

انتخاب بیماران به صورت متوالی و بر اساس معیارهای مطالعه بود به این ترتیب که یک پزشک در ده روز کاری، که به صورت تصادفی انتخاب شد در درمانگاه یا بخش بستری مراجعه می نمود و شیرخواران را از نظر معیارهای مطالعه بررسی و در صورت کسب شرایط لازم، آنها را وارد مطالعه می نمود. اصول آنالیز سطح ویتامین دی سرم مشابه روش McNally و همکاران بود.^{۱۳} به این ترتیب که پس از دریافت رضایت کتبی، ۳ ml از نمونه ی خون وریدی شیرخواران (در گروه بیمار، هم زمان با سایر آزمایشات خون و بدون نیاز به مداخله مجدد) جمع آوری شد و پس از ساتریفیوژ، با استفاده از روش آنزیماتیک با ELISA kit (Monobind Inc., Lake Forest, CA, USA) مقدار 25(OH)D سرم که نشانگر مناسبی برای سطح ویتامین دی و میزان ذخیره ی آن است،^{۱۴} به صورت کمی برحسب nm/l آنالیز شد.

یافته ها

میانگین سنی تمامی شیرخواران $10 \pm 5/3$ ماه و بیشترین و کمترین آن ۳ و ۲۴ ماه بود. از ۱۳۵ شیرخوار ۶۰ نفر (۴۴/۴٪) دختر و ۷۵ نفر (۵۵/۶٪) پسر بودند. جدول ۱ داده های دموگرافیک و سطح سرمی 25(OH)D را به تفکیک گروه های مطالعاتی نمایش می دهد. تفاوت معناداری برای میانگین سن ($P=0/1$)، فراوانی جنسیت ($P>0/99$)، فراوانی مصرف شیر مادر یا شیر فرموله ($P=0/5$)، تماس با دود سیگار ($P=0/2$) و سابقه ی تولد نارس ($P=0/2$) بین سه گروه مشاهده نشد. همچنین مصرف مکمل ویتامین دی به میزان ۱/۸ برابر در شیرخواران سالم نسبت به گروه بیمار، شیوع بیشتری داشت ($P=0/001$). میانگین سطح 25(OH)D در کل افراد مورد مطالعه $19/9 \pm 14/8$ nm/l بود. تفاوت معناداری بین سطح 25(OH)D گروه کنترل و برونشیت شدت زیاد ($P=0/002$) و شدت کم ($P=0/001$) مشاهده شد، اما این اختلاف بین دو گروه برونشیت شدت زیاد و شدت کم معنی دار نبود ($P=0/3$). ارتباط مستقیم و معناداری بین سطح سرمی 25(OH)D با سن شیرخوار ($P=0/005$)، مصرف شیر مادر ($P=0/001$)، مصرف مکمل ویتامین دی ($P<0/001$) ثبت شد. سطح 25(OH)D با سابقه ی پره مجریتی، تماس با دود سیگار و جنسیت بی ارتباط بود.

آفتاب موجب تشکیل پیش سازهای ویتامین دی در پوست می شود و فرآیند کامل شدن آن در کبد (۲۵ هیدروکسی ویتامین دی) انجام شده و در کلیه به شکل فعال (۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین دی) تبدیل می شود.^۷ ویتامین دی افزون بر حفظ سطح مناسب کلسیم، به عنوان هورمون عمل کرده و نقش حفاظتی در ابتلا به برخی بیماری ها مانند بیماری های استخوانی، قلبی-عروقی، دیابت و سرطان دارد.^۷ طی سال های اخیر شواهدی انتشار یافته است که نشان می دهد ویتامین دی نقش مؤثری بر پیشگیری و کنترل شدت عفونت دستگاه تنفسی دارد.^{۸-۱۰} همچنین کمبود ویتامین دی در کودکان مبتلا به ریکتز که نمونه ی بارزی از کمبود ویتامین دی می تواند باشند به طور چشمگیری با نسبت شانس ۸/۱-۲۴/۲، احتمال ابتلا به عفونت های حاد دستگاه تنفسی تحتانی را افزایش می دهد.^{۱۱} تا به حال مطالعات محدود و ضدونقیضی در ارتباط با سطح ویتامین دی و ابتلا به برونشیت انجام شده است و به نظر می رسد نیاز به مطالعه بیشتری در این زمینه وجود دارد.^{۱۲،۱۳} هدف مطالعه ی حاضر بررسی ارتباط سطح سرمی 25(OH)D با ابتلا به برونشیت و شدت آن بود.

روش بررسی

در این مطالعه ی مورد-شاهدی پس از کسب تاییدیه از کمیته ی اخلاق دانشگاه، ۹۰ نفر از شیرخواران مبتلا به برونشیت حاد مراجعه کننده به بیمارستان ابوذر شهر اهواز در پاییز و زمستان ۱۳۹۳، که نیاز به بستری داشته اند از نظر میزان سطح سرمی ویتامین دی با گروه ۴۵ نفری کنترل که از میان شیرخواران سالم مراجعه کننده به درمانگاه اطفال بیمارستان فوق که به منظور پایش دوره ای معاینه می شدند، مقایسه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن جنین حین زایمان ۳۸-۳۴ هفته، سنین ۲۴-۱ ماه، سکوت در شهر اهواز و رضایت نامه ی والدین برای ورود به مطالعه ی شیرخواران بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه ی بستری به علت عفونت حاد دستگاه تنفسی تحتانی، سابقه ی بستری در بخش مراقبت های ویژه، بیماری زمینه ای شناخته شده مانند سوء جذب، ریکتز، اختلالات متابولیک، سندرم های مادرزادی و ژنتیکی، آسم، آلرژی، سل ریوی و پنومونی آسپیراسیون و نیز مصرف منظم و طولانی مدت برخی داروها، مانند فنی توئین بود.

جدول ۱: متغیرهای دموگرافیک و سطح 25(OH)D در گروه‌های مطالعاتی (n=۳×۴۵).

متغیر	کنترل		برونشیولیت شدت کم		برونشیولیت شدت زیاد		P ³
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
جنس ^۱	دختر	۲۰	۴۴/۴	۲۰	۴۴/۴	۲۰	>۰/۹۹
	پسر	۲۵	۵۵/۶	۲۵	۵۵/۶	۲۵	
مصرف شیر مادر ^۱		۲۱	۴۶/۷	۲۶	۵۷/۸	۲۱	۰/۵
	مصرف شیر فرموله ^۱	۲۴	۵۳/۳	۱۹	۴۲/۲	۲۴	
مصرف مکمل ویتامین دی ^۱		۳۴	۷۵/۶	۱۹	۴۲/۲	۱۹	۰/۰۰۱
	تماس با دود سیگار ^۱	۲۷	۶۰	۳۱	۶۸/۹	۲۲	۰/۲
سابقه پره‌مچوریتی ^۱		۷	۱۵/۶	۱۱	۲۴/۴	۱۵	۰/۲
	سن (ماه) ^۲	۱۱/۲±۵/۲		۱۰±۵/۸		۹/۸±۴/۷	۰/۱
سطح سرمی 25(OH)D (nm/l) ^۲	۲۸/۱±۱۹/۳		۱۷/۶±۱۱/۶		۱۳/۷±۵/۶	<۰/۰۰۱	

آزمون آماری: ۱- Chi-square test، ۲- آزمون واریانس یک طرفه ANOVA، ۳- P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

بحث

هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی ارتباط سطح 25(OH)D با ابتلا به برونشیولیت و شدت آن در یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود. بر اساس یافته‌ها، سطح 25(OH)D به‌طور معناداری در شیرخواران دچار برونشیولیت کمتر از گروه کنترل بود اما سطح آن، تأثیر معناداری بر شدت برونشیولیت نداشت. همچنین سطح 25(OH)D با سن شیرخوار، مصرف مکمل ویتامین دی و مصرف شیر مادر ارتباط مستقیم و معنادار داشت.

تابه‌حال نتایج ضدونقیضی برای نقش سطح سرمی ویتامین دی بر بروز و شدت عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی از جمله برونشیولیت گزارش شده است. در مطالعه‌ی American Academy of Pediatrics (AAP)، 25(OH)D در گروه برونشیولیت حاد ($12/3 \pm 3/9$ ng/ml) نسبت به گروه کنترل ($26/2 \pm 10$ ng/ml) به‌طور معناداری کمتر بود.^{۱۵} در مطالعه‌ی Moreno-Solís و همکاران میزان 25(OH)D در کودکان مبتلا به برونشیولیت حاد ($29/9$ ng/ml) نسبت به کودکان سالم ($38/2$ ng/ml) به‌طور معناداری کمتر بود.^{۱۶} Golan-Tripto و همکاران نیز دریافتند که میزان 25(OH)D در کودکان مبتلا به برونشیولیت، به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل است ($11/2 \pm 5/6$ ng/ml) در برابر مطالعات، در این ارتباط مؤثر باشد.^{۱۸، ۱۹}

ویتامین دی، تکثیر گلبول‌های سفید خون، بلوغ آن‌ها و بیان سایتوکین‌های التهابی را از طریق گیرنده‌های سطح لنفوسیت و

جمعیت‌شناسی مانند نوع تغذیه و الگوی رشد کودک، میزان تکامل و تنوع سیستم ایمنی کودکان، آلودگی هوا که منجر به کاهش اثر نور خورشید می‌گردد، طول و عرض جغرافیایی محل زندگی، میزان دریافت نور آفتاب، باکتریال یا ویرال بودن برونشیولیت، ویرولانسی پاتوژن و پلی‌مورفیسم گیرنده‌ی ویتامین دی می‌تواند در نتایج مطالعات، در این ارتباط مؤثر باشد.^{۱۸، ۱۹}

شیرخواران اثرگذار باشد.

میانگین 25(OH)D در تمامی افراد این مطالعه کمتر از ۳۰ nm/l (۱۲ ng/ml) بود که مطابق با نقطه‌ی قطع تعریف‌شده برای کمبود ویتامین دی در کودکان می‌باشد.^{۲۷} این میزان سطح مناسبی را نشان نمی‌دهد و شیرخواران این مطالعه در معرض کمبود این ویتامین بودند که بر سلامت عمومی آن‌ها از جمله وضعیت استخوانی، می‌تواند اثر سوء داشته باشد. این موضوع در جمعیت ایرانی یافته‌ی شایعی است.^{۲۸، ۲۹} همچنین کمبود ویتامین دی در مادران ایرانی و کاهش سطح آن در شیر مادر، ارتباط مستقیمی با کمبود این ویتامین در شیرخواران آن‌ها دارد.^{۲۹}

این مطالعه محدودیت‌هایی داشت. گذشته‌نگر بودن مطالعه، اتکا به داده‌های حاصل از والدین در ارتباط با سابقه‌ی پزشکی شیرخواران (در مواردی که پرونده‌ی پزشکی شیرخواران در دسترس نبود)، عدم آگاهی از میزان مصرف شیر مادر یا فرموله و نیز سطح ویتامین دی مادران از محدودیت‌های این مطالعه بود.^{۲۹}

در پایان یافته‌های این مطالعه‌ی مورد-شاهدی نشان داد سطح ویتامین دی در شیرخواران مبتلا به برونشیت، پایین‌تر از شیرخواران سالم بود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل از پایان‌نامه تحت عنوان "تعیین سطح سرمی ویتامین دی ۳ در کودکان ۱ تا ۲۴ ماهه مبتلا به برونشیت و مقایسه آن با گروه شاهد" با کد ۴۵۴ بود که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز اجرا شده است. از معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی مذکور که طرح فوق را به‌عنوان پایان‌نامه مورد تصویب قرار دادند تشکر می‌گردد.

ماکروفاژ تنظیم و تعدیل می‌نماید.^{۲۰} همچنین گیرنده ویتامین دی باعث تحریک بیان پپتیدهای ضد میکروبی در سلول‌های اپی‌تلیال، نوتروفیل و ماکروفاژ و گیرنده‌های شبه تول، که مولکول‌های مهمی در ایمنی ذاتی در مقابل ویروس‌ها و باکتری‌ها هستند می‌شود.^{۲۱، ۲۲} از این رو ویتامین دی با تقویت سیستم ایمنی و تعدیل آن می‌تواند از بروز برونشیت بکاهد. به‌نازگی ویتامین دی در تشکیل پپتید ۱۸ آنتی‌بیوتیک کاتالسیپدین انسانی (hCAP-18) مؤثر بوده است. این پروتیین قادر به از بین بردن انواع زیادی از پاتوژن‌های ویروسی و باکتریایی می‌باشد.^{۲۳}

در مطالعه‌ی حاضر، سطح 25(OH)D با مصرف مکمل ویتامین دی شیرخواران ارتباط مستقیم داشت که با یافته‌های مطالعات AAP، Leis و همکارانشان همخوانی دارد.^{۱۵، ۲۴}

نتایج این مطالعه ارتباط معناداری بین مصرف شیر مادر و سطح بیشتر ویتامین دی نشان داد. همچنین مصرف شیر مادر بر ابتلا به برونشیت اثرگذار نبود. در نتایج مطالعه Leis و همکاران نیز رابطه معناداری بین تغذیه با شیر مادر و ابتلا به عفونت‌های حاد دستگاه تنفسی تحتانی مشاهده نشد.^{۲۴} بالعکس در مطالعه‌ی Inamo و همکاران، سطح سرمی 25(OH)D در کودکان مبتلا به عفونت حاد دستگاه تنفسی تحتانی که با شیر مادر تغذیه شده بودند (۱۴/۶±۹/۷۲ ng/ml) به‌طور معناداری پایین‌تر از کودکانی بود که با شیر فرموله تغذیه می‌شدند (۲۴/۶±۸/۸ ng/ml).^{۲۵} انواعی از شیرهای فرموله وجود دارد.^{۲۶} افزون‌بر میزان کلسیم شیرهای فرموله، سطح ویتامین دی و یا متابولیت‌های آن و نیز میزان جذب کلسیم و ویتامین دی از آن‌ها در مقایسه با شیر مادر، می‌تواند بر سطح ویتامین دی در

References

- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9725):1545-55.
- Hervás D, Reina J, Yanez A, Del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: Differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(8):1975-81.
- Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shamari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(5):386-92.
- Dewey KG, Mayers DR. Early child growth: how do nutrition and infection interact? *Matern Child Nutr* 2011;7 Suppl 3:129-42.
- Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics* 2007;119(6):1120-30.
- Shah UH, Abu-Shaheen AK, Malik MA, Alam S, Riaz M, Al-Tannir MA. The efficacy of zinc supplementation in young children with acute lower respiratory infections: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Nutr* 2013;32(2):193-9.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21(3):319-29.
- Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:321-9.

9. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr* 2011;106(9):1433-40.
10. Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, Vuorinen T, Camargo CA Jr. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):1074-6, 1076.e1-4.
11. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, Sharma B, Sonkar P, Singh S, et al. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in indian children: A case control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3461-6.
12. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(2):297-9.
13. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(10):981-8.
14. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-8.
15. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118(4):1774-93.
16. Moreno-Solís G, Fernández-Gutiérrez F, Torres - Borrego J, Torcello-Gáspar R, Gómez-Chaparro Moreno JL, Pérez - Navero JL. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr* 2015;174(3):365-72.
17. Golan-Tripto I, Goldbart AD, Loewenthal N, Tal A. 25(oh) Vitamin D insufficiency in infants with bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A5906.
18. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009;15(5):438-49.
19. Roth DE, Soto G, Arenas F, Bautista CT, Ortiz J, Rodriguez R, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2004;190(5):920-7.
20. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(2):80-90.
21. Jiang J, Shi D, Zhou XQ, Yin L, Feng L, Jiang WD, et al. Vitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response potentially through the Toll-like receptor 4 signalling pathway in the intestine and enterocytes of juvenile Jian carp (*Cyprinus carpio* var. Jian). *Br J Nutr* 2015;114(10):1560-8.
22. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5(7):2502-21.
23. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008;181(10):7090-9.
24. Leis KS, McNally JD, Montgomery MR, Sankaran K, Karunanayake C, Rosenberg AM. Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection. *Transl Pediatr* 2012;1(1):6-14.
25. Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y, et al. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int* 2011;53(2):199-201.
26. Martin CR, Ling P-R, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients* 2016;8(5):279.
27. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(2):394-415.
28. Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B. Prevalence of Vitamin D deficiency among adult population of Isfahan city, Iran. *J Heal Popul Nutr* 2011;29(2):149-55.
29. 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.

Assessment of serum 25(OH)D level in infants with bronchiolitis

Abstract

Received: 02 Aug. 2017 Revised: 09 Aug. 2017 Accepted: 04 Feb. 2018 Available online: 14 Feb. 2018

Ahmad Shamsizadeh M.D.¹
Roya Nikfar M.D.¹
Mina Safi M.D.^{2*}
Tabereh Ziaei Kajbaf M.D.²
Amir Saberi-Demneh M.D.³
Reza Karbalaei B.Sc.⁴

1- Department of Pediatrics
Infectious Diseases, Faculty of
Medicine, Jundishapur University
of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, Jundishapur
University of Medical Sciences,
Ahvaz, Iran.

3- General Physician, Semnan
University of Medical Sciences,
Semnan, Iran.

4- Department of Laboratory
Medicine, Jundishapur University
of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Background: Bronchiolitis is one of the most common diseases of the lower respiratory tract in infants. Vitamin D has been shown to be protective against lower respiratory infections; however, there are limited and contradictory results in relation to serum vitamin D level and the incidence of bronchiolitis in children. The aim of this study was to compare serum levels of this vitamin in healthy infants and infants with acute bronchiolitis.

Methods: This case-control study conducted at Abuzar hospital in Ahvaz city, during October to March of 2014. Three groups of 45 eligible infants including control, low and high intensity of bronchiolitis enrolled to study. The severity of bronchiolitis classified according to scores derived from the respiratory distress assessment index. One to eight scores considered as low intensity and 9 to 17 scores considered as high intensity of bronchiolitis. Subsequently, 3 ml of venous blood sample were taken from them and the serum levels of 25(OH)D were measured by using an enzymatic kit.

Results: 60 (44.4%) infants were girls. The mean age of the control, low and high intensity of bronchiolitis groups were 11.2±5.2, 10±5.8 and 9.8±4.7 months, respectively (P=0.1). The mean of 25(OH)D concentrations in the control, low and high intensity bronchiolitis groups were 28.3±19.4, 17.7±11.7 and 13.6±5.7 nm/l, respectively. There was a significant difference in levels of 25(OH)D between the control-low intensity bronchiolitis groups (P=0.001) and the control-high intensity bronchiolitis groups (P=0.002), this difference was not significant between the two groups of bronchiolitis. There was a direct and significant correlation between serum level of 25(OH)D and age (r=0.2, P=0.005), breast milk consumption (r=0.3, P=0.001), and vitamin D supplementation (r=0.6, P=0.000).

Conclusion: In the present study, levels of 25(OH)D were significantly lower in infants with bronchiolitis than control group. In addition, 25(OH)D levels did not affect the severity of bronchiolitis.

Keywords: acute disease, bronchiolitis, infant, vitamin D.

* Corresponding author: Jundishapur
University of Medical Sciences, Golestan
Blvd., Ahvaz, Iran.
Tel: +98- 61-33201396
E-mail: minasafi2006@yahoo.com