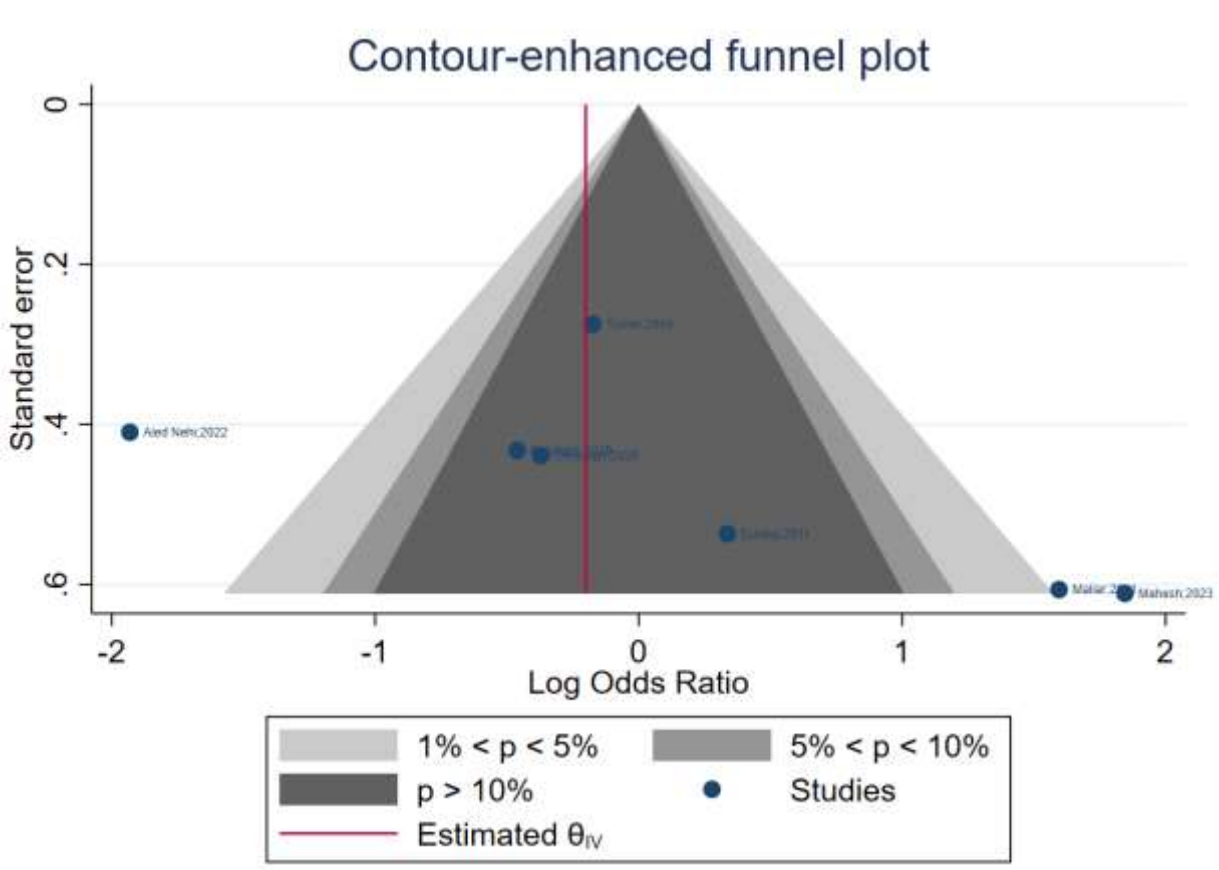
شکل ۵- نمودارهای جنگلی برای متاآنالیز ارتباط بین سطح ویتامین D با واژینوز باکتریایی (نسبت شانس خام)

جدول ۲- تجزیه و تحلیل زیرگروه در ارتباط بین سطح ویتامین D در زنان باردار با واژینوز باکتریایی (نسبت شانس خام)

متغیرهای زیرگروه		تعداد	نسبت شانس	فاصله اطمینان	تست ناهمگنی (p-value) chi^2	I^2	آزمایش تعامل (p-value)
معیارهای تشخیصی واژینوز باکتریایی	نوگنت	۴	۲/۲۴	۶/۰ تا ۰/۸۳	p<۰/۰۰۱	٪۷۶/۵۴	۰/۰۴
	آمسل	۲	۰/۶۶	۱/۲۱ تا ۰/۳۶	p<۰/۰۰۱	٪۰/۰	
سن بارداری	کمتر یا مساوی ۲۰ هفته	۵	۰/۷۷	۲/۳۶ تا ۰/۲۵	p<۰/۰۰۱	٪۸۹/۶۳	۰/۱۶
	بیشتر از ۲۰ هفته	۲	۲/۵۵	۸/۷۳ تا ۰/۷۴	۰/۱۲	٪۵۸/۶۲	
نوع مطالعه	مطالعه مقطعی	۳	۱/۳۲	۵/۴۸ تا ۰/۳۲	p<۰/۰۰۱	٪۸۴/۹۲	p<۰/۰۰۱
	مطالعه مورد-شاهدی	۱	۰/۱۴	۱/۰۶ تا ۰/۳۲	-	-	
	کوهورت یا مطالعه طولی	۳	۱/۶۲	۴/۴۲ تا ۰/۵۹	۰/۰۳	٪۷۲/۶۷	
همه مطالعات		۷	۱/۰۶	۲/۷۱ تا ۰/۴۲	p<۰/۰۰۱	٪۸۷/۶۲	-

ارزیابی Publiacation Bias

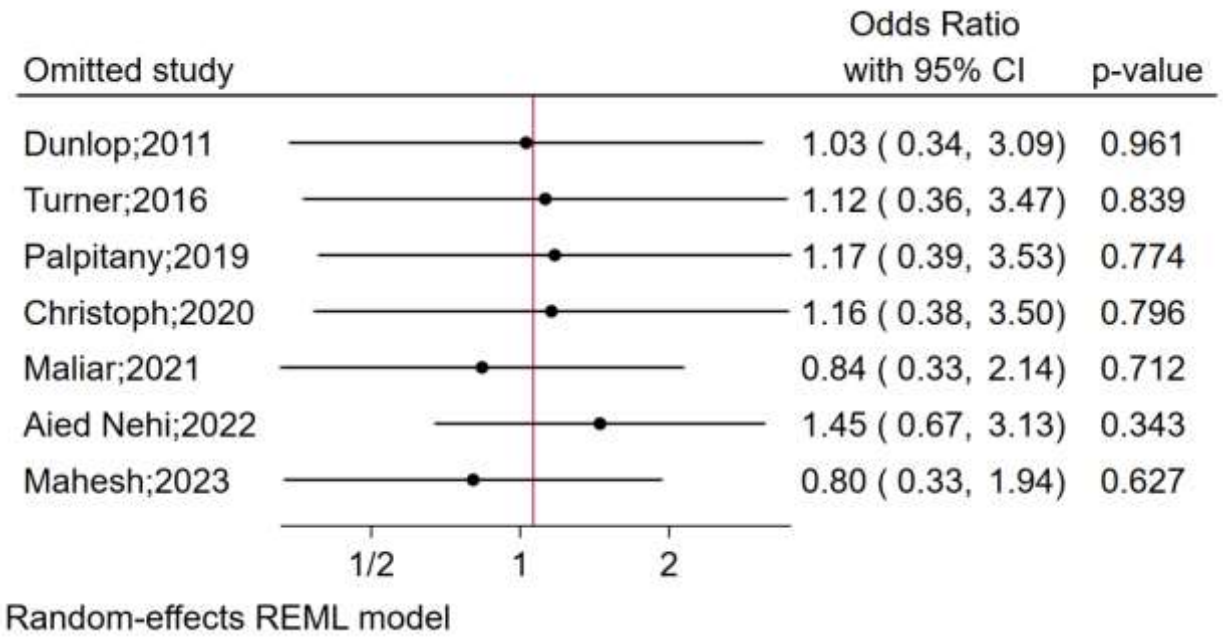
به‌منظور بررسی وجود سوگیری انتشار میان مطالعات وارد شده در متاآنالیز بر اساس شاخص نسبت شانس خام، نمودار قیفی رسم شد و افزون بر آن، آزمون‌های آماری Begg و Egger با سطح معنی‌داری ۰/۱۰ مورد استفاده قرار گرفتند. نتیجه نمودار قیفی، احتمال سوگیری انتشار را نشان داد (شکل ۶). نتایج آزمون‌های Begg (Z=۲/۱، p=۰/۰۳۵۵) و Egger (t=۲/۰۶، p=۰/۰۹۴۷) نیز هر دو بیانگر وجود شواهدی از سوگیری انتشار در مطالعات مورد بررسی بودند (p<۰/۱۰). با این‌حال، باید تأکید کرد که به‌دلیل محدود بودن تعداد مطالعات وارد شده (۷ مطالعه)، قدرت آزمون‌های آماری و نمودار قیفی جهت تشخیص قطعی سوگیری انتشار پایین بوده و نتایج این بخش باید با احتیاط تفسیر شوند.



شکل ۶- نمودار قیفی متاآنالیز ارتباط بین سطح ویتامین D با واژینوز باکتریایی (نسبت شانس خام)

آنالیز تحلیل حساسیت

تأثیر هر مطالعه واحد بر نتیجه نهایی متاآنالیز ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار بر اساس شاخص نسبت شانس خام (Crude Odds Ratio) با رویکرد متاآنالیز با روش حذف تک‌مطالعه (Leave- one-out metaanalysis) بررسی شد. نتایج این بخش نشان داد با حذف هر مطالعه واحد، تغییر قابل توجهی در میزان نسبت شانس خام ایجاد نمی‌شود (شکل ۷).



شکل ۷- تجزیه و تحلیل تأثیر هر مطالعه، جداگانه، بر برآوردهای تلفیقی از هدف اولیه (ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار بر اساس شاخص نسبت شانس خام)

بحث

نتایج مطالعه حاضر که با هدف بررسی ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی در زنان باردار انجام شد، نشان داد که ارتباط آماری معناداری بین سطح ویتامین D با وقوع واژینوز باکتریایی در زنان باردار وجود ندارد. بنابراین سطوح پایین یا بالای ویتامین D به‌طور معنی‌داری با افزایش یا کاهش خطر واژینوز باکتریایی همراه نبوده است.

ویتامین D به‌عنوان یک تنظیم کننده ایمنی در بدن انسان محسوب می‌شود که با تأثیر بر عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی، از جمله افزایش تولید پپتیدهای ضدمیکروبی مانند کاتلیسیدین[1]، می‌تواند در حفظ تعادل فلور واژینال و مهار رشد باکتری‌های بیماری‌زا نقش کلیدی ایفا کند (۳۸). از آنجایی که واژینوز باکتریایی به سبب پیامدهای نامطلوبی که می‌تواند در دوران بارداری ایجاد کند، به یکی از نگرانی‌های اصلی بهداشتی در دوران بارداری تبدیل شده است، در این راستا نتایج مطالعه مجتهدی و همکاران (۲۰۲۳) و نیک‌ورز و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد، کمبود مواد مغذی و ویتامین‌ها از جمله ویتامین D در بروز واژینوزباکتریایی تأثیر دارد (۱۱، ۱۲). در مطالعه بودنار و همکاران (۲۰۰۹) یک ارتباط دوطرفه بین سطوح ویتامین D و شیوع واژینوز باکتریایی مشاهده شد که با افزایش سطح ویتامین D از ۲۵ به ۸۰ نانوگرم/میلی‌لیتر، شیوع این بیماری کاهش می‌یافت (۳۴). مطالعه لیو و همکاران (۲۰۰۹) نیز نشان داد که ویتامین D و ۱،۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D باعث ترشح کاتلیسیدین می‌شود که پروتئینی ضد میکروبی است و افزایش بیان این پروتئین در طول زمان زایمان در واژن زنان باردار، نقش محافظتی در برابر خطر ابتلاء به واژینوز باکتریایی ایفا می‌کند (۳۹). در مطالعه دیویس و همکاران (۲۰۱۰)، نتایج مشابهی به‌دست آمد و ارتباط معناداری بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی در دوران بارداری مشاهده شد (۴۰). همچنین، در مطالعات حیوانی و انسانی مشاهده شده است که ویتامین D با تأثیر بر

[1] Cathelicidin

ژن‌های درگیر در سیستم ایمنی، از جمله ژن‌های سازنده دیفنسین[1] و کاتلیسیدین، پاسخ ایمنی ذاتی را بهبود می‌بخشد. بنابراین کاهش سطوح ویتامین D با کاهش سطح این پروتئین‌های آنتی‌باکتریال همراه است (۴۱, ۴۲). یافته‌های مرور سیستماتیک ما و همکاران (۲۰۲۲) که با هدف بررسی ارتباط کمبود ویتامین D با واژینوز باکتریایی انجام شد، نشان داد که بین کمبود ویتامین D و خطر ابتلاء به واژینوز باکتریایی ارتباط آماری معنی‌داری وجود دارد (۱۸).

با وجود شواهدی که برخی مطالعات درباره ارتباط کمبود ویتامین D با افزایش خطر ابتلاء به واژینوز باکتریایی گزارش کرده‌اند، نتایج مطالعات دیگری نتوانسته‌اند این ارتباط را به‌صورت معنادار تأیید کنند. مطالعه ترنر و همکاران (۲۰۱۶) که در میان زنان زیمبابوه‌ای انجام شد، نتوانست ارتباط آماری معناداری بین سطح سرمی ویتامین D و شیوع یا بروز واژینوز باکتریایی نشان دهد. نویسندگان این مطالعه پیشنهاد کردند که عواملی همچون تنوع ژنتیکی، سبک زندگی و شاخص‌های بهداشتی اجتماعی ممکن است در تعدیل این رابطه نقش داشته باشند و صرفاً سطح ویتامین D نمی‌تواند به‌عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل برای واژینوز باکتریایی در نظر گرفته شود (۱۴). در مطالعه پالپیتانی و همکاران (۲۰۱۹) در شهر اربیل عراق نیز ارتباط معناداری میان کمبود ویتامین D و واژینوز باکتریایی در سه ماهه اول بارداری میان زنان باردار مشاهده نشد. نویسندگان این مطالعه عواملی مانند فلور نرمال واژن، بهداشت فردی، تعداد زایمان‌ها و وضعیت ایمنی بدن را نسبت به سطح ویتامین D در ابتلاء به واژینوز باکتریایی مؤثرتر دانستند (۱۷). همچنین در مطالعه هالیس و همکاران (۲۰۱۱) که به‌صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور و تصادفی انجام شد، مصرف دوزهای بالا از ویتامین D (۲۰۰۰ IU و ۴۰۰۰ IU در روز) در دوران بارداری باعث بهبود معنادار در شاخص‌های مربوط به واژینوز باکتریال نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که حتی با تأمین کافی ویتامین D در سطح سرمی، احتمالاً مکانیزم‌های پیچیده‌تری در بروز و کنترل واژینوز باکتریایی دخیل هستند که صرفاً از طریق مکمل‌یاری ویتامین D قابل تعدیل نیستند (۴۳). در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۷) نیز که در میان زنان باردار در مالزی انجام شد، اگرچه شیوع کمبود ویتامین D نسبتاً بالا بود، اما ارتباطی بین این کمبود و واژینوز باکتریایی گزارش نشد. نویسندگان به این نتیجه رسیدند که تفاوت در عوامل تغذیه‌ای، ژنتیکی و محیطی ممکن است نقش تعدیل کننده‌ای در این زمینه ایفا کرده باشند (۱۶). در نهایت، مطالعه اسچول و همکاران (۲۰۱۴) نیز در همین راستا نشان داد که مکمل یاری ویتامین D در دوران بارداری تأثیر قابل توجهی بر کاهش شیوع واژینوز باکتریایی نداشته است. نویسندگان معتقد بودند که سطح ویتامین D ممکن است تنها یک نشانگر جانبی سلامت عمومی باشد و علت مستقیم در بروز عفونت‌های واژینال محسوب نمی‌شود (۴۴). اختلاف نتایج میان مطالعات ممکن است به تفاوت در طراحی مطالعات، جمعیت‌های مورد مطالعه، معیارهای تشخیص واژینوز باکتریایی، روش‌های اندازه‌گیری ویتامین D و کنترل عوامل مخدوش‌کننده مرتبط باشد. یافته‌های مطالعه حاضر با مطالعاتی مانند ترنر (۲۰۱۶) (۱۴) و پالپیتانی (۲۰۱۹) (۱۷) همخوانی داشت و تفاوت با مطالعات مثبت می‌تواند ناشی از کنترل ناکافی عوامل محیطی و تغذیه‌ای یا تفاوت در دوز و مدت زمان مکمل‌یاری ویتامین D باشد.

نقاط قوت و ضعف پژوهش

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به استفاده از یک استراتژی جستجوی جامع، ارزیابی و استخراج داده‌ها به‌صورت مستقل توسط دو پژوهشگر و همچنین اعمال معیارهای انتخاب دقیق اشاره کرد. علاوه بر این، در نتایج حاصل از تحلیل‌ها، شواهدی از وجود سوگیری انتشار مشاهده نشد که نشان‌دهنده اتکاپذیری نسبی داده‌های گردآوری شده است.

با وجود نقاط قوت مذکور، این مطالعه با محدودیت‌هایی نیز همراه بود. تعداد اندک مطالعات وارد شده باعث شد که نتایج به‌دست آمده غیرقطعی باشند، بنابراین تفسیر و تعمیم یافته‌ها نیازمند احتیاط

[1] Defensin

قابل توجه است. همچنین به‌نظر می‌رسد ارتباط بین سطح ویتامین D و واژینوز باکتریایی تحت تأثیر عوامل مداخله‌گر متعددی قرار دارد و نمی‌توان کمبود ویتامین Dرا به‌تنهایی و به‌صورت مستقیم به‌عنوان عامل خطر قطعی برای این عارضه در زنان باردار قلمداد کرد. از این رو، پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با طراحی‌های دقیق‌تر، اندازه‌گیری استاندارد متابولیت‌های فعال ویتامین D و کنترل جامع‌تر عوامل مخدوش‌کننده انجام شوند. همچنین بررسی مکانیزم‌های ایمنی و التهابی مرتبط با سطح ویتامین D می‌تواند در روشن‌تر شدن نقش این ویتامین در پیشگیری یا تسهیل بروز واژینوز باکتریایی نقش مهمی ایفا کند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مرور نظام‌مند و متاآنالیز نشان داد که سطح سرمی ویتامین D با بروز واژینوز باکتریایی در دوران بارداری ارتباط آماری معناداری ندارد. با وجود سازوکارهای ایمنی پیشنهاد شده برای ویتامین D، تنوع در طراحی مطالعات، تفاوت‌های ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی در جمعیت‌های مورد مطالعه می‌توانند تبیین کننده ناهمخوانی نتایج باشند. بر این اساس، ویتامین D را نمی‌توان به‌عنوان یک عامل خطر یا محافظتی مستقل برای واژینوز باکتریایی معرفی کرد. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با طراحی‌های مداخله‌ای دقیق‌تر، اندازه‌گیری متابولیت‌های فعال و کنترل عوامل مخدوش کننده انجام شوند تا نقش بالقوه این ویتامین در سلامت واژینال به‌ویژه در دوران بارداری با دقت بیشتری بررسی گردد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری و مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

در انجام این پژوهش از حمایت مالی اشخاص حقیقی و حقوقی استفاده نشد. بنابر اظهار نویسندگان این مقاله، تعارض منافعی وجود نداشت و همه نویسندگان به یک اندازه در تدوین مقاله مشارکت داشتند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه برگرفته از طرح تحقیقاتی با کد کمیته اخلاق (IR.SBMU.PHARMACY.REC.1403.284) مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد و تمام مراحل پژوهش با رعایت اصول اخلاقی پژوهش‌های نظام‌مند و مطابق با دستورالعمل‌های مربوط به رعایت ملاحظات اخلاقی در فرآیند جمع‌آوری، بررسی و گزارش نتایج تحقیقات انجام شده است.

حمایت مالی

در انجام این پژوهش از حمایت مالی اشخاص حقیقی و حقوقی استفاده نشد.

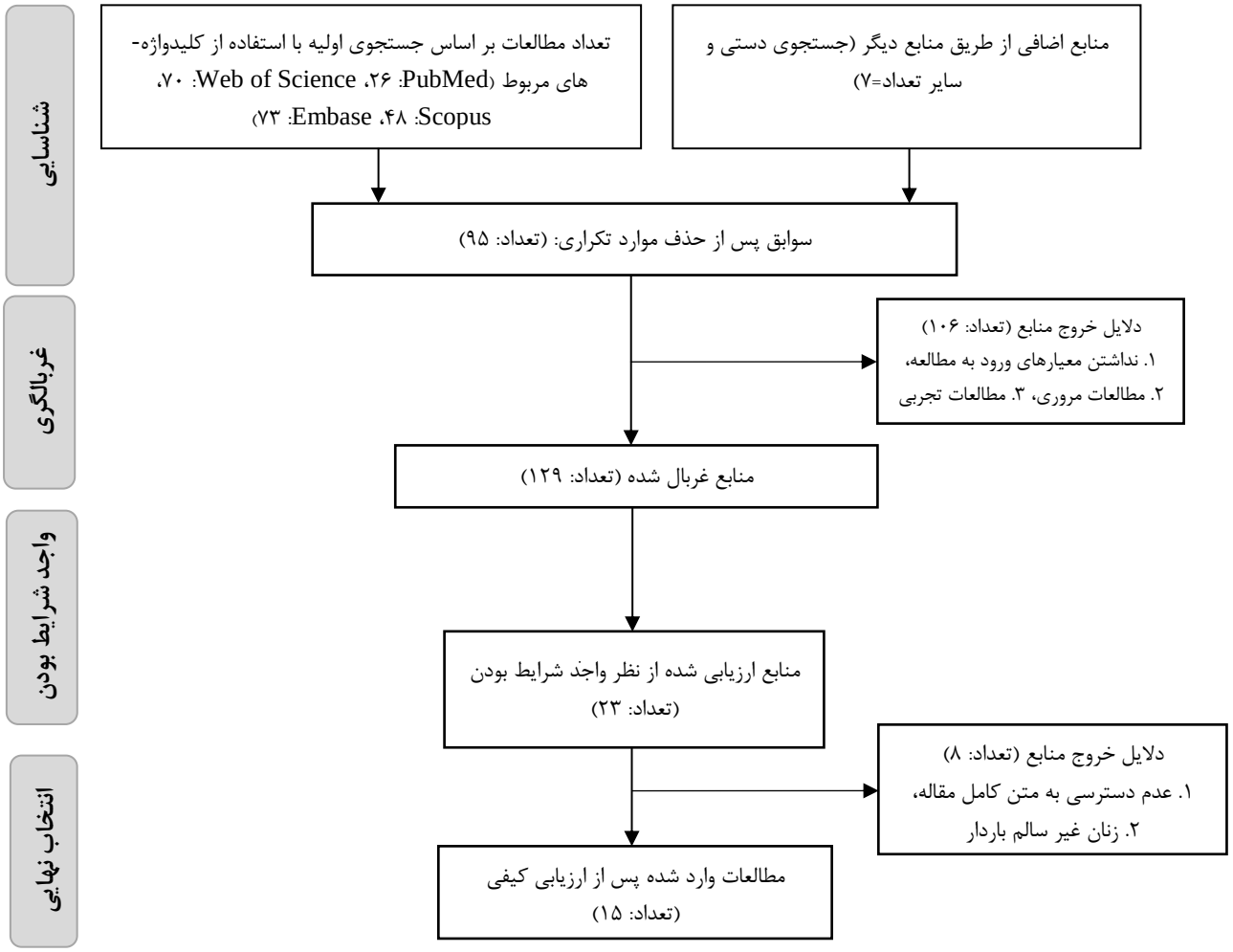
مشارکت نویسندگان

در انجام این پژوهش همه نویسندگان به یک اندازه در تدوین مقاله مشارکت داشتند.

منابع

1. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2020; 245:143-8.
2. Abbe C, Mitchell CM. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. Frontiers in reproductive health 2023; 5:1100029.
3. Khedkar R, Pajai S. Bacterial vaginosis: a comprehensive narrative on the etiology, clinical features, and management approach. Cureus 2022; 14(11):e31314.
4. Sabour S, Arzanlou M, Vaez H, Rahimi G, Sahebkar A, Khademi F. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant and non-pregnant Iranian women: a systematic review and meta-analysis. Archives of gynecology and obstetrics 2018; 297(5):1101-13.
5. Livani S, Nosrat SB, Alhosseini MN, Sheykholeslami AS, Vakili MA, Ghaemi EA. The role of Gardnerella vaginalis, Autopobium vaginae and Mobiloncus spp in preterm delivery: a case-control study. Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2023; 26(6):50-59.
6. Bhakta V, Aslam S, Aljaghwani A. Bacterial vaginosis in pregnancy: prevalence and outcomes in a tertiary care hospital. African journal of reproductive health 2021; 25(1):49-55.
7. Ng BK, Chuah JN, Cheah FC, Mohamed Ismail NA, Tan GC, Wong KK, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis. Frontiers in surgery 2023; 10:1084867.
8. Jayaram PM, Mohan MK, Konje J. Bacterial vaginosis in pregnancy–a storm in the cup of tea. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2020; 253:220-4.
9. Fan Y, Gu Y, Xian Y, Li Q, He Y, Chen K, et al. Efficacy and safety of different drugs for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2024; 14:1402346.
10. Abdel Rahman H, Mamdouh SM, Mourad MH, Shokhba NS. Effect of Progressive Muscle Relaxation technique on postpartum afterpains intensity among multiparous women. Alexandria Scientific Nursing Journal 2022; 24(4):48-63.
11. Mojtahedi SF, Mohammadzadeh A, Mohammadzadeh F, Jalili Shahri J, Bahri N. Association between bacterial vaginosis and 25-Hydroxy vitamin D: a case-control study. BMC Infectious Diseases 2023; 23(1):208.
12. Nikvarz N, Ghasemnejad Berenji M, Mousavy S, Vazifekhah N. Study of the Effect of High Dose Vitamin D on the Improvement of Bacterial Vaginosis in Vitamin D Deficient Women. J Iran Med Counc 2023; 6(2):272-282.
13. Guan J, Dong Y, Zhang W, Gui Q, Luo D, Wen H, et al. Effect of vitamin D level on female vaginitis in Xi'an, China. International Journal of Women's Health 2024:2103-12.
14. Turner AN, Reese PC, Chen PL, Kwok C, Jackson RD, Klebanoff MA, et al. Serum vitamin D status and bacterial vaginosis prevalence and incidence in Zimbabwean women. American journal of obstetrics and gynecology 2016; 215(3):332-e1.
15. Baloach S, Arshad M, Parveen T, Seher A, Sohail F, Malhan A, et al. Frequency of Vitamin D Deficiency in Patients with Bacterial Vaginosis during First Trimester of Pregnancy: Vitamin D Deficiency in Patients with Bacterial Vaginosis. Pakistan Journal of Health Sciences 2023: 64-7.
16. Lee CL, Ng BK, Wu LL, Cheah FC, Othman H, Ismail NA. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. Hormone molecular biology and clinical investigation 2017; 31(3):20170005.
17. Palpitany SA, Alchawshili KH, Hassan AZ, Al-Banna DA. Association between Vitamin D Deficiency and Bacterial Vaginosis among First Trimester Pregnant Women in Erbil Maternity Hospital. Diyala Journal of Medicine 2019; 17(1):51-9.
18. Ma L, Zhang Z, Li L, Zhang L, Lin Z, Qin H. Vitamin D deficiency increases the risk of bacterial vaginosis during pregnancy: Evidence from a meta-analysis based on observational studies. Frontiers in Nutrition 2022; 9:1016592.
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. bmj 2021; 372.
20. Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell PJ. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute 2011; 2(1):1-12.
21. Osmani V. Methods S1. Modified Newcastle-Ottawa Scale (NOS) Scale. BMJ Glob Health 2025; 10:e017309.
22. Ana PH, Patrícia AD, Carolina CM. Quality assessment criteria used for cross-sectional studies through a modified version of Newcastle-Ottawa Scale for observational studies. PLoS ONE Dataset; 2014.
23. Olivier J, May WL, Bell ML. Relative effect sizes for measures of risk. Communications in statistics-theory and methods 2017; 46(14):6774-81.
24. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane database of systematic reviews 2019; 2019(10):ED000142.
25. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. bmj 1997; 315(7109):629-34.

26. NA P. Sensitivity of between-study heterogeneity in meta-analysis: proposed metrics and empirical evaluation. Int J Epidemiol 2008; 37:1148-57.
27. Mahesh N, Navikala K, Seshadri JG. Comparison of Serum Vitamin D Levels with and without Bacterial Vaginosis among Women in First Trimester of Pregnancy in a Tertiary Care Hospital. Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology 2023; 15(3):287-91.
28. Christoph P, Challande P, Raio L, Surbek D. High prevalence of severe vitamin D deficiency during the first trimester in pregnant women in Switzerland and its potential contributions to adverse outcomes in the pregnancy. Swiss medical weekly 2020; 150(2122):w20238.
29. Akoh CC, Pressman EK, Cooper E, Queenan RA, Pillittere J, O'Brien KO. Low vitamin D is associated with infections and proinflammatory cytokines during pregnancy. Reproductive Sciences 2018; 25(3):414-23.
30. Rosen EM, Martin CL, Siega-Riz AM, Dole N, Basta PV, Serrano M, et al. Is prenatal diet associated with the composition of the vaginal microbiome?. Paediatric and perinatal epidemiology 2022; 36(2):243-53.
31. Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. American journal of obstetrics and gynecology 2011; 204(1):41-e1.
32. Dunlop AL, Taylor RN, Tangpricha V, Fortunato S, Menon R. Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy. Infectious diseases in obstetrics and gynecology 2011; 2011(1):216217.
33. Dunlop AL, Jordan SL, Ferranti EP, Hill CC, Patel S, Hao L, et al. Total and Free 25-Hydroxy-Vitamin D and Bacterial Vaginosis in Pregnant African American Women. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2019; 2019(1):9426795.
34. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. The Journal of nutrition 2009; 139(6):1157-61.
35. Aied Nehi Z, Ghani Omran D, HMhdei K, Abdulazeem L. Effects of parathyroid hormone and Vitamin –D level on incidence of bacterial vaginosis during first trimester of pregnancy. NeuroQuantology 2022; 20(8):7583-90.
36. Riahinejad S, Ghasemi-Tehrani H, Alipour-Hafshejani E, Ghasemi M, Nourizadeh-Dehkordi F. Valuation of vitamin d level at the end of first trimester and its relation with anemia, bacterial vaginosis, and toothache in pregnant mothers. Journal of Isfahan Medical School 2014; 32(311):2015-24.
37. Maliar VV. Perinatal aspects of pregnancy and childbirth on the background of vitamin D lack in pregnant women. ALUNA Publishing House; 2021.
38. Artusa P, White JH. Vitamin D and its analogs in immune system regulation. Pharmacological Reviews 2025; 77(2):100032.
39. Liu N, Kaplan AT, Low J, Nguyen L, Liu GY, Equils O, et al. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. Biology of reproduction 2009; 80(3):398-406.
40. Davis LM, Chang SC, Mancini J, Nathanson MS, Witter FR, O'Brien KO. Vitamin D insufficiency is prevalent among pregnant African American adolescents. Journal of pediatric and adolescent gynecology 2010; 23(1):45-52.
41. Balu RB, Savitz DA, Ananth CV, Hartmann KE, Miller WC, Thorp JM, et al. Bacterial vaginosis, vaginal fluid neutrophil defensins, and preterm birth. Obstetrics & Gynecology 2003; 101(5):862-8.
42. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. American journal of obstetrics and gynecology 2005; 192(1):213-8.
43. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. Journal of bone and mineral research 2011; 26(10):2341-57.
44. Scholl TO CX, Stein TP. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview of maternal characteristics and birth outcomes. Am J Obstet Gynecol 2014; 211(3):e1-8.
45. Skowrońska-Jóźwiak E, Lebiedzińska K, Smyczyńska J, Lewandowski KC, Głowacka E, Lewiński A. Effects of maternal vitamin D status on pregnancy outcomes, health of pregnant women and their offspring. Neuro Endocrinol Lett 2014; 35(5):367-72.



شکل ۱- فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک

The Relationship between Vitamin D Levels and Bacterial Vaginosis in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fatemeh Rashidi[1], Marzieh Bagherinia[2], Mehri Kalhor[3], Kimia Hosseinpour[4], Zahra Shirzadi[5], Zahra Kiani[6], Masoumeh Simbar[7*]

1. PhD Student of Reproductive Health, Student Research Committee, Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. PhD of Reproductive Health, Clinical Research Development Center, Motazedi Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
3. PhD of Reproductive Health, Midwifery and Reproductive Health Research Center, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. M.Sc. of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. M.Sc. student of Midwifery, Student Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. Assistant professor, Midwifery and Reproductive Health Research Center, Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
7. Professor, Department of Midwifery and Reproductive Health, Midwifery and Reproductive Health Research Center, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: Oct 27, 2025 **Accepted:** Jan 28, 2026

Abstrac

Introduction: Bacterial vaginosis (BV) during pregnancy is associated with adverse outcomes. Some studies have suggested that vitamin D deficiency may contribute to the development of BV, while others have found no association. This systematic review was conducted with aim to determine the relationship between serum vitamin D levels and bacterial vaginosis in pregnant women.

Methods: Electronic databases including PubMed, Web of Science, Scopus, and Embase were searched using the keywords of pregnancy, vitamin ", and bacterial vaginosis without time restrictions up to March 12, 2025. Google search engine was also reviewed. The quality of the included studies was assessed using the modified Newcastle–Ottawa Scale. Meta-analysis was performed using Stata software. Study heterogeneity was assessed using the I^2 index and Cochran's Q test, and publication bias was evaluated using funnel plots and Egger's and Begg's tests.

Results: Of the initial 224 studies, 15 studies with 4963 participants were included in the review. The association between vitamin D levels and bacterial vaginosis, based on the adjusted odds ratio (AOR=0.98) (95% CI: 0.91–1.05), indicated that due to no statistically significant relationship, vitamin D deficiency was not associated with increased or decreased risk of BV.

Conclusion: Serum vitamin D levels showed no statistically significant association with bacterial vaginosis during pregnancy. It seems that this relationship is influenced by multiple intervening factors, and vitamin D alone cannot be considered an independent risk factor.

Keywords: Bacterial Vaginosis, Pregnant Women, Vaginal Infections, Vaginitis, Vitamin D

► **Please cite this article as:**
Rashidi F, Bagherinia M, Kalhor M, Hosseinpour K, Shirzadi Z, Kiani Z, et al. The Relationship between Vitamin D Levels and Bacterial Vaginosis in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Iran J Obstet Gynecol Infertil** 2026; 28(11):80-99. **DOI:** 10.22038/ijogi.2026.27612