

ارتباط ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و شروع درد زایمان

خدیجه احراری^{*} MSc، شعبانعلی علیزاده^۱ PhD، معصومه عبداللهی^۲ MSc

^{*}گروه مامایی، دانشکده علوم پزشکی، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی، اراک، ایران

^۱گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۲گروه تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

اهداف: فرم فعال ویتامین D بر هموستاز مواد معدنی و متابولیسم استخوان موثر است. اثر تحریکی ویتامین D در ابتدای حاملگی بر رشد و تکامل جنینی - جفتی موثر است. هدف از این تحقیق بررسی ارتباط ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با شروع درد زایمان بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه در سال ۱۳۸۷ در بیمارستان طالقانی اراک انجام شد. ۱۵۲ زن باردار طبیعی در دو گروه دارای علائم شروع زایمان (۷۶ نفر) و فاقد علائم شروع زایمان (۷۶ نفر) قرار گرفتند. ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، هورمون پاراتیروئید، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز و منیزیم خون به وسیله آزمون‌های من- ویتنی یو، T دانش آموزی و رگرسیون خطی لجستیک مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در پلاسماي زنان دارای درد زایمان (نانومول در لیتر 59.78 ± 2.08) بیش از زنان فاقد درد زایمان (نانومول در لیتر 51.66 ± 2.04) بود. اختلاف میانگین میزان هورمون پاراتیروئید در دو گروه معنی‌دار نبود. اختلاف میانگین‌های کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز و منیزیم نیز در دو گروه معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: با در نظر گرفتن اختلاف ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در دو گروه و عدم اختلاف میزان میانگین هورمون پاراتیروئید، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، منیزیم و فسفر در دو گروه، احتمال وجود اثر ویتامین D در شروع زایمان وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: ویتامین D، انقباضات رحمی، زایمان

Relation of 25-hydroxy vitamin D and onset of labor

Ahrari Kh.* MSc, Alizadeh Sh. A.¹ PhD, Abdollahi M.² MSc

*Department of Midwifery, Faculty of Medical Sciences, Arak Branch, Islamic Azad University, Arak, Iran

¹Department of Surgery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

²Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran

Abstract

Aims: The active form of vitamin D affects mineral homeostasis and bone metabolism. Stimulation effect of vitamin D in early pregnancy is effective for fetal-placental growth and development. The aim of this study is to investigate the relationship between 25-hydroxy vitamin D and initiation of labor.

Materials & Methods: This study was conducted in Taleghani Hospital in Arak in 2008. 152 normal pregnant women were divided into two groups of having symptoms of labor initiation (76 cases) and without symptoms of labor initiation (76 cases). 25-hydroxy vitamin D, parathyroid hormone, calcium, phosphorus, phosphatase alkaline and magnesium of the blood were analyzed by Mann-Whitney U, linear logistic regression and student T test.

Results: The mean level of 25-Hydroxy vitamin D in plasma of the labor group were more than the non-labor group (59.78 ± 2.08 vs. 51.66 ± 2.04 nmol/l $p=0.006$). The mean difference of parathyroid hormone was not significant between two groups. The mean differences of calcium, phosphorus, phosphatase alkaline and magnesium was not significant in the two groups, too.

Conclusion: Considering the mean difference of 25-hydroxy vitamin D in two groups and lack of difference in the mean of parathyroid hormone, calcium, magnesium, phosphorus and phosphatase alkaline in both groups, there is the possibility of the existence 25-hydroxy vitamin D's effect at the initiation of the labor.

Keywords: Vitamin D, Uterine Contractions, Labor

مقدمه

ویتامین D پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید را که شل کننده عضلات است، تنظیم می کند. این ویتامین، بیان ژن پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید را مهار کرده و از طرف دیگر mRNA، پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید و پروتئین محصول آن را کاهش می دهد [۷، ۸]، بنابراین می تواند در تحریک انقباضات رحمی نقش داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط این هورمون با شروع دردهای زایمانی بود.

مواد و روش ها

این مطالعه شاهد موردی در سال ۱۳۸۷ در بیمارستان طالقانی اراک انجام شد. ۱۵۲ زن ترم طبیعی، فاقد هرگونه عارضه حاملگی نظیر درد زایمان زودرس، راکلامپسی، خونریزی، دوقلویی، پلی هیدروآمنیوس، دکولمان و غیره بین سنین ۳۵-۱۸ سال و پاریتی کمتر از ۵ با اخذ رضایت، تحت بررسی قرار گرفتند. براساس مطالعات قبلی، برآورد σ که همان انحراف معیار متغیر است برابر 0.22 ، خطای نسبی مورد 1% ، اطمینان 95% ، توان 80% و برآورد مقدار واریانس متغیر 0.222 بود. بر این اساس، مقدار حجم نمونه در هر گروه، ۷۶ نفر محاسبه شد. نمونه ها در ۲ گروه دارای علائم شروع زایمان (۷۶ نفر) و فاقد این علائم (۷۶ نفر) قرار گرفتند. علائم شروع زایمان دیلاتاسیون، افاسمان، پارگی پرده های جنینی و انقباضات رحمی بودند. زنانی که به یقین درد زایمان واقعی و دیلاتاسیون کمتر از ۵ داشتند، در گروه دارای علائم قرار گرفتند.

۲۵ هیدروکسی ویتامین D به وسیله روش ایمونواسی (DRG؛ آلمان) و هورمون پاراتیروئید با روش الایزا (بیومیریکا؛ آمریکا) اندازه گیری شدند. از روش UV برای اندازه گیری فسفر پلاسمای، روش CPC برای اندازه گیری کلسیم و روش DGKC (کیتیک فتومتر) برای اندازه گیری آلکالین فسفاتاز استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 انجام گرفت. هموزنیسته واریانس با آزمون لونس بررسی شد و سپس اطلاعات با استفاده از آزمون من-ویننی یو، T دانش آموزی، KS و رگرسیون همبستگی، تجزیه و تحلیل شدند. مقدار p کمتر از 0.05 ، معنی دار در نظر گرفته شد و اطلاعات، به وسیله میانگین و خطای استاندارد میانگین بیان شدند.

نتایج

متوسط سن گروه درد زایمان $24/78 \pm 0/47$ و گروه فاقد درد زایمان $24/95 \pm 0/46$ سال بود و تفاوت معنی داری به لحاظ آماری نداشتند. تعداد گراویدا، پاریتی و سقط زنان گروه درد زایمان و فاقد درد زایمان در دو گروه یکسان بود و اختلاف آماری قابل ملاحظه ای نداشتند. اطلاعات توصیفی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، هورمون پاراتیروئید، کلسیم توتال، فسفر، منیزیم و آلکالین فسفاتاز در جدول ۱ آورده شده است.

ویتامین D₂ (ارگوکلسیفرول) و ویتامین D₃ (کله کلسیفرول) است. ویتامین D₃ در پوست تولید می شود و با جذب کلسیم و فسفر از طریق کلیه یا روده ها، سطح آنها را در خون در حد مطلوبی نگه می دارد [۱]. فرم فعال ویتامین D بر هموستاز مواد معدنی و متابولیسم استخوان موثر است [۲]. به طور کلی هموستاز کلسیم تحت تاثیر دقیق کنترل هورمونی قرار دارد. هورمون های مربوط به ویتامین D، کلسی تونین و هورمون پاراتیروئید هستند که همگی در بازجذب کلیوی کلسیم نقش دارند [۳]. تولید ویتامین D به وسیله هورمون پاراتیروئید، تحریک و به وسیله کلسیم، کاهش می یابد. سنتز خارج کلیوی ویتامین D تحت تاثیر سیتوکین ها رخ می دهد و برای تنظیم پاراکرین عملکرد و تمایز سلولی ضروری است [۴].

ویتامین D، ترشح هورمون پاراتیروئید را از غدد پاراتیروئید مهار می کند. همچنین این ویتامین با تاثیر بر سیستم ایمنی، باعث بهبود فاگوسیتوز می شود و عملکردهای ضدفعالیت توموری و تنظیم سیستم ایمنی نیز از سایر اثرات این هورمون است. کمبود این هورمون می تواند منجر به ریکتز در کودکان و استئومالسی در بزرگسالان شود که احتمالاً با پوکی استخوان مرتبط است. فرم فعال ویتامین D با باندشدن به گیرنده های هسته ای این ویتامین که در اکثر سلول های ایمنی از جمله مونوسیت ها، ماکروفاژها و سلول های T و B وجود دارد، اثرات خود را اعمال می کند. تحقیقات، حاکی از آن است که ویتامین D می تواند نقش پیشگیری کننده یا برعکس کننده بر بیماری های عروق کرونر داشته باشد و کاهش این هورمون با افزایش فشار خون و خطرات قلبی - عروقی همراه است. کمبود ویتامین D با سرطان، دیابت، فشار خون و افزایش مرگ و میر بیماران دیالیزی همراه است [۱].

گیرنده هسته ای ویتامین D و همچنین آنزیم فعال کننده این ویتامین (۱-آلفا هیدروکسیلاز) در بافت های مختلفی بیان می شوند و این طور به نظر می رسد که اثرات اتوکراین آنها از اثرات آندوکراین بیشتر است. از جمله بافت هایی که آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز را بیان می کنند، دسیدوا و جفت هستند. تحقیقات نشان می دهد که بیان آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز و گیرنده هسته ای ویتامین D در تروفوبلاست ۳ ماهه اول و دسیدوا افزایش می یابد. بیان آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز در حاملگی های پری اکلامپتیک مختل می شود، بنابراین نقش بالقوه ویتامین D به عنوان تنظیم کننده لانه گزینی مشخص می شود. البته اثر تحریکی ویتامین D در ابتدای حاملگی بر رشد و تکامل جنینی - جفتی موثر است [۲]. مکمل کلسیم و ویتامین D می تواند عملکرد عصبی - ماهیچه ای را در سالمندان مبتلا به کمبود این دو ماده بهبود بخشد [۱]. ویتامین D، تنظیم بیان پروتئین زنجیره سبک و سنگین میوزین را در آنورت افزایش می دهد [۵]. گزارشات اخیر حاکی از آن است که عملکرد ضعیف ماهیچه ای از نشانه های کمبود ویتامین D است [۶].

ارتباط ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و شروع درد زایمان ۶۳

است. امالوری و همکاران، هیچ اختلافی در بین سطوح کلسیم، فسفر و منیزیم در گروه‌های درد زایمان و فاقد دردهای زایمانی مشاهده نکردند [۱۵]. /ریکان و همکاران در سال ۱۹۹۹ بیان کردند که لیبر پره‌ترم و زایمان، با تغییرات سطوح کاتیون مرتبط نبودند [۱۶]. متاسفانه تحقیقات زیادی در مورد ارتباط دردهای زایمانی و ویتامین D وجود ندارد. در یک تحقیق مشخص شد که زنان با سطح ۳۷/۵ مول در لیتر ۲۵ هیدروکسی ویتامین D یا بیشتر از آن در مقایسه با سطوح کمتر، ۴ برابر خطر کمتری برای سزارین داشتند [۶].

نتیجه گیری

با در نظر گرفتن اختلاف ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در دو گروه و عدم اختلاف میزان میانگین هورمون پاراتیروئید، کلسیم توتال، کالکین فسفاتاز، منیزیم و فسفر در دو گروه، احتمال وجود اثر ویتامین D در شروع زایمان وجود دارد و بررسی اثرات این هورمون همراه با هورمون نهایی مانند پیتید مرتبط با هورمون پاراتیروئید بر شروع زایمان ضروری است.

تشکر و قدردانی: مطالعه حاضر نتیجه طرحی تحقیقاتی در دانشگاه آزاد اسلامی اراک است. لذا بدین وسیله از زحمات مسئولان این دانشگاه، کارکنان بیمارستان طالقانی اراک و کارشناسان مامایی مسئول نمونه‌گیری و همچنین زنان بارداری که در پژوهش همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- 1- Peifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int J*. 2002;13(3):187-94.
- 2- Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11(5):263-71.
- 3- Sertac N, Kip E. Vitamin D3 upregulates plasma membrane Ca²⁺-ATPase expression and potentiates apico-basal Ca²⁺ flux in MDCK cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;286:363-9.
- 4- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):4-8.
- 5- Richard D. Vitamin D and smooth muscle function. *Osteoporos Int*. 2002;13(3):187-94.
- 6- Laurie B. Vitamin D deficiency linked to greater risk for primary cesarean delivery. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;13(1):6-20.
- 7- Paspaliaris V, Petersen DN, Thiede MA. Steroid regulation parathyroid hormone related protein expression and action in the rat uterus. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995;53(1-6):256-65.
- 8- Shen X, Mula RV, Li J, Weigel NL, Falzon M. PTHrp contributes to the anti-proliferative and integrin alpha-6-beta-4 regulating effects of 1,25-dihydroxy vitamin D. *Steroids*. 2007;72(14):930-8.
- 9- Xue Y, Karaplis AC, Hendy GN, Goltzman D, Miao D. Genetic models show that parathyroid hormone and 1,25-dihydroxy vitamin D3 play distinct and synergistic roles in postnatal mineral ion homeostasis and skeletal development. *Hum Mol Genet*. 2005;14(11):1515-28.

جدول ۱) میانگین پلاسما ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، هورمون پاراتیروئید، کلسیم توتال، منیزیم، فسفر و آکالین فسفاتاز

| مقدار P | فایده‌های علائم | | دارای علائم | | گروه ← ↓ متغیر |
|---------|-----------------|---------|----------------|---------|---|
| | خطای استاندارد | میانگین | خطای استاندارد | میانگین | |
| ۰/۰۰۶ | ۲/۰۴ | ۵۱/۶۶ | ۲/۰۸ | ۵۹/۷۸ | ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (نانومول در لیتر) |
| ۰/۲۰ | ۱/۶۲ | ۳۱/۸۸ | ۱/۶۶ | ۲۸/۹۲ | هورمون پاراتیروئید (پیکوگرم در میلی‌لیتر) |
| ۰/۲۶ | ۰/۱۹ | ۹/۸۹ | ۰/۱۵ | ۹/۶۲ | کلسیم توتال (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) |
| ۰/۸۸ | ۰/۰۹ | ۲/۱۲ | ۰/۰۷ | ۲/۱۰ | منیزیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) |
| ۰/۵۹ | ۰/۰۷ | ۴/۳۳ | ۰/۰۸ | ۴/۲۸ | فسفر (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) |
| ۰/۸۸۴ | ۷/۸۴ | ۳۰۳/۸۸ | ۹/۶۳ | ۳۰۵/۷۰ | آکالین فسفاتاز (واحد در لیتر) |

میانگین میزان غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D پلاسما در گروه درد زایمان (نانومول در لیتر 59.78 ± 2.08) بیشتر از گروه فاقد درد زایمان (نانومول در لیتر 28.92 ± 1.66) بود. همچنین رگرسیون لجستیک، ارتباط مثبتی را بین درد زایمان و سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D نشان داد ($p=0.007$; $B=0.25$). میانگین میزان هورمون پاراتیروئید در دو گروه یکسان بود. همچنین میانگین میزان کلسیم، منیزیم، آکالین فسفاتاز و فسفر خون نیز در دو گروه دارای علائم درد زایمان و فاقد این علائم یکسان بود.

بحث

در این مطالعه میانگین غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در گروه دارای درد زایمان، بیشتر از گروه فاقد درد زایمان بود. هورمون پاراتیروئید و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، نقش‌های یکسانی در هموستاز کلسیم و اسکلت بدن دارند و عملکردهای جدیدی نظیر رشد سلولی، تنظیم سیستم ایمنی و سیستم رنین آنژیوتانسین برای ویتامین D کشف شده است [۹]. با توجه به اثرات مهاری و کاهنده ویتامین D بر پیتید مرتبط با هورمون پاراتیروئید می‌توان این‌طور فرض کرد که مکانیزم اثر ۲۵ هیدروکسی ویتامین D از طریق پیتید مرتبط با هورمون پاراتیروئید بر انقباضات رحمی است که منجر به شروع فرآیند زایمان شده است. کلسیم و هورمون پاراتیروئید از عوامل موثر بر میزان ویتامین D در زمان حاملگی هستند و میزان ویتامین D با پرولاکتین و استروژن‌ها و لاکتوژن جفتی ربطی ندارد [۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴]. در این مطالعه، میانگین میزان هورمون پاراتیروئید، کلسیم، منیزیم، آکالین فسفاتاز و فسفر در دو گروه دارای درد زایمان و فاقد درد زایمان تفاوت معنی‌داری نشان نداد. البته غلظت کلسیم یونیزه اندازه‌گیری نشد و شاید تغییرات این یون بر میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D موثر بوده

1983;56:363-70.

14- Michigami T, Yamato H, Suzuki H, Nagai-Itagaki Y, Sato K, Ozono K. Conflicting actions of parathyroid hormone-related protein and serum calcium as regulators of 25-hydroxy vitamin D (1,3-alpha-hydroxylase expression in a nude rat model of humoral hypercalcemia of malignancy. *J Endocrinol.* 2001;171(2):249-57.

15- Lurie S, Hagay ZJ. Parathyroid hormone levels in preterm and term labor. *J Perinat Med.* 1997;25(3):292-4.

16- Arikian GM, Panzitt T, Scoiz HS, Reinisch S, Haas J, Weiss PA. Course of maternal serum magnesium levels in low-risk gestations and in preterm labor and delivery. *Fetal Diagn Ther.* 1999;14(6):332-6.

10- Baksi SN, Kenny AD. Acute effect of estradiol on the renal vitamin D hydroxylases in Japanese quail. *Biochem Pharmacol.* 1978;27:2765-8.

11- Spanos E, Colston KW, Evans IM, Galante LS, Macauley SJ, Macintyre I. Effect of prolactin on vitamin D metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 1976;5:163-7.

12- Spanos E, Brown DJ, Stevenson JC. Stimulation of 1,25-dihydroxy cholecalciferol production by prolactin and related peptides in intact renal cell preparations in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1981;672:7-15.

13- Reddy GS, Norman AW, Willis DM, Goltman D, Guyda H, Solomon S, et al. Regulation of vitamin D metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.*