

مقایسه سطح سرمی ویتامین D پس از ماستکتومی در زنان با و بدون عفونت پس از جراحی: مطالعه مورد-شاهدی

دکتر فرشاد مهدوی^۱، دکتر حمید اویسی اسکویی^{۲*}

۱. استادیار گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۲. استادیار گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۳/۰۶

خلاصه

مقدمه: ابتلاء به عفونت پس از ماستکتومی می‌تواند طول مدت بهبودی را به شدت افزایش دهد. با توجه به احتمال نقش ویتامین D در جلوگیری از ابتلاء به عفونت، مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه سطح سرمی ویتامین D پس از ماستکتومی در زنان با و بدون عفونت پس از جراحی انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد شاهدی در سال ۹۷-۱۳۹۶ بر روی ۵۰ زن پس از جراحی ماستکتومی در بیمارستان امام رضا تبریز انجام شد. اطلاعات جمعیت‌شناختی و سطوح ویتامین D (اخذ نمونه خون) در ابزار محقق ساخته که حاوی اطلاعات مرتبط با بیماری بود، وارد شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون‌های آماری تی مستقل و کای دو انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین ویتامین D در گروه دارای عفونت $۲۷/۳۳ \pm ۲/۴۱$ و در گروه بدون عفونت $۴۹/۵۵ \pm ۴/۱۱$ بود ($p=۰/۰۰۴$). همچنین اکثر افراد گروه دارای عفونت (۴۸٪) در سطح کمبود ویتامین D بودند، در حالی که اکثر افراد گروه بدون عفونت (۶۰٪) در سطح نرمال قرار داشتند که این اختلاف از نظر آماری معنادار بود ($p=۰/۰۰۳$).

نتیجه‌گیری: سطوح پایین ویتامین D موجب افزایش احتمال ابتلاء به عفونت پس از ماستکتومی در زنان مبتلا به سرطان می‌شود.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، عفونت، ماستکتومی، ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حمید اویسی اسکویی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱-۳۳۳۵۵۲۰۶؛ پست الکترونیک: drowaysee@yahoo.com

مقدمه

عمل جراحی ماستکتومی در زنان مبتلا به سرطان پستان به دنبال افزایش شیوع سرطان پستان در زنان، با رشد بالایی در دهه اخیر همراه بوده است؛ به طوری که این نوع عمل جراحی به عنوان یکی از روش‌های درمانی در طی سال‌های اخیر توانسته است میزان بقای مبتلایان به سرطان پستان را افزایش دهد (۱). انجام عمل ماستکتومی در اکثر مواقع در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام می‌شود که انجام آن می‌تواند با عوارض بسیار زیادی همراه باشد (۲، ۳).

انجام عمل جراحی ماستکتومی در کنار افزایش بقای مبتلایان به سرطان پستان، موجب عوارض زیادی بر فرد بیمار و خانواده وی می‌گردد؛ از جمله شایع‌ترین این عوارض می‌توان به کاهش کیفیت زندگی، تأثیرات منفی بر زیبایی فرد و افزایش احتمال ابتلاء به افسردگی و سایر بیماری‌های روانی، تحمیل هزینه‌های درمانی بالا به خانواده‌ها و سیستم‌های بهداشتی و ... اشاره کرد (۴، ۵). علاوه بر آن با توجه به اینکه سرطان پستان و همچنین درمان‌هایی همچون شیمی‌درمانی و رادیوتراپی موجب تضعیف سیستم ایمنی می‌شوند، احتمال ابتلاء به عفونت‌های سیستمیک در زنان مبتلا به سرطان پستان بالاتر می‌رود (۶، ۷).

در میان عفونت‌هایی که زنان مبتلا به سرطان پستان را درگیر می‌نماید، عفونت پس از ماستکتومی یکی از شایع‌ترین عفونت‌هاست (۸). ابتلاء به این عفونت موجب افزایش زمان بستری فرد در بیمارستان، عقب افتادن برنامه درمانی تکمیلی، افزایش هزینه‌های بیمارستانی، نیاز به پانسمان و مراقبت‌های بیشتر، نیاز به تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وسیع و ... می‌گردد. بنابراین توجه به ریسک فاکتورهای ایجاد کننده عفونت در زنان مبتلا به سرطان پستان که نیازمند عمل جراحی هستند، ضروری است (۹، ۱۰).

در کنار ریسک فاکتورهای متعددی که زنان مبتلا به سرطان پستان را مستعد عفونت می‌نماید، توجه به سطوح ویتامین D در چند سال اخیر بیشتر از سایرین بوده است (۱۱). مطالعه پرول و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که ویتامین D بر کاهش خطر ابتلاء به بیماری و

همچنین بهبودی پس از بیماری، جلوگیری از ابتلاء به عفونت، جلوگیری از ابتلاء به تب و خستگی پس از جراحی و همچنین ترخیص زودهنگام بیماران مؤثر است و هرچه سطوح این ویتامین در خون کمتر باشد، احتمال ابتلاء به بیماری در فرد بیشتر می‌شود (۱۲).

از آنجایی که عفونت پس از جراحی ماستکتومی به عنوان یکی از عفونت‌های شایع پس از این نوع عمل جراحی است و ابتلاء به آن می‌تواند طول مدت بهبودی را به شدت افزایش دهد و همچنین با توجه به نقش ویتامین D در جلوگیری از ابتلاء به عفونت، مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه سطح سرمی ویتامین D پس از ماستکتومی در زنان با و بدون عفونت پس از جراحی برای اولین بار در ایران انجام شد؛ نتایج این مطالعه می‌تواند زمینه‌ساز مطالعات بیشتر و همچنین انجام مداخلات درمانی جهت کاهش عفونت پس از جراحی باشد.

روش کار

این مطالعه مورد شاهی در سال ۹۷-۱۳۹۶ بر روی ۵۰ زن پس عمل جراحی ماستکتومی در بیمارستان امام رضا تبریز (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز) انجام شد. حجم نمونه با استفاده از فرمول حجم نمونه و نتایج مطالعه یاماموتو و همکاران (۲۰۰۸) (۱۳) که سطح ویتامین D را در گروه بدون عفونت برابر $50/21 \pm 11/21$ و گروه دارای عفونت برابر $32/89 \pm 15/40$ نانوگرم در لیتر گزارش نمودند و همچنین با در نظر گرفتن توان آزمون ۰/۰۵ و $\alpha=0/05$ ، ۲۵ نفر در هر گروه تعیین شد.

نمونه‌گیری به روش در دسترس انجام شد و بیماران به صورت متوالی وارد مطالعه شدند. در ابتدا تمامی بیماران مورد بررسی قرار گرفتند و اطلاعات آنان در چک‌لیست طراحی شده ثبت گردید. زمانی که تعداد بیماران دارای عفونت به ۲۵ مورد رسید، اطلاعات آنان با اطلاعات بیماران بدون عفونت مورد مقایسه قرار گرفت و سعی شد که هر دو گروه از نظر متغیرهای مورد بررسی همسان باشند تا نتایج مطالعه بیشتر به واقعیت نزدیک باشد (انجام تطابق فردی). معیارهای ورود به مطالعه

شامل: داشتن حداقل سن ۳۰ سال، ابتلاء به سرطان پستان، کاندید جراحی ماستکتومی و معیارهای خروج از مطالعه شامل: مصرف داروهای آنتی‌بیوتیک، افراد با مشکلات سیستم ایمنی و بیماران با سرطان‌های متاستاتیک بود.

ابزار مورد استفاده در این مطالعه دارای قسمت‌هایی همچون سن، وزن، شاخص توده بدنی، وضعیت تأهل، سابقه شیمی‌درمانی، تعداد جلسات شیمی‌درمانی، سابقه عمل جراحی بر روی پستان و سابقه دیابت ملیتوس بود. همچنین سطح سرمی ویتامین D از طریق بررسی نمونه خون اندازه‌گیری شد؛ به طوری که ۵ میلی‌لیتر خون با سرنگ ۵ میلی‌لیتری از ورید بازویی توسط پرستار ماهر اخذ گردید (نمونه خونی پس از ابتلاء به عفونت اخذ شد)؛ نمونه‌ها در سرنگ آغشته به edeta تهیه و نیم ساعت پس از جمع‌آوری خون در دمای ۲۰- درجه فریز شدند. سپس نمونه‌ها به روش ایمنواسی جهت بررسی سطح ۵- هیدروکسی ویتامین D مورد ارزیابی قرار گرفتند. لازم به ذکر است سطوح ویتامین D کمتر از ۱۰ نانوگرم به‌عنوان کمبود شدید، سطوح بین ۲۰-۱۰ به‌عنوان کمبود، سطوح ۳۲-۲۰ نانوگرم به‌عنوان سطح ناکافی و بیشتر از ۳۲ نانوگرم به‌عنوان سطح نرمال در نظر گرفته شدند.

شناسایی عفونت پس از جراحی به این شکل بود که بیماران در طی ۷ روز اول پس از جراحی توسط جراح مربوطه و یا دستیار تخصص به‌صورت روزانه معاینه می‌شدند و در صورتی که علائم عفونت (تورم، قرمزی، اریتم، درد، ترشحات چرکین و تب) از محل عمل جراحی مشاهده می‌شد، مشاوره با پزشک متخصص عفونی جهت بررسی و تأیید عفونت انجام می‌شد.

رعایت اخلاق در پژوهش‌های انسانی امری ضروری است که محققین مطالعه حاضر خود را ملزم به رعایت آن نمودند. اخذ کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز (IR.TBZMED.REC.۱۳۹۸.۷۳۶)، توضیح اهداف پژوهش به مشارکت‌کنندگان و عدم دخالت در روند درمان این بیماران، از جمله ملزومات ملاحظات اخلاقی در این پژوهش بود. همچنین بیماران که با کمبود شدید ویتامین D همراه بودند، مکمل ویتامین D توسط پزشک مربوطه تجویز شد. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون‌های آماری تی مستقل و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جهت نمایش داده‌های کمی از میانگین، انحراف معیار و درصد استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در بازه زمانی ذکر شده، ۲۹۳ زن با رعایت معیارهای ورود و خروج، تحت عمل جراحی قرار گرفتند که از آن میان به دلیل همسان‌سازی گروه‌ها، ۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن افراد $43/59 \pm 7/83$ سال، وزن آنها $59/14 \pm 9/52$ کیلوگرم و میانگین شاخص توده بدنی افراد $25/12 \pm 2/11$ کیلوگرم بر متر مربع بود که بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، دو گروه از این نظر اختلاف آماری معنی‌داری با هم نداشتند (جدول ۱). بررسی سایر مشخصات جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان در مطالعه نیز حاکی از عدم وجود اختلاف آماری معنادار بین دو گروه بود.

جدول ۱- مقایسه اطلاعات جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان در مطالعه

| گروه | زن دارای عفونت (۲۵ نفر) | زن بدون عفونت (۲۵ نفر) | سطح معنی‌داری |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|
| سن (سال) | $44/01 \pm 7/12$ | $43/99 \pm 7/88$ | *.۰/۵۱۲ |
| وزن (کیلوگرم) | $60/03 \pm 9/17$ | $59/11 \pm 9/15$ | *.۰/۲۳۹ |
| شاخص توده بدنی | $26/01 \pm 2/12$ | $25/03 \pm 2/19$ | *.۰/۱۱۱ |
| وضعیت تأهل (تعداد و درصد) | ۳ (۱۲) | ۲ (۸) | **۰/۱۲۹ |
| متأهل | ۱۹ (۷۶) | ۲۰ (۸۰) | |
| مطلقه | ۳ (۱۲) | ۳ (۱۲) | |

| | | | | |
|---------|----------|---------|-------------|-------------------------------|
| **۰/۱۱۳ | ۱۹ (۷۶) | ۱۸ (۷۲) | دارد | سابقه شیمی‌درمانی |
| | ۶ (۲۴) | ۷ (۲۸) | ندارد | |
| **۰/۷۰۹ | ۰ (۰) | ۱ (۴) | دارد | سابقه عمل جراحی قبلی پستان |
| | ۲۵ (۱۰۰) | ۲۴ (۹۶) | ندارد | |
| **۰/۴۱۹ | ۱۱ (۴۴) | ۹ (۳۶) | دارد | سابقه دیابت ملیتوس |
| | ۱۴ (۵۶) | ۱۶ (۶۴) | ندارد | |
| **۰/۳۸۹ | ۵ (۲۰) | ۶ (۲۴) | کمتر از ۵ | تعداد جلسات شیمی‌درمانی |
| | ۹ (۳۶) | ۸ (۳۲) | ۵ تا ۱۰ | |
| | ۵ (۲۰) | ۴ (۱۴) | بیشتر از ۱۰ | |

* آزمون تی مستقل، ** آزمون کای دو، متغیرهای کمی بر اساس میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

در بررسی سطوح ویتامین D نیز میانگین این ویتامین در گروه دارای عفونت $27/33 \pm 2/41$ و در گروه بدون عفونت $49/55 \pm 4/11$ بود که اختلاف آماری معناداری داشت ($p=0/004$). همچنین اکثر افراد گروه دارای عفونت ($48/$) در سطح کمبود ویتامین D بودند، در حالی که اکثر افراد گروه بدون عفونت ($60/$) در سطح نرمال قرار داشتند که این اختلاف از نظر آماری معنادار بود ($p=0/003$).

جدول ۲- سطوح ویتامین D در دو گروه شرکت‌کننده در مطالعه

| سطوح ویتامین D | گروه زنان دارای عفونت | گروه زنان بدون عفونت | سطح معنی‌داری* |
|----------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| کمبود شدید | ۳ (۱۲) | ۰ (۰) | $p=0/003$ |
| کمبود | ۱۲ (۴۸) | ۳ (۱۲) | |
| سطح ناکافی | ۵ (۲۰) | ۷ (۲۸) | |
| نرمال | ۵ (۲۰) | ۱۵ (۶۰) | |

* آزمون کای دو

بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی مقایسه سطح سرمی ویتامین D پس از ماستکتومی در زنان با و بدون عفونت پس از جراحی بود. اخیراً به نقش ویتامین D در ابتلای به انواع مختلف بیماری‌ها از جمله عفونت توجه شده است. اثرات مطلوب سطوح نرمال این ویتامین در پیشگیری از بیماری‌هایی همچون فشارخون، سرطان، بیماری‌های روانی و بهبودی پس از جراحی در مطالعات متاآنالیز مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است؛ اما اینکه آیا این ویتامین در زنان سرطانی می‌تواند بر عفونت پس از جراحی مؤثر باشد، هنوز جای سؤال است.

در مطالعه حاضر در زنان دارای علائم عفونت پس از جراحی ماستکتومی، اکثر افراد دارای سطوح ناکافی و پایین‌تر از آن بودند؛ به عبارتی دیگر در این زنان کمبود ویتامین D محرز بود. در این زمینه چند مطالعه دارای نتایجی مشابه نتایج مطالعه حاضر بوده‌اند که از آن میان

می‌توان به نتایج مطالعات برانکا و همکاران (۲۰۱۵)، زیچنر و همکاران (۲۰۱۵) و هاتس و همکاران (۲۰۱۲) اشاره نمود (۱۶-۱۴). در این رابطه زیچنر و همکاران (۲۰۱۵) چنین معتقدند که عوامل مختلفی در ابتلاء به عفونت پس از جراحی در زنان مبتلا به سرطان دخیل هستند که از مهم‌ترین فاکتورهای خونی علاوه بر سطوح گلبول‌های سفید می‌توان به املاح و ویتامین‌هایی نظیر ویتامین D اشاره نمود (۱۵). آنان در ادامه مطالعه خود چنین بیان نمودند که ویتامین D نقش تقویتی بر سیستم ایمنی بدن دارد و به‌دنبال تقویت سیستم ایمنی بدن، احتمال ابتلاء به عفونت نیز کاهش خواهد یافت. به‌نظر می‌رسد ویتامین D با مکانیسمی که بر سیستم ایمنی دارد، دارای نقش مهمی در پیشگیری از ابتلاء به عفونت پس از جراحی بیماران مبتلا به سرطان است و این امر در افراد سرطانی باید نسبت به سایر افراد (بدون سرطان) بیشتر مدنظر قرار گیرد.

کننده تمام قسمت‌های بدن است) بدن، نقش حیاتی در ابتلای به عفونت و همچنین پیشگیری از عفونت دارد؛ به طوری که می‌توان بر اساس سطوح این ویتامین در احتمال ابتلای به عفونت پس از جراحی پی برد. آنان مطالعات بیشتر را جهت تأیید عقایدشان پیشنهاد کردند (۲۰).

عدم اطلاع از سطوح ویتامین D قبل از ابتلای به سرطان و همچنین عدم اطلاع از سطوح این ویتامین قبل از درمان سرطان پستان (جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی) از محدودیت‌ها و نقاط ضعف مطالعه حاضر بود. محققین انجام مطالعات بیشتر با رفع محدودیت‌های مطالعه حاضر و همچنین انجام مطالعات مداخله‌ای به صورت تجویز ویتامین D قبل از جراحی و بررسی اثرات آن در روند ادامه درمان را برای مطالعات آتی پیشنهاد می‌نمایند.

نتیجه‌گیری

ویتامین D به عنوان تقویت کننده سیستم ایمنی و عمومی بدن، در افراد مبتلا به سرطان نقش مهمی بازی می‌کند. در این مطالعه سطوح پایین ویتامین D موجب افزایش احتمال ابتلاء به عفونت پس از ماستکتومی در زنان مبتلا به سرطان شد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه منتج از پایان‌نامه دوره پزشک عمومی خانم سولماز سیدین می‌باشد. بدین‌وسیله از خانم سولماز سیدین جهت جمع‌آوری اطلاعات، بیماران شرکت کننده در مطالعه و حمایت‌های مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تشکر و قدردانی می‌شود.

همچنین در مطالعه حاضر علائم عفونت در افراد مبتلا به سرطان پس از جراحی ماستکتومی مشاهده نشد؛ در اکثر این افراد سطوح ویتامین D در سطح نرمال بود که نتایج این بخش از مطالعه حاضر با نتایج مطالعاتی همچون ناصر و همکاران (۲۰۱۷) و چپیا و همکاران (۲۰۱۸) همسو و در یک راستا بود (۱۷، ۱۸). در این رابطه می‌توان به مطالعه متآنالیز خو و همکاران (۲۰۱۴) نیز اشاره نمود که بیان کردند ویتامین D در مبتلایان به سرطان پستان به دنبال کاشکسی (ضعف شدید)، ضعف عمومی بدن و همچنین عوامل ایجاد کننده سرطان، روند کاهشی پیدا خواهد نمود و همین امر روند بهبودی کلی بیماری را با مشکل مواجه می‌سازد. آنان در قسمتی دیگر از مطالعه خود چنین بیان کردند که توجه به سطوح ویتامین D و تصحیح مقادیر این ویتامین آن به سمت نرمال می‌تواند در میزان بقای پس از بیماری، کیفیت زندگی، موفقیت در درمان (جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی) و پیشگیری از عوامل نامطلوب بر موفقیت درمان همچون ابتلاء به عفونت مؤثر باشد. آنان در نهایت توصیه کردند که رژیم ویتامین D به‌عنوان رژیم کمکی در مبتلایان به سرطان پستان مدنظر پزشکان قرار گیرد (۱۹).

همچنین در مطالعه حاضر در مقایسه سطوح ویتامین D بین دو گروه دارای عفونت و گروه بدون، گروه دارای عفونت نسبت به گروه بدون عفونت از سطوح بسیار پایین‌تری از ویتامین D برخوردار بودند. در این زمینه می‌توان به نتایج مشابه مطالعه کایا و همکاران (۲۰۱۸) اشاره نمود که در مطالعه خود چنین بیان کردند که ویتامین D به‌عنوان یک ویتامین تقویت کننده سیستم ایمنی و همچنین تقویت کننده عمومی (منظور تقویت

منابع

- De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes after oncoplastic breast-conserving surgery in breast cancer patients: a systematic literature review. *Ann Surg Oncol* ۲۰۱۶; ۲۳(۱۰):۳۲۴۷-۵۸.
- Montazer M, Hadadi Z, Ghavami Z, Khanbabaei Gol M. Relationship of Body Mass Index with Chronic Pain after Breast Surgery in Women with Breast Cancer. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* ۲۰۱۹; ۲۲(۸):۱۰-۱۸.
- Khanbabaei Gol M, Rezvani F, Ghavami Z, Mobaraki-Asl N. Prevalence of neuropathic pain and factors affecting sleep quality in women with breast cancer after radiotherapy. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* ۲۰۱۹; ۲۲(۶):۴۶-۵۳.
- Aghamohamadi D, Khanbabaei Gol M. An Investigation Into the Effects of Magnesium Sulfate on the Complications of Succinylcholine Administration in Nulliparous Women Undergoing Elective Cesarean

- Section: A Double-Blind Clinical Trial. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* ۲۰۱۹; ۷(۴):۵۲۰-۵۲۵.
۵. Aghamohammadi D, Mehdinavaz Aghdam A, Khanbabayi Gol M. Prevalence of Infections Associated with Port and Predisposing Factors in Women with Common Cancers Under Chemotherapy Referred to Hospitals in Tabriz in ۲۰۱۵. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* ۲۰۱۹; ۲۱(۱۱):۷-۱۳.
 ۶. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. *JAMA Oncol* ۲۰۱۶; ۲(۱۰):۱۳۵۴-۱۳۶۰.
 ۷. Eghdam-Zamiri R, Khanbabayi Gol M. Effects of ginger capsule on treatment of nausea and vomiting in patients receiving cisplatin undergoing mastectomy: a randomized clinical trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* ۲۰۲۰; ۲۲(۱۱):۱۵-۲۱.
 ۸. Rivera M, Moon W, Ozturk C, Ozturk CN. Abstract: Breast Implant Infection Can be Successfully Treated with Nonsurgical Therapy. *Plast Reconstr Surg Glob Open* ۲۰۱۷; ۵(۹ Suppl):۵۶-۵۷.
 ۹. Chung AM, Stein MJ, Ghumman A, Zhang J. The effect of post mastectomy radiation therapy on breast reconstruction with and without acellular dermal matrix: a systematic review and meta-analysis protocol. *Systematic reviews* ۲۰۱۹; ۸(۱):۵۸.
 ۱۰. Sinha I, Pusic AL, Wilkins EG, Hamill JB, Chen X, Kim HM, et al. Late Surgical Site Infection in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* ۲۰۱۷; ۱۳۹(۱):۲۰-۲۸.
 ۱۱. Scragg R, Waayer D, Stewart AW, Lawes CMM, Toop L, Murphy J, et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *J Steroid Biochem Mol Biol* ۲۰۱۶; ۱۶۴:۳۱۸-۳۲۵.
 ۱۲. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. Infection, autoimmunity, and vitamin D. *Infection and autoimmunity: Elsevier*; ۲۰۱۵. p. ۱۶۳-۸۲.
 ۱۳. Yamamoto N, Suyama H, Yamamoto N, Ushijima N. Immunotherapy of metastatic breast cancer patients with vitamin D-binding protein-derived macrophage activating factor (GcMAF). *Int J Cancer* ۲۰۰۸; ۱۲۲(۲):۴۶۱-۷.
 ۱۴. Branca JJ, Pacini S, Ruggiero M. Effects of pre-surgical vitamin D supplementation and ketogenic diet in a patient with recurrent breast cancer. *Anticancer Res* ۲۰۱۵; ۳۵(۱۰):۵۵۲۵-۳۲.
 ۱۵. Zeichner SB, Koru-Sengul T, Shah N, Liu Q, Markward NJ, Montero AJ, et al. Improved clinical outcomes associated with vitamin D supplementation during adjuvant chemotherapy in patients with HER2+ nonmetastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* ۲۰۱۵; ۱۵(۱):e۱-e۱۱.
 ۱۶. Hatse S, Lambrechts D, Verstuyf A, Smeets A, Brouwers B, Vandorpe T, et al. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. *Carcinogenesis* ۲۰۱۲; ۳۳(۷):۱۳۱۹-۲۶.
 ۱۷. Nasser NJ, Fenig S, Ravid A, Nouriel A, Ozery N, Gardyn S, et al. Vitamin D ointment for prevention of radiation dermatitis in breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer* ۲۰۱۷; ۳:۱۰.
 ۱۸. Chiba A, Raman R, Thomas A, Lamy PJ, Viala M, Poudroux S, et al. Serum vitamin D levels affect pathologic complete response in patients undergoing neoadjuvant systemic therapy for operable breast cancer. *Clin Breast Cancer* ۲۰۱۸; ۱۸(۲):۱۴۴-۱۴۹.
 ۱۹. Xu J, Li H, Gu L, Zhou X. Association between vitamin D receptor poly (A) polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Tumor Biology* ۲۰۱۴; ۳۵(۱):۵۸۹-۹۳.
 ۲۰. Mizrak Kaya D, Ozturk B, Kubilay P, Onur H, Utkan G, Cay Senler F, et al. Diagnostic serum vitamin D level is not a reliable prognostic factor for resectable breast cancer. *Future Oncol* ۲۰۱۸; ۱۴(۱۵):۱۴۶۱-۷.
 - ۲۱.