

بررسی سیستماتیک و متاآنالیز میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار و نوزادان ایران

دکتر میلاد اعظمی^۱، دکتر غلامرضا بادفر^۲، دکتر معصومه شوهانی^۳، اکرم منصوری^۴، محمدحسین یکتای کوشالی^۵، دکتر علی شریفی^۶، شوبو رحمتی^۷، دکتر عاطفه نوادر^۸، علی سلیمانی^۹، دکتر مرضیه پریزاد نصیرکندی^{*۹}

۱. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۲. استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران.
۳. استادیار، گروه پرستاری و مامایی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۴. کارشناس ارشد پرستاری داخلی جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۵. دانشجوی کارشناسی رادیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری، مامایی و پیراپزشکی شرق گیلان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۶. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۷. دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۸. کارشناس ارشد مدیریت دولتی، گروه مالی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.
۹. استادیار، گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۴/۱۲

خلاصه

مقدمه: زنان باردار و نوزادان در خطر کمبود ویتامین D قرار دارند که می‌تواند باعث عوارض متعدد مادری و جنینی شود. مطالعه حاضر با هدف تعیین میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار و نوزادان ایران انجام شد. **روش کار:** این مطالعه مروری بدون محدودیت زمانی تا مرداد ۱۳۹۵ بر اساس پروتکل مقالات مرور سیستماتیک و متاآنالیز (PRISMA) انجام شد. پایگاه‌های Magiran, Iranmedex, SID, IranDoc, Medlib, Scopus, PubMed, Science Direct, Cochrane, Web of Science, CINAHL و موتور جستجوی Google Scholar توسط دو نفر از پژوهشگران به صورت مستقل با استفاده از کلیدواژه‌های MeSH جستجو شدند. میانگین اشتراکی با توجه به معنی‌دار شدن شاخص I^2 بر اساس مدل اثرات تصادفی برآورد شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار متاآنالیز Review Manager version 5.3.5 انجام شد.

یافته‌ها: در ۱۹ مطالعه، ۴۸۲۹ زن باردار و ۱۱۹۵ نوزاد بررسی شدند. میانگین سنی زنان باردار $27/01 \pm 0/31$ سال به‌دست آمد. میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار ایران $15/02$ نانوگرم بر میلی‌لیتر (CI ۹۵٪: $13/68-16/35$) برآورد شد. این میزان در نوزادان در ۶ مطالعه، $14/59$ نانوگرم بر میلی‌لیتر (CI ۹۵٪: $9/94-19/23$) برآورد گردید. تفاوت میانگین استاندارد شده غلظت ویتامین D در نان باردار در سه ماهه سوم و نوزادانشان از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/001$).

نتیجه‌گیری: میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار و نوزادان ایرانی بسیار پایین می‌باشد و بین غلظت ویتامین D مادر در سه ماهه سوم و نوزاد ارتباط مستقیم وجود دارد، لذا پرداختن به مسئله کمبود ویتامین D در زنان باردار و نوزادان ایران باید به عنوان یک اولویت مهم بهداشتی در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: ایران، زنان باردار، متاآنالیز، نوزادان، ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرضیه پریزاد نصیرکندی؛ مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۹۱۴۳۴۶۹۹۰۸؛ پست الکترونیک: parad116@gmail.com

مقدمه

ویتامین D به دلیل اثرات متعدد بر سلامت انسان، از موضوعات مهم و مورد بحث در پزشکی طی دهه اخیر بوده است که علاوه بر نقش آشکار آن در هموستاز کلسیم و متابولیسم استخوان، دارای اثرات مهم و چند جانبه‌ای بر روی بارداری و سلامت مادر و جنین می‌باشد (۱).

منابع مختلفی برای ویتامین D وجود دارد؛ منبع درونی آن ۷-دهیدروکلسترول است که در مقابل اشعه Ultraviolet (UV) تبدیل به کوله کلسیفرول و در نهایت تبدیل به ویتامین D₃ می‌شود. این ویتامین از طریق رژیم غذایی به صورت ارگو کلسیفرول (ویتامین D₂) جذب می‌شود. ویتامین D₂ و D₃ در مسیر کبدی تبدیل به ۲۵ هیدروکسی D₃ می‌شود (۲). کمبود ویتامین D در بارداری می‌تواند باعث عوارض متعدد مادری و جنینی شود که از عوارض مادری آن می‌توان به مقاومت به انسولین و دیابت بارداری، افزایش خطر پره‌اکلامپسی، افزایش میزان سزارین، واژینیت باکتریال و از عوارض جنینی می‌توان به دیابت نوع یک، اوتیسم، افزایش خطر تأخیر رشد جنین، وزن کم هنگام تولد، افزایش خطر عفونت‌های تنفسی در نوزاد، افزایش انتقال HIV¹ از مادر به جنین، آسم و اگزما در شیرخوار اشاره کرد (۳-۶). همچنین نقش کمبود ویتامین D در ایجاد بسیاری از بیماری‌های مزمن مانند اختلالات خود ایمنی (۷)، لوپوس (۸)، اسکروز متعدد (۹) و بدخیمی (۱۰) شناخته شده است و در سایر مطالعات اثر مکمل آن در بهبود بسیاری از موارد از جمله کاهش درد لگنی در قاعدگی دردناک اولیه و تخمک‌گذاری نشان داده شده است (۱۱، ۱۲).

در مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز با بررسی همه مستندات و ترکیب آن‌ها می‌توان تصویر کامل‌تری از ابعاد یک مشکل در جامعه ارائه کرد. متاآنالیز روشی است که داده‌های پژوهش‌های متعدد را که دارای هدف مشترکی هستند جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل می‌کند تا یک تخمین قابل اعتمادی از میزان اثر برخی مداخله‌ها و یا مشاهده‌ها در پزشکی ارائه دهد (۱۳، ۱۴). بدیهی است

در روش‌های متاآنالیز با جمع‌آوری داده‌های چند مطالعه، تعداد نمونه‌ها بیش‌تر و بنابراین دامنه تغییرات و احتمالات کم‌تر می‌شود، در نتیجه اهمیت یافته‌های آماری افزایش می‌یابد (۱۴).

با توجه به مطالب بیان شده، کمبود ویتامین D پیامدهای جبران‌ناپذیری بر مادر و جنین دارد و زمینه‌ساز بسیاری از بیماری‌های دیگر می‌باشد؛ در ایران علی‌رغم مطالعات متعددی که در زمینه تعیین میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار و نوزادان انجام شده است (۳۰-۱۵)، هیچ مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیزی در این زمینه وجود ندارد، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار و نوزادان ایران انجام شد.

روش کار

این مطالعه مروری بدون محدودیت زمانی تا مرداد ۱۳۹۵ بر اساس پروتکل مقالات مروری سیستماتیک و متاآنالیز (PRISMA) در مراقبت‌های سلامت انجام شد (۳۱). مطالعه در ۵ مرحله شامل طراحی و استراتژی جستجو، جمع‌آوری مقالات و بررسی سیستماتیک آن‌ها، بررسی معیارهای ورود و خروج، ارزیابی کیفی و در نهایت آنالیز آماری داده‌ها انجام شد. به منظور جلوگیری از سوگیری در مطالعه، هر کدام از مراحل فوق توسط دو نفر از پژوهشگران به صورت مستقل از هم انجام شد و در نهایت توافق نتایج به دست آمده توسط پژوهشگر سوم مورد بررسی قرار گرفت.

استراتژی جستجو:

برای شناسایی مطالعات مرتبط، جستجو به صورت اینترنتی در پایگاه‌های ملی و بین‌المللی شامل: Magiran, Iran medex, SID, Medlib, Science, IranDoc, Scopus, PubMed, Web of Science, Cochrane, Direct, CINAHL و هم‌چنین موتور جستجوی Google Scholar بدون محدودیت زمانی تا مرداد ۱۳۹۵ توسط دو نفر از پژوهشگران به صورت مستقل انجام شد. در نهایت رفرنس‌های به‌کار برده شده در مقالات جهت

¹ human immunodeficiency virus

دسترسی به سایر مطالعات مرتبط مورد بررسی قرار گرفت.

به دلیل عدم حساسیت پایگاه‌های داخلی به عملگرهای جستجو (AND، OR و NOT)، جستجو در این پایگاه‌ها تنها از طریق کلیدواژه فارسی شامل: اپیدمیولوژی، شیوع، میانگین، کمبود، ویتامین D، ۲۵-هیدروکسی D2، ۲۵-هیدروکسی D3، کوله کلسیفرول، ارگوکلسیفرول، کلسیدیول، حاملگی، زنان باردار، بارداری، نوزادان، عوارض بارداری و ایران انجام شد. برای جستجو در پایگاه‌های انگلیسی زبان از معادل Mesh کلمات شامل: Prevalence، Concentration، Vitamin D Deficiency، 25-Hydroxyvitamin D2، 25-Hydroxyvitamin D3، Pregnancy، Calcidiol، Cholecalciferol، Pregnant Women، Iran، Infant، Newborn، Complications و ترکیب کلمات با عملکردهای AND و OR صورت گرفت. تمام مطالعات اپیدمیولوژیک که درباره ویتامین

D در زنان باردار و نوزادان ایرانی بود، صرف نظر از زمان انجام مطالعات و زبان آنها مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود مقالات به متاآنالیز شامل: مقالات اصلی پژوهشی که به بررسی غلظت ویتامین D پرداخته بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: حجم نمونه غیر تصادفی، عدم ارتباط با موضوع، داده ناکافی مانند عدم گزارش غلظت ویتامین D، مطالعات غیر ایرانی، حجم نمونه غیر از زنان باردار یا نوزادان، مقالات مروری، گزارش مورد، نامه به سردبیر و مطالعات مداخله ای بود. در مجموع در مطالعات از پنج روش برای اندازه‌گیری غلظت 25-hydroxyvitamin D استفاده شده بود. روش‌های Enzyme-linked immunosorbent assay، Enzyme immunoassay، Radioimmunoassay، Electro-chemi luminescence immunoassay و Radioligand assay به ترتیب در ۷، ۶، ۲، ۳ و ۱ مطالعه استفاده شده بود (جدول ۱). در برخی مطالعات غلظت ویتامین D به صورت نانومول بر لیتر گزارش شده بود که به نانوگرم بر میلی لیتر تبدیل واحد صورت گرفت.

جدول ۱- اندازه‌گیری غلظت سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D

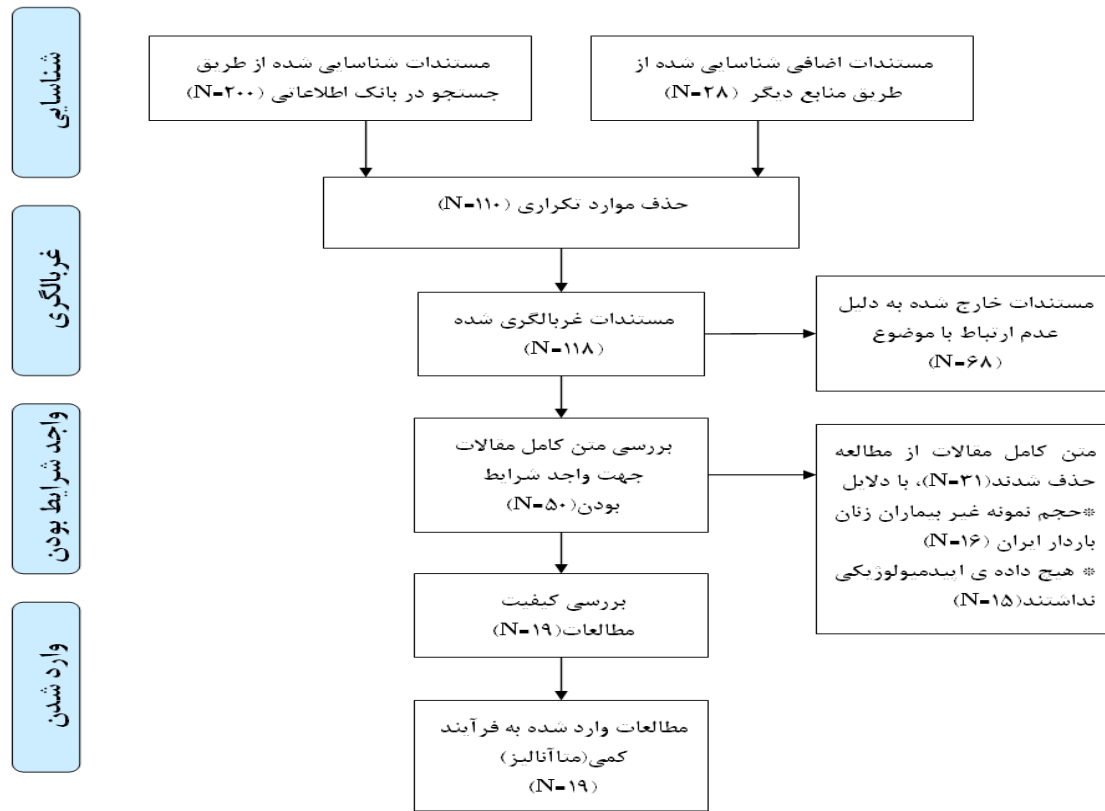
تعداد مطالعات	مطالعات (نام نویسنده اول، سال چاپ)	سنجش (Assay)
۶	خالصی (۲۰۱۵)، عینی (۲۰۰۶)، عاصمی (۲۰۱۰)، زاهدی اصل (۲۰۰۴)	Enzyme immunoassay
۱	بصیر (۲۰۰۱)	Radioligand assay
۲	سالک (۲۰۰۸)، مقبولی (۲۰۰۷)	Radioimmunoassay
۷	کاظمی (۲۰۰۹)؛ پیردهقان (۲۰۱۶)، اسدی (۲۰۱۵)، رستمی (۲۰۱۵)، رهبر (۲۰۱۵)، اخلاقی (۲۰۱۴)، عباسیان (۲۰۱۶)	ELISA
۳	حاتمی (۲۰۱۴)، جعفرزاده (۲۰۱۵)	ECLIA

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; ECLIA: Electro-chemi luminescence immunoassay

شدن مقاله، دلیل رد آن ذکر گردید. در صورت اختلاف نظر بین دو مرورگر، مقاله توسط پژوهشگر سوم داوری شد. بر اساس توضیحات فوق، در جستجوی اولیه ۲۲۸ مقاله در ارتباط با موضوع به دست آمد. دو جستجوگر مستقل عنوان و چکیده را بررسی کردند. در صورتی که احتمال داده شد عنوان یا چکیده با بررسی حاضر مرتبط است، جهت بررسی متن کامل آماده شد. در نهایت با بررسی متن کامل ۵۰ مطالعه مرتبط، ۳۱

برای انتخاب مطالعات، ابتدا تمام مقالات مرتبط (که Affiliation نویسندگان آنها ایرانی بود) جمع‌آوری شد و پس از اتمام جستجو، لیستی از چکیده مقالات تهیه گردید. پس از مخفی کردن مشخصات مقالات شامل نام مجله و نام مؤلف، متن کامل مقالات در اختیار پژوهشگران قرار گرفت. هر مقاله توسط دو پژوهشگر و به طور مستقل مطالعه شد و در صورت رد

مطالعه به دلیل نداشتن معیارهای لازم حذف شدند و در نهایت ۱۹ مطالعه واجدالشرایط وارد مرحله ارزیابی کیفی شدند (نمودار ۱).



نمودار ۱- فلوجارت مراحل ورود مطالعات به فرآیند

تصادفی (Random Effects Model) استفاده شد (۳۳-۳۵). هم‌چنین برای اندازه اثر میانگین استاندارد شده (SMD) نیز از مدل اثرات تصادفی استفاده شد. برای یافتن منبع هتروژنیسیته مطالعات، زیرگروه آنالیز بر اساس سه ماه‌های حاملگی و مناطق جغرافیایی انجام شد. هم‌چنین برای ارتباط میانگین ویتامین D و سال انجام مطالعه از مدل متارگرسیون استفاده شد. برای بررسی تورش انتشار از آزمون‌های Egger و Begg's استفاده شد (۳۶). آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار تخصصی متاآنالیز شرکت The Cochrane Collaboration با نام Review Manager version 5.3.5 انجام شد. سطح معناداری در آزمون‌ها زیر ۰/۰۵ نظر گرفته شد. برای رسم فانل پلات و مدل متارگرسیون از نرم‌افزار version 2 Comprehensive Meta-Analysis استفاده شد.

برای ارزیابی کیفیت مقالات از چک لیست STROBE (۳۲) استفاده شد. نویسندگان یک روش ساده برای امتیازدهی اتخاذ کردند. دو نفر از پژوهشگران به صورت مستقل به هر قسمت از چک لیست یک امتیاز (بین ۰ تا ۲) دادند. کیفیت مقالات به سه دسته ضعیف، متوسط و خوب به ترتیب با نمرات ۱-۱۵، ۱۶-۳۰ و ۳۱-۴۴ تقسیم شدند. در نهایت مقالات با کیفیتی که حداقل نمره ۱۶ را کسب کردند، برای فرآیند متاآنالیز انتخاب شدند.

با توجه به این که شاخص اصلی مورد بررسی در این مطالعه میانگین و انحراف معیار بود، واریانس آن از طریق توزیع نرمال محاسبه شد و فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه گردید. هم‌چنین از تست کوکران و شاخص I^2 جهت تعیین ناهمگنی مطالعات استفاده شد. جهت برآورد pooled estimator (میانگین اشتراکی) با توجه به معنی‌دار شدن شاخص I^2 از مدل اثرات

یافته‌ها

میانگین سنی کل زنان باردار شرکت کننده در مطالعه $27/01 \pm 0/31$ سال به دست آمد. مشخصات مطالعات وارد شده به متآنالیز در جدول ۱ ارائه شده است.

در ۱۹ مطالعه، ۴۸۲۹ زن باردار و ۱۹۰۵ نوزاد که بین سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۵ چاپ شده بود، بررسی شدند.

جدول ۱- مشخصات مطالعات وارد شده به مرحله کمی متآنالیز

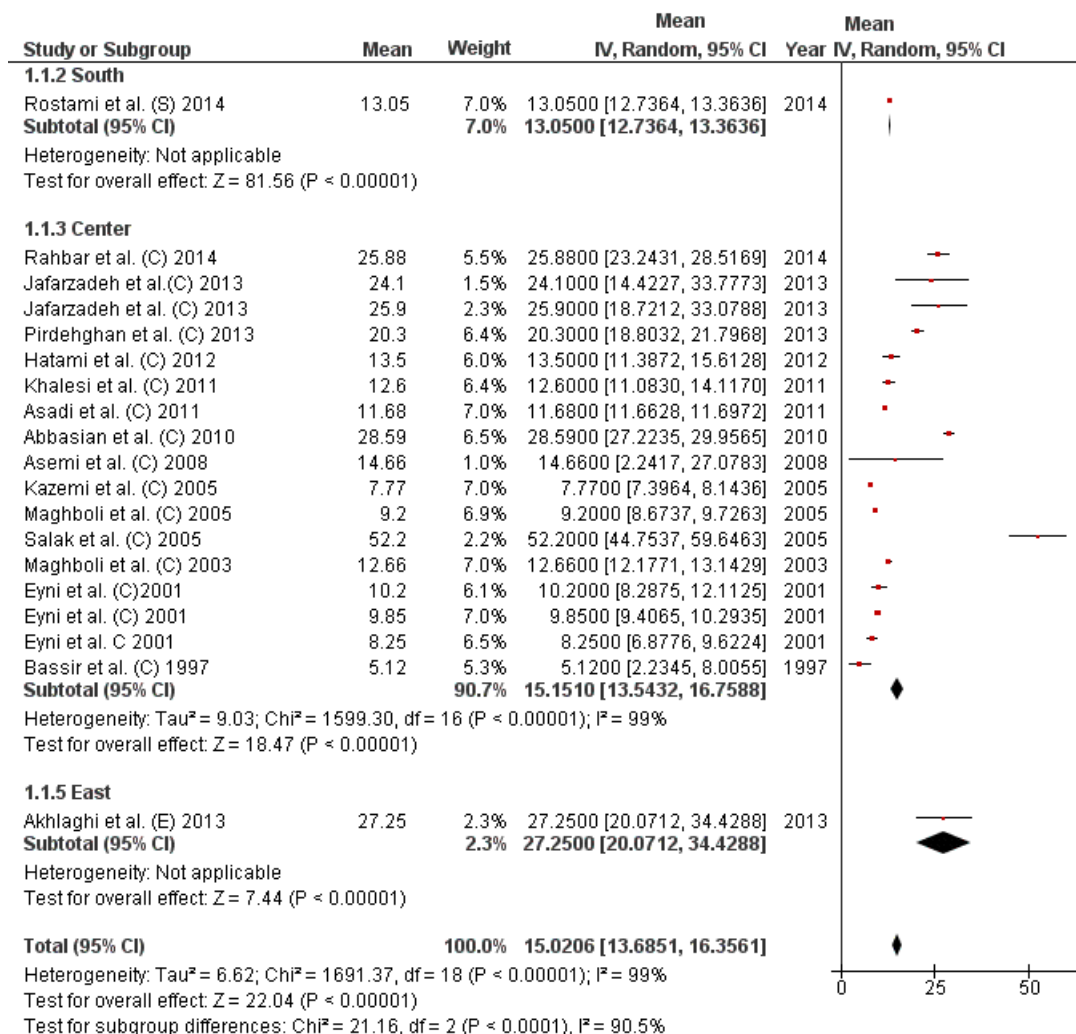
شماره رفرنس	نام نویسنده	محل انجام مطالعه	سال انجام مطالعه	حجم نمونه	میانگین سن (سال)	سه ماهه حاملگی	میانگین غلظت ویتامین D زنان باردار	میانگین غلظت ویتامین D نوزادان
۱۵	حاتمی	بوشهر	۲۰۱۲	۱۰۰	$27/57 \pm 6/1$	سوم	$13/50 \pm 10/78$	
۱۶	مقبولی	تهران	۲۰۰۳	۵۵۲	$25/85 \pm 5/08$	سوم	$7/25 \pm 4/64$	
۱۷	عباسیان	شاهرود	۲۰۱۰	۲۸۴	$26/6 \pm 5/3$	سوم	$29/96 \pm 11/94$	
۱۸	عینی	تهران	۲۰۰۱	۴۸		سوم	$8/25 \pm 4/8$	
۱۸	عینی	تهران	۲۰۰۱	۴۷		دوم	$9/85 \pm 5/12$	
۱۸	عینی	تهران	۲۰۰۱	۴۷		اول	$10/20 \pm 6/69$	
۱۹	اخلاقی	مشهد	۲۰۱۳	۱۹۰	$27/6 \pm 4/3$	سوم	$14/9 \pm 8/0$	
۲۰	رهبر	سمنان	۲۰۱۴	۱۸۰	$28/54 \pm 4/62$	اول	$25/88 \pm 18/05$	
۲۱	رستمی	مسجدسلیمان	۲۰۱۴	۱۵۸۱	$28/78 \pm 5/47$	اول	$13/05 \pm 6/36$	
۲۲	اسدی	تهران	۲۰۱۱	۱۸۶	$28/46 \pm 5/97$	سوم	$11/68 \pm 0/12$	
۲۳	پیردهقان	یزد	۲۰۱۳	۲۰۰	$26/74 \pm 6/3$	سوم	$20/3 \pm 10/8$	
۲۴	مقبولی	تهران	۲۰۰۵	۷۴۱		اول	$9/2 \pm 7/31$	
۲۵	عاصمی	کاشان	۲۰۰۸	۱۴۲		سوم	$14/66 \pm 7/55$	
۲۶	خالصی	تهران	۲۰۱۱	۱۰۷	$26/2 \pm 10/0$	سوم	$12/60 \pm 8/01$	
۲۷	جعفرزاده	شاهرود	۲۰۱۳	۶۴		دوم	$24/10 \pm 39/50$	
۲۷	جعفرزاده	شاهرود	۲۰۱۳	۱۵۵	$27/4 \pm 5/3$	اول	$25/9 \pm 45/60$	
۲۸	سالک	اصفهان	۲۰۰۵	۸۸	$25/5 \pm 5/3$	سوم	$27/42 \pm 11/4$	
۲۹	کاظمی	زنجان	۲۰۰۵	۶۷		سوم	$6/69 \pm 1/16$	
۳۰	بصیر	تهران	۱۹۹۷	۵۰		سوم	$1/97 \pm 3/76$	$5/12 \pm 10/41$

(۲۰۰۵) با میانگین $52/5$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود (۲۸، ۳۰) (نمودار ۲).

بر اساس نتایج متآنالیز، میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار بر اساس مناطق جغرافیایی ایران، این میزان در نواحی مرکزی ایران $15/5$ نانوگرم بر میلی‌لیتر (فاصله اطمینان $13/5-16/7$ ؛ 95%) بود (نمودار ۲).

میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار ایران $15/02$ نانوگرم بر میلی‌لیتر (فاصله اطمینان $16/35-19/5$ ؛ 95%).

(۱۳/۶۸) محاسبه گردید. کمترین و بیشترین این میزان به ترتیب مربوط به مطالعه بصیر در تهران (۱۹۹۷) با میانگین $5/12$ نانوگرم بر میلی‌لیتر و سالک در اصفهان



نمودار ۲- میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار بر اساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میانگین و طول پاره خطها فاصله اطمینان ۹۵ درصدی در هر مطالعه را نشان می‌دهد. علامت لوزی میانگین غلظت ویتامین D را برای کل مطالعات نشان می‌دهد. واحد به صورت نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد.

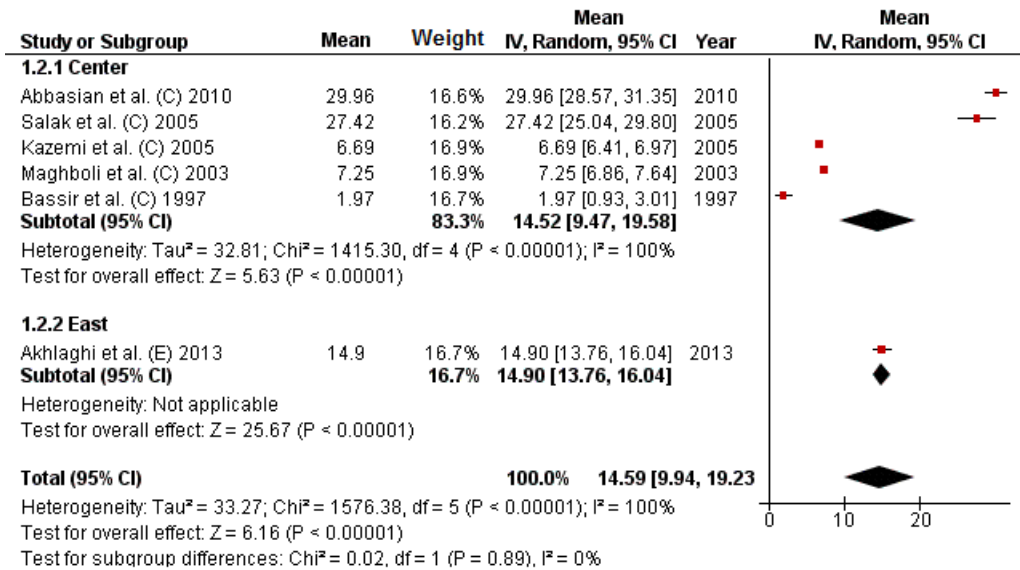
بر اساس جدول ۲، کمترین و بیشترین میانگین غلظت ویتامین D بر حسب سن حاملگی به ترتیب در سه ماهه اول (۱۵/۰۹) نانوگرم بر میلی‌لیتر (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۳/۹۳-۲۰/۴۰) و سه ماهه سوم (۱۷/۱۷) نانوگرم بر میلی‌لیتر (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۳/۹۳-۲۰/۴۰) بود.

جدول ۲- برآورد میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار ایران بر حسب ماه حاملگی

میانگین غلظت ویتامین D*	تعداد مطالعات	حجم نمونه	برآورد کلی (فاصله اطمینان ۹۵٪)
سه ماهه اول	۵	۲۷۰۴	۱۵/۰۹ (۱۱/۸۱-۱۸/۳۸)
سه ماهه دوم	۲	۱۱۱	۱۶/۳۰ (۲/۷۸-۲۹/۸۲)
سه ماهه سوم	۱۲	۲۰۱۴	۱۷/۱۷ (۱۳/۹۳-۲۰/۴۰)
تفاوت زیرگروهها			Q-value=۰/۷۷, df=۲, p=۰/۶۷
کلی			۱۵/۰۲ (۱۳/۶۸-۱۶/۳۵)

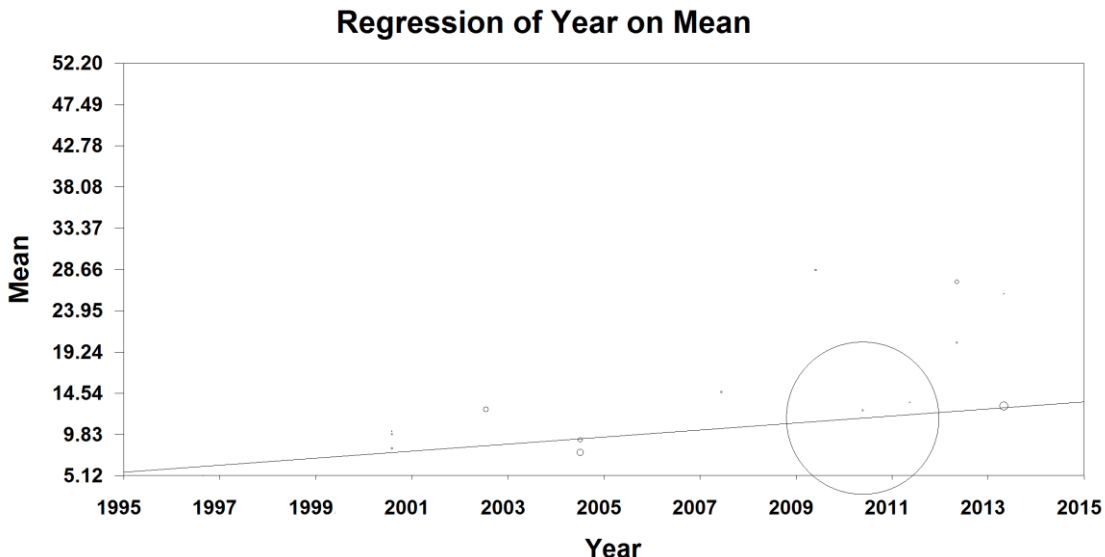
* بر حسب نانوگرم بر میلی‌لیتر

میانگین غلظت ویتامین D در نوزادان ایران در ۶ مطالعه با حجم نمونه ۱۹۰۵ مورد بررسی، ۱۴/۵۹ نانوگرم بر میلی‌لیتر (فاصله اطمینان ۰/۹۵: ۱۹/۲۳ - ۹/۹۴) برآورد شد (نمودار ۳).



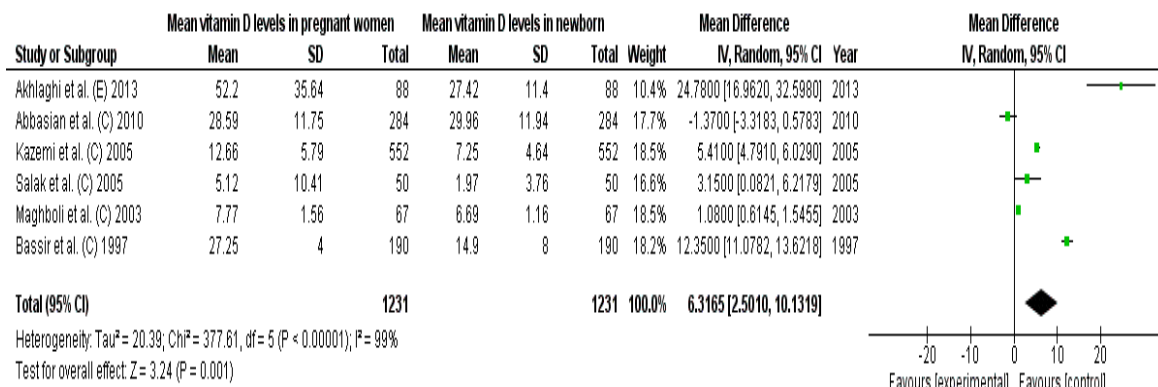
نمودار ۳- میانگین غلظت ویتامین D در نوزادان ایران بر اساس مدل اثرات تصادفی. واحد به صورت نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد.

بر اساس نتایج مدل متارگرسیون در نمودار ۴، میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار ایران بر اساس سال آماری معنی‌دار بود (p < ۰/۰۰۰۱).



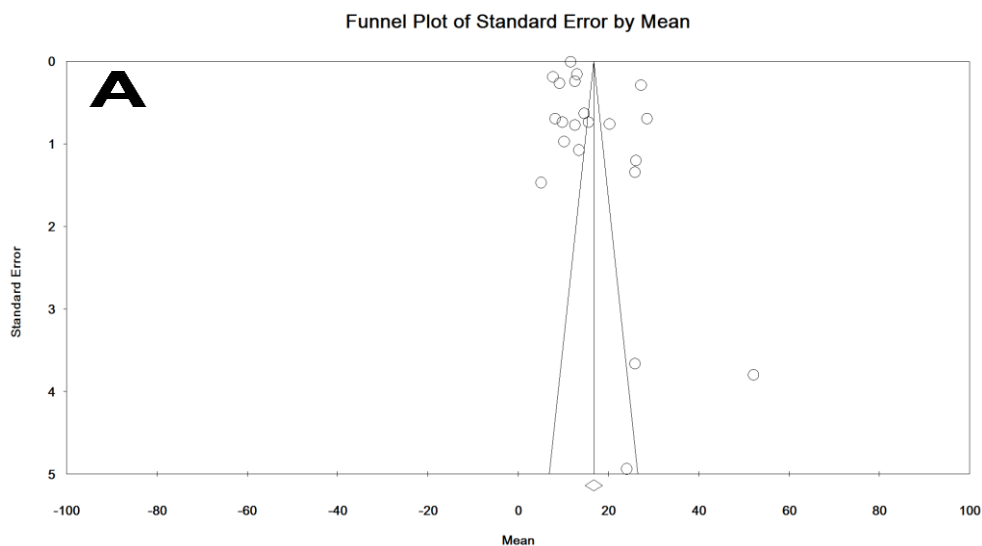
نمودار ۴- متارگرسیون میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار ایران بر اساس سال انجام مطالعات. دایره‌های بزرگ‌تر حجم نمونه بزرگ‌تر را نشان می‌دهند.

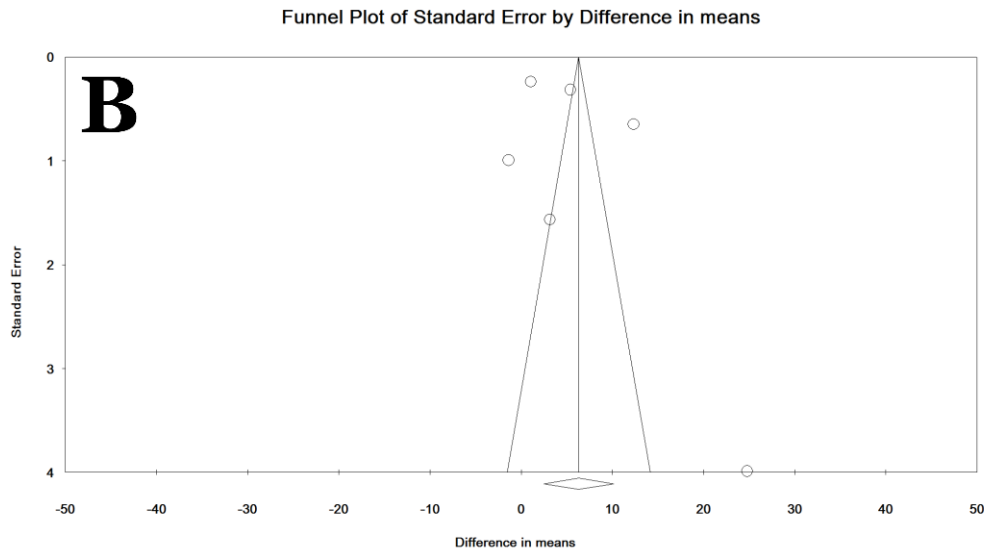
در ۶ مطالعه، تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) غلظت ویتامین D زنان باردار در سه ماهه سوم و نوزادانشان مورد بررسی قرار گرفت و این میزان ۶/۳۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر (فاصله اطمینان ۰/۹۵: ۱۰/۱۳-۲/۵۰) به‌دست آمد و ارتباط آن از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۱) (نمودار ۵).



نمودار ۵- تفاوت میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار در سه ماهه سوم بارداری و نوزادانشان بر اساس مدل اثرات تصادفی. واحد به صورت نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد.

تورش انتشار برای مطالعات میانگین ویتامین D در زنان باردار معنی نبود (p-value برای آزمون‌های Begg's و Egger به ترتیب ۰/۳۶ و ۰/۶۹ بود) و همچنین برای مطالعات مربوط به ارتباط غلظت ویتامین D زنان باردار (p-value برای آزمون‌های Begg's و Egger به ترتیب ۰/۴۲ و ۰/۷۰ بود) (نمودار ۶).





نمودار ۶- تورش انتشار برای مطالعات میانگین غلظت ویتامین D (A) و تفاوت میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار در سه ماهه سوم بارداری و نوزادانشان (B).

بحث

متاآنالیز حشمت و همکاران (۲۰۰۸) شیوع کمبود ویتامین D در زنان و مردان ایرانی به ترتیب ۷۵/۱ و ۷۲/۱ درصد گزارش شد (۳۸). در مطالعه حاضر فاصله اطمینان ۹۵ درصدی میانگین کلی ویتامین D در زنان باردار و نوزادان ایران کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر بود که بر اساس انجمن غدد آمریکا، سطح سرمی ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر کمبود شدید، مقادیر ۲۱-۲۹ نانوگرم بر میلی لیتر کمبود متوسط و مقادیر بین ۳۰-۱۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر طبیعی می باشد (۳۹) و در طبقه بندی دیگر، کمبود مقادیر ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر، به عنوان کمبود متوسط در نظر گرفته شده است (۴۰). لذا می توان نتیجه گرفت اغلب زنان باردار و نوزادان ایران درجاتی از کمبود متوسط تا شدید ویتامین D را دارند و می بایست مداخلات درمانی مناسب در این زمینه صورت گیرد.

میانگین غلظت ویتامین D در مطالعات صورت گرفته در جمعیت عمومی ایران بین ۲۶-۵۷ نانوگرم بر میلی لیتر برآورد شده است (۴۱، ۴۳) و می توان چنین برداشت کرد که کمبود ویتامین D علاوه بر گروه زنان باردار، یک مشکل بهداشتی در اغلب جمعیت ایران می باشد، اما برآورد این متاآنالیز از غلظت ویتامین D در زنان باردار و

مطالعه حاضر اولین مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز در زمینه تعیین غلظت ویتامین D در زنان باردار و نوزادان ایران می باشد. نتایج متاآنالیز نشان داد میانگین غلظت ویتامین D زنان باردار بین ۱۶/۳۵-۱۳/۶۸ و در نوزادان بین ۱۹/۲۳-۹/۹۴ نانوگرم در میلی لیتر می باشد. در مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز صراف و همکاران (۲۰۱۴) میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار کشورهای آفریقایی، آمریکایی، اقیانوسیه غربی، اروپایی، جنوب شرقی آسیا و مدیترانه شرقی به ترتیب ۹۳، ۶۰، ۵۷، ۳۰، ۳۰، ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر گزارش شد (۳۷). نتایج میانگین غلظت ویتامین D در متاآنالیز حاضر در مقایسه با سایر کشورهای مدیترانه شرقی (بر اساس تقسیم بندی سازمان جهانی بهداشت) پایین تر بود. بسیاری از مطالعات صورت گرفته در ایران علت احتمالی کمبود ویتامین D در زنان را نوع پوشش و استفاده از کرم های ضد آفتاب عنوان کرده اند (۲۳-۲۵)، هرچند کمبود ویتامین D در جوامعی که پوشش اسلامی ندارند از شدت کمتری برخوردار است، اما کمبود ویتامین D در مردان نیز شایع می باشد و نمی توان تنها نوع پوشش را علت این کمبود در نظر گرفت؛ به طوری که در مطالعه

در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری میان تفاوت میانگین غلظت ویتامین D زنان باردار در سه ماهه سوم بارداری با نوزادانشان به دست آمد ($p=0/001$) که مشابه نتایج مطالعه استریم (۲۰۱۳)، گرانت (۲۰۱۴) و توماس (۲۰۱۱) می‌باشد (۵۱-۵۳)، لذا می‌توان با اصلاح کمبود ویتامین D مادر در بارداری، کمبود نوزاد را نیز اصلاح نمود.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم قابلیت منابع اطلاعاتی داخلی برای جستجوی ترکیبی کلید واژه‌ها که نمی‌توان کلید واژه‌ها را به صورت ترکیبی استفاده کرد؛ عدم چارچوب واحد برای ارزیابی ویتامین D در برخی مطالعات منتشر شده؛ عدم ارائه آماری در زمینه میانگین ویتامین D به تفکیک نوزادان رسیده و نارس و عدم امکان انجام زیر گروه آنالیز روی میانگین ویتامین D در نوزادان به دلیل محدود بودن تعداد مطالعات اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار و نوزادان ایرانی بسیار پایین می‌باشد، لذا پرداختن به مسئله کمبود ویتامین D در زنان باردار و نوزادان ایران باید به عنوان یک اولویت مهم بهداشتی در نظر گرفته شود. برای جلوگیری از اثرات نامطلوب کمبود ویتامین D در زنان و نوزادان آنها توصیه می‌شود مداخله‌های مناسب در گروه زنان باردار انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از دانشگاه علوم پزشکی ایلام که ما را از حمایت‌های مالی خود در جهت انجام این پژوهش بهره‌مند ساختند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

نوزادان ایرانی بسیار کمتر جمعیت عمومی ایران بود که اهمیت توجه فزون‌تر به این مسأله در گروه زنان باردار را نشان می‌دهد.

در متآنالیز حاضر میانگین غلظت ویتامین D در نوزادان ایرانی ۱۴/۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که مشابه میانگین غلظت ویتامین D نوزادان آفریقایی و اروپایی (با میانگین ۱۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و کمتر از نوزادان اقیانوسیه غربی و قاره آمریکا (به ترتیب با میانگین ۲۲ و ۳۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر) بود (۳۷). لذا می‌توان گفت نوزادان ایران در میانه طیف از نظر غلظت ویتامین D در جهان قرار دارند.

در مطالعه حاضر در بررسی میانگین غلظت ویتامین D در زنان باردار بر حسب سال انجام مطالعه، با گذشت زمان (۲۰۱۴-۱۹۹۷) غلظت ویتامین D در زنان باردار ایرانی به طور معنی‌داری افزایش یافته بود که این می‌تواند بیانگر اثر ارائه مکمل‌های ویتامین D در کلینیک‌های بارداری به زنان باردار باشد، اما با توجه به برآورد پایین در سال‌های اخیر توصیه می‌شود مداخلات با جدیت بیشتری مورد توجه قرار گیرند.

در دیگر مطالعات متآنالیز بر روی شیوع سایر اختلالات زنان باردار ایران از جمله کم‌خونی (۱۴٪)، هپاتیت B (۵/۰٪)، هلیکوباکتریلوری (۴۵٪)، دیابت بارداری (۴/۹٪) و افسردگی (۴۰/۲٪)، به نظر می‌رسد شایع‌ترین اختلال در زنان باردار ایران، کمبود ویتامین D باشد (۴۴-۵۰). لذا بررسی علل و روش‌های پیشگیری از کمبود ویتامین D می‌تواند یکی از مهم‌ترین اولویت‌های بهداشتی در زنان باردار ایران، به عنوان تعیین‌کننده سلامت نسل بعد، مورد توجه قرار گیرد.

منابع

1. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(4):527-39.
2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4):1080S-6.
3. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346:f1169.

4. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164:148-55.
5. Ghomian N, Lotfalizade M, Movahedian A. Comparative study of serum level of vitamin D in pregnant women with preeclampsia and normal pregnant women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(140):1-6. (Persian).
6. Rezaei M, Farhadifar F, Shahgheibi S, Hojati N. Comparison of serum vitamin D levels in pregnant women with preeclampsia with healthy pregnant women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(113):1-6. (Persian).
7. Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9):1137-42.
8. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépany T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1155-7.
9. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9(6):599-612.
10. Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer J* 2010; 16(1):1-9.
11. Mohammad Beigi R, Afkhamzadeh A, Daneshpour NS. The effect of calcium-vitamin D in efficacy of induction ovulation in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2012; 15(14):7-13. (Persian).
12. Zangene M, Veisi F, Nankali A, Rezaei M, Ataei M. Evaluation of the effects of oral vitamin-d for pelvic pain reduction in primary dysmenorrhea. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(88):14-20. (Persian).
13. Azami M, Nikpey S, Pakzad I, Sayehmiri K. Effects of immunization to hepatitis B vaccine in Iranian health staff: a systematic review and meta-analysis study. *Koomesh* 2016; 17(4):789-95.
14. Mansouri A, Norouzi S, YektaKooshali MH, Azami M. The relationship of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy and preterm birth: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *IJOGI*. 2017;19(40):69-78.
15. Hatami G, Ahmadi S, Motamed N, Eghbali SS, Amirani S. 25-OH Vitamin D serum level in pregnant women in Bushehr-2012. *Iran South Med J* 2014; 16(6):410-8. (Persian).
16. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7:1.
17. Abbasian M, Chaman R, Amiri M, Ajami ME, Jafari-Koshki T, Rohani H, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates. *Glob J Health Sci* 2016; 8(9):54008.
18. Ainy E, Ghazi AA, Azizi F. Changes in calcium, 25(OH) vitamin D3 and other biochemical factors during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(4):303-7.
19. Akhlaghi F, Vakili R, Khorasani E. Evaluation of umbilical cord vitamin D level and maternal factors effective on it in three hospitals of Emam Reza, Ghaem & Omol Banin during 2013-2014. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(134):1-7. (Persian).
20. Rahbar N, Rajabi M, Mirmohamadkhani M. 25-hydroxy Vitamin D serum level in pregnant women with 8-12 gestational weeks in Semnan city and its association with Fasting Blood Sugar and Body Mass Index. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(167):1-8. (Persian).
21. Rostami M, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Hosseinpanah F, Alavi Majd SH. Prevalence of Vitamin D deficiency and related factors among pregnant women referred to Masjed Soleimam health centers in 2014. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(164):1-24. (Persian).
22. Asadi M, Saeidifard F, Qorbani M, Adabi K. Vitamin D deficiency and mode of delivery: a study in Tehran women general hospital. *Tehran Univ Med J* 2015; 73(6):442-6. (Persian).
23. 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. *J Reprod Infertil* 2016; 17(1):34-8.
24. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(1):27-32.
25. Asemi Z, Taghizadeh M, Sarahroodi S, Jazayeri S, Tabasi Z, Seyyedi F. Assessment of the relationship of vitamin D with serum antioxidant vitamins E and A and their deficiencies in Iranian pregnant women. *Saudi Med J* 2010; 31(10):1119-23.
26. Khalessi N, Kalani M, Araghi M, Farahani Z. The Relationship between maternal vitamin D deficiency and low birth weight neonates. *J Family Reprod Health* 2015; 9(3):113-7.
27. Jafarzadeh L, Motamedi A, Behradmanesh M, Hashemi R. A comparison of serum levels of 25-hydroxy vitamin d in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus and women without risk factors. *Mater Sociomed* 2015; 27(5):318-22.
28. Salek M, Hashemipour M, Aminorroaya A, Gheiratmand A, Kelishadi R, Ardestani PM, et al. Vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Isfahan, Iran. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(6):352-6.

29. Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, Mousavinasab N. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(6):835-9.
30. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, Claris O, Chappuis MC, Salle BL. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2001; 90(5):577-9.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther* 2009; 89(9):873-80.
32. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Gaceta Sanitaria* 2008; 22(2):144-50.
33. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414):557-60.
34. Harbord RM, Harris RJ, Sterne JA. Updated tests for small-study effects in meta-analyses. *Stata J* 2009; 9(2):197.
35. Ioannidis JP. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2008;14:951-7.
36. Sterne JA, Harbord RM. Funnel plots in meta-analysis. *Stata J* 2004; 4:127-41.
37. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr* 2015; 12(4):647-68.
38. Heshmat R, Mohammad K, Majdzadesh SR, Forouzanfar MH, Bahrami A, Ranjbar Omarani GH, et al. Vitamin d deficiency in Iran: a multi-center study among different urban areas. *Iran J Public Health* 2008; 37(Supple 1):72-8.
39. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1153-8.
40. Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. *J Health Popul Nutr* 2011; 29(2):149-55.
41. Rahmati SH, Yadegarazadi AR, Shamloo B, Rabiei Fakhr F, Azami MH, Borji MI, et al. The frequency of vitamin d deficiency among referred to clinical laboratories in Eyvan city during 2015 and 2016- Ilam province, Iran. *Shahid Sadoughi Univ Med Sci J* 2016; 24(3):261-68. (Persian).
42. ahargahi B, Jazayeri A, Jalali M, Keshavarz SA, Shahrokhi M. Determination of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration Level in Lactating Women and Factors affecting it in Islam Abad Gharb (2004). 2007. 2007;11(2).
43. Hosseini S, Ahmadi Ahangar A, Ghanbari N, Bijani A. Prevalence of Falls and Its Association with Serum Vitamin D Levels in the Elderly Population of Amirkola City . *JBUMS*. 2016; 18 (8) :20-28.
44. Azami M, Darvishi Z, Sayehmiri K. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Anemia Among Pregnant Iranian Women (2005 - 2015). *Shiraz E-Med J* 2016; 17: e38462.
45. Sayehmiri K, Darvishi Z, Azami M, Qavam S. The prevalence of anemia in first, second and third trimester of pregnancy in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18:7-15. (Persian).
46. Abbasalizadeh Sh, Darvishi Z, Abbasalizadeh F, Azami M, Borji M, et al. The prevalence of helicobacter pylori infection among iranian pregnant women- a meta-analysis study. *Journal of Knowledge & Health* 2016;11:17-23.
47. Azami M, Khataee M, Bigam bigdeli-shamlo M, Abasalizadeh F, Abasalizadeh Sh, et al. Prevalence and Risk Factors of Hepatitis B Infection in Pregnant Women of Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJOGI* 2016; 19(18): 17-30.
48. Sayehmiri F, Bakhtiyari S, Darvishi P, Sayehmiri K. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *IJOGI* 2016; 15(40): 16-32.
49. Azami M, Beigom Bigdeli Shamloo M, YektaKooshali MH, Rahmati Sh, Parizad Nasirkandy M. The Prevalence of Depression among Pregnant Women in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences* 2017. In Press.
50. Sayehmiri K , Veisani Y. Prevalence of Postpartum Depression in Iran - A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJOGI* 2012; 15(14): 21-29.
51. Við Streyrn S, Kristine Moller U, Rejnmark L, Heickendorff L, Mosekilde L, Vestergaard P. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life-a cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67(10):1022-8.
52. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics* 2014; 133(1):e143-53.
53. Thomas SD, Fudge AN, Whiting M, Coates PS. The correlation between third-trimester maternal and newborn-serum 25-hydroxy-vitamin D in a selected South Australian group of newborn samples. *BMJ Open* 2011; 1(2):e000236.