

## **Investigation of the effect of vitamin D deficiency and prescribe on clinical course of bacterial pneumonia in hospitalized patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial**

Soleimani Z<sup>1</sup>, Afzali H<sup>1</sup>, Vasefpour H<sup>1</sup>, Esalatmanesh R<sup>2</sup>, Esalatmanesh K<sup>2\*</sup>

1- Department of Infectious Disease, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

2- Autoimmune Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

Received: 2020/06/23 | Accepted: 2021/06/7

### **Abstract**

**Background:** Pneumonia is among the most important causes of mortality and disability in adults. Recently is recognized that vitamin D has a role in multiple immune pathway, has stimulant effects on immune system and facilitate anti-microbial phenomena of innate immune system. This study aimed to investigation of the effect of vitamin D deficiency and its administration on clinical course of bacterial pneumonia in hospitalized patients.

**Materials and Methods:** This study was performed on 120 patients with pneumonia who were randomly allocated into two groups of 60 intervention (antibiotic + vitamin D) and control (antibiotic + placebo). Vitamin D levels were measured in all patients at the beginning of admission. Changes in clinical and hemodynamic findings were assessed at baseline and 48 and 96 hours after the start of the intervention, also. The collected data were analyzed by SPSS software version 16 using one-way ANOVA, mixed analysis of variance and independent t-test.

**Results:** The results showed that the mean respiratory rate in the intervention group after 48 hours was significantly lower than the control group, but the mean duration of symptoms improvement was not significantly different between the two groups.

**Conclusion:** The results of the present study showed that vitamin D deficiency affects and exacerbates the vital and hemodynamic signs of patients with bacterial pneumonia, although vitamin D replacement therapy may correct some of these findings. However, more extensive studies with longer follow-up and higher doses of vitamin D are recommended.

**Key words:** Bacterial pneumonia, Vitamin D

\* **Corresponding Author**

**Email:** esalat.kamal@yahoo.com

**Tel:** 00989131616775

**Fax:** 00983155005345

Conflict of Interests: *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2021; Vol. 25, No3, Pages 1003-1008.*

*Please cite this article as:* Soleimani Z, Afzali H, Vasefpour H, Esalatmanesh R, Esalatmanesh K. Investigation of the effect of vitamin D deficiency and prescribe it on clinical course of bacterial pneumonia in hospitalized patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Feyz* 2021; 25(3): 1003-8.

# بررسی تأثیر کمبود ویتامین D و تجویز آن بر سیر بالینی پنومونی باکتریال در بیماران بستری در بیمارستان: یک کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما

زهرا سلیمانی<sup>۱</sup>، حسن افضلی<sup>۲</sup>، حسین واصف پور<sup>۳</sup>، روزبه اصالت منش<sup>۴</sup>، کمال اصالت منش<sup>۵\*</sup>

## خلاصه:

سابقه و هدف: پنومونی از جمله مهم ترین علل مرگ و میر و ناتوانی در بزرگسالان می باشد. اخیراً مشخص شده که ویتامین D در چندین مسیر ایمنی نقش دارد و اثرات ضد میکروبی ایمنی ذاتی را تسهیل می کند. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی تأثیر کمبود ویتامین D و تجویز آن بر سیر بالینی پنومونی باکتریال در بیماران بستری در بیمارستان می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به پنومونی انجام گرفت که به دو گروه ۶۰ نفره مداخله (آنتی بیوتیک + ویتامین D) و کنترل (آنتی بیوتیک + دارونما) تخصیص تصادفی شدند. سطح ویتامین D در تمام بیماران در ابتدای پذیرش اندازه گیری شد. همچنین تغییرات علائم بالینی و همودینامیک در ابتدا و ۴۸ و ۹۶ ساعت بعد از شروع مداخله مورد ارزیابی قرار گرفت. داده های جمع آوری شده، از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و با استفاده از آزمون های تحلیل واریانس یک طرفه، تحلیل واریانس آمیخته و تی مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که میانگین تعداد تنفس در گروه مداخله پس از ۴۸ ساعت به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بوده، اما میانگین مدت زمان بهبود علائم بین دو گروه اختلاف معناداری نداشته است.

نتیجه گیری: نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که کمبود ویتامین D، علائم حیاتی و همودینامیک بیماران مبتلا به پنومونی باکتریال را وخیم تر می کند؛ گرچه ممکن است درمان جایگزینی با ویتامین D، بعضی از این یافته ها را اصلاح کند. با این وجود انجام مطالعات گسترده تر با پیگیری طولانی تر و دوز ویتامین D بالاتر، توصیه می شود.

واژگان کلیدی: پنومونی باکتریال، ویتامین D

دو ماهنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و پنجم، شماره ۳، مرداد - شهریور ۱۴۰۰، صفحات ۱۰۰۸-۱۰۰۳

## مقدمه

در مطالعه Pincikova به این نتیجه رسیدند که ویتامین D دارای اثرات محرک سیستم ایمنی می باشد [۶]. شواهد حاصل از یک بررسی متاآنالیز نشان دهنده ارتباط بین کمبود ویتامین D و افزایش خطر پنومونی است [۷]. نتایج تحقیق Beata مشخص کرد که ارزیابی وضعیت ویتامین D و حفظ سطح مطلوب سرمی آن باید در نظر گرفته شود [۸]. سطح ویتامین D به طور معکوس با خطر ابتلا به پنومونی اکتسابی از جامعه و بستری همراه بود [۹]. یک مرور سیستماتیک به بررسی ارزش ویتامین D بر پیشگیری از پنومونی پرداخته است [۱۰]. در مطالعه Remmelts نشان دادند که هیچ ارتباطی بین مصرف پیشگیرانه مکمل های ویتامین D و خطر ابتلا به ذات الریه در بزرگسالان وجود ندارد [۱۱]. در یک مطالعه، دلایلی برای اثرات محافظت کننده ویتامین D بر سل و عفونت حاد مجاری هوایی ذکر شده است [۱۲]. در یک بررسی مشخص شد که کمبود ویتامین D در پاسخ التهابی در مجاری هوایی تأثیر می گذارد [۱۳]. مطالعات نشان داده اند افزایش خطر ابتلا به عفونت های دستگاه تنفسی در بیماران مبتلا به کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 بیشتر است. در مطالعه Bergman نشان داده شد که مکمل یاری ۴۰۰۰ واحد ویتامین D3 به همراه آنتی بیوتیک به مدت یک سال در بیماران که به دفعات

پنومونی التهاب پارانشیم ریه ها ناشی از عفونت می باشد [۱]. پنومونی می تواند به وسیله انواع مختلفی از میکروارگانیسم ها ایجاد شود [۲]. علت پنومونی کسب شده از جامعه در بزرگسالان در حداقل ۲۰ درصد موارد، ویروس ها هستند [۳]. ویتامین D نقش مهمی در متابولیسم کلسیم و استخوان بازی کرده و فعال شدن آن نیازمند هیدروکسیلاسیون در کبد و کلیه می باشد [۴]. ترکیب  $1,25(OH)_2D_3$  سبب تسهیل اثرات مستقیم ضد میکروبی ایمنی ذاتی می شود [۵].

۱. دانشیار گروه بیماری های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۲. استاد گروه بیماری های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۳. متخصص بیماری های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۴. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۵. دانشیار گروه داخلی، مرکز تحقیقات اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## \* نشانی نویسنده مسؤول:

کاشان، بیمارستان بهشتی، بخش داخلی، مرکز تحقیقات اتوایمیون

تلفن: ۰۹۱۳۱۶۱۶۷۷۵ | دوتویس: ۰۳۱-۵۵۰۰۵۳۴۵

پست الکترونیک: esalat.kamal@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۴/۳ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۰/۳/۱۷

هر ۱۲ ساعت داخل وریدی به اضافه کپسول خوراکی آزیترومايسين ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه به‌همراه تجویز قرص ویتامین D روز اول ۲۰۰۰ واحد و از روز دوم تا دهم هر روز ۱۰۰۰ واحد) و کنترل (همان آنتی‌بیوتیک‌های گروه مداخله به‌اضافه قرص دارونما) تخصیص تصادفی شدند. در ابتدا از تمام بیماران و در طول مطالعه و پایان آن بر اساس نیاز، نمونه خون برای آزمایشات CRP, ESR, CBC و اندازه‌گیری سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و یک کلیشه رادیوگرافی قفسه سینه گرفته شد. آزمایش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به روش الایزا در آزمایشگاه و تصویربرداری قفسه سینه هم در بخش رادیولوژی بیمارستان بهشتی کاشان انجام شد. براساس میزان ویتامین D اولیه، بیمارانی که سطح ویتامین D آن‌ها کمتر از ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود، به‌عنوان کمبود، مقدار ۱۰ تا ۲۹ به‌عنوان ناکافی و بین ۳۰ تا ۱۰۰ به‌عنوان سطح ویتامین D طبیعی در نظر گرفته شدند. یافته‌های بالینی و علائم حیاتی بیماران در زمان پذیرش و ۴۸ و ۹۶ ساعت بعد از شروع مداخله اندازه‌گیری و ثبت شد. همچنین مدت‌زمان بهبود علائم پس از شروع درمان نیز در دو گروه ارزیابی گردید. درنهایت داده‌های جمع‌آوری شده از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و با استفاده از آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌طرفه، تحلیل واریانس آمیخته و تی مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### نتایج

در این پژوهش ۶۰ بیمار در گروه مداخله (۴۸ مرد؛ میانگین سنی  $54/22 \pm 54/32$  سال) و ۶۰ بیمار در گروه کنترل (۲۵ مرد؛ میانگین سنی  $50/32 \pm 19/25$  سال) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج جدول شماره ۱ نشان می‌دهد در بیمارانی که با کمبود ویتامین D مواجه بودند، میانگین فشار خون سیستولیک به‌طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر بوده است ( $P=0/001$ ). علاوه‌بر این میانگین درجه حرارت بدن نیز در بیمارانی که دچار کمبود ویتامین D بوده‌اند، به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه نرمال بوده است ( $P=0/026$ ).

دچار علائم عفونت‌های تنفسی می‌شوند، مؤثر است [۱۴]. یافته‌های مطالعه Gorman و همکاران نشان می‌دهد که در موش‌ها، مکمل ویتامین D3 علائم التهاب ریه را سرکوب می‌کند [۱۵]. در مطالعه دیگری که بر روی مدل موش‌ها صورت گرفت، نشان داده شد که ویتامین D سطح گرانولوسیت موجود در مایع لاواژ برونکوآلوئولار را کنترل می‌کند [۱۶]. نتایج یک مطالعه حاکی از آن است که ویتامین D می‌تواند باعث کنترل التهاب شود، بنابراین آن را برای درمان عفونت‌های پنوموکوکی توصیه کردند [۱۷]. در یک پژوهش دیگر نشان داده شد که دوز بولوس مکمل ویتامین D3 خوراکی در نوزادان، برای کاهش شیوع ذات‌الریه در نوزادان مؤثر نیست [۱۸]. در مطالعه Nursyam و همکاران درمان با ویتامین D سبب بهبود سریع ۶۷ بیمار مبتلا به سل ریوی در اندونزی شد [۱۹]. در مطالعه Urashima و همکاران که بر روی پنومونی ناشی از بیماری آنفولانزا در ۱۸۷ کودک انجام شد، نشان دادند که درمان با ویتامین D، سبب بهبود سریع پنومونی می‌شود [۲۰]. با توجه به نتایج ضد و نقیض در تحقیقات انجام‌شده، انجام این تحقیق ضروری به‌نظر می‌رسد. هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی تأثیر کمبود ویتامین D و تجویز آن بر سیر بالینی پنومونی باکتریال در بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بوده است.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر (کد اخلاق: ۲۹/۵/۱/۴۹۱۴/پ) به روش کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما (کد کارآزمایی بالینی: IRCT201511023576N3) طراحی شد. افراد مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به پنومونی باکتریال و بستری در بخش عفونی بیمارستان شهید بهشتی کاشان بودند که به شکل غیراحتمالی متوالی انتخاب شدند. براساس معیارهای ورود و همچنین در نظر گرفتن معیارهای خروج، ۱۲۰ بیمار در نظر گرفته شدند که به دو گروه ۶۰ نفری مداخله (دریافت آنتی‌بیوتیک سفتریاکسون یک گرم

جدول شماره ۱- بررسی ارتباط یافته‌های بالینی و علائم حیاتی هنگام پذیرش با سطح ویتامین D اولیه بیماران

P-value*	سطح ویتامین دی اولیه			متغیر
	نرمال (n = ۳۸)	ناکافی (n=۵۹)	کمبود (n =۲۳)	
۰/۴۰۰	۸۶/۸±۵۵/۸۰	۸۶/۱۱±۵۴/۹۳	۸۸/۶±۸۲/۱۸	درصد اشباع اکسیژن شریانی
۰/۰۰۱	۱۳۰/۲۱±۱۰/۴۰	۱۲۶/۱۴±۸۶/۹۴	۱۱۶/۱۰±۵۲/۷۰	فشار خون سیستولیک
۰/۰۶۹	۷۶/۷±۸۴/۳۹	۷۸/۹±۸۱/۱۱	۷۲/۱۲±۱۷/۴۱	فشار خون دیاستولیک
۰/۱۵۴	۹۰/۱۱±۱۶/۸۱	۸۵/۱۳±۷۶/۳۳	۸۵/۸±۰۴/۶۵	تعداد نبض
۰/۰۰۴	۲۴/۶±۴۵/۹۶	۲۰/۵±۸۱/۴۰	۲۵/۶±۰۴/۸۱	تعداد تنفس
۰/۰۲۶	۳۷/۰±۵۹/۷۸	۳۸/۱±۰۴/۱۸	۳۸/۰±۲۴/۶۶	درجه حرارت بدن

\* ANOVA

جدول شماره ۲- نتایج آزمون تحلیل واریانس آمیخته جهت مقایسه یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بین دو گروه مداخله و کنترل

متغیر*	زمان گروه	بدو ورود	۴۸ ساعت	۹۶ ساعت	آزمون اثرات	
					زمان	گروه
درصد اشباع اکسیژن شریانی	مداخله	۹۲/۳±۴۳/۰۰	۹۳/۴±۹۰/۶۷	۹۴/۳±۳۳/۲۲	۰/۷۰۷	۰/۰۰۰
	کنترل	۸۱/۱۱±۵۳/۶۲	۸۷/۱۱±۸۸/۲۴	۹۴/۲±۵۸/۶۷	۰/۶۴۰	
فشار خون سیستولیک	مداخله	۱۲۸/۱۸±۶۷/۴۵	۱۲۵/۹±۰/۳۰	۱۲۶/۱۶±۹۱/۵۲	۰/۰۵۸	۰/۸۵۱
	کنترل	۱۲۳/۱۵±۰/۸/۴۶	۱۲۰/۱۲±۴۱/۴۳	۱۲۲/۱۴±۰/۸/۱۸	۰/۹۸۲	
فشار خون دیاستولیک	مداخله	۷۸/۹±۵۰/۳۵	۸۲/۶±۰/۰/۰۵	۷۸/۵±۵۸/۶۰	۰/۰۴۷	۰/۶۹۳
	کنترل	۷۵/۹±۳۳/۶۵	۷۸/۵±۷۵/۸۷	۷۸/۵±۳۳/۹۴	۰/۰۵۱	
تعداد نبض	مداخله	۸۸/۱۰±۰/۵/۶۴	۸۱/۴±۷۸/۴۴	۷۸/۵±۸۷/۶۲	۰/۰۰۱	۰/۳۷۰
	کنترل	۸۵/۱۳±۹۸/۵۷	۸۵/۱۱±۹۸/۰۳	۸۲/۷±۵۸/۹۲	۰/۸۱۱	
تعداد تنفس	مداخله	۲۰/۴±۰/۵/۳۷	۱۷/۱±۴۰/۱۲	۱۶/۲±۹۷/۳۳	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
	کنترل	۲۵/۷±۵۰/۰/۰۶	۲۰/۲±۱۷/۹۹	۱۷/۱±۱۷/۴۷	۰/۰۰۴	
درجه حرارت بدن	مداخله	۳۷/۱±۷۰/۲۶	۳۷/۰±۲۰/۸۰	۳۷/۰±۰/۴۱	۰/۰۱۴	۰/۰۴۹
	کنترل	۳۸/۰±۱۷/۵۷	۳۷/۰±۱۵/۷۲	۳۶/۰±۸۹/۲۵	۰/۹۷۹	

\*متغیرهای بدو ورود به‌عنوان کووریت در نظر گرفته شده است.

نتایج جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که اثر متقابل گروه × زمان بهبود برای متغیر تعداد تنفس معنادار شده است ( $P=0/004$ )؛ به طوری که پس از ۴۸ ساعت میانگین تعداد تنفس در گروه مداخله به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بوده است.

نتایج جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که اثر متقابل گروه × زمان تنها برای متغیر تعداد تنفس معنادار شده است ( $P=0/004$ )؛ به طوری که پس از ۴۸ ساعت میانگین تعداد تنفس در گروه مداخله به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بوده است.

جدول شماره ۳- نتایج آزمون تی مستقل جهت مقایسه مدت زمان (ساعت) بهبود علائم بین دو گروه مداخله و کنترل

متغیر	مداخله	کنترل	P-value*
مدت زمان استمرار علائم پس از شروع درمان	۳۵/۱۹±۹۱/۶۸	۳۵/۲۱±۸۸/۱۵	۰/۹۹۳
مدت زمان بهبود نبض (کمتر از ۱۰۰)	۷/۳±۲/۰۵	۸/۴±۲۸/۴۹	۰/۱۲۶
مدت زمان بهبود تنگی نفس	۱۹/۱۳±۶۸/۵۸	۲۰/۱۳±۴۶/۲۷	۰/۷۵۱
مدت زمان قطع تب	۲۱/۱۳±۷۵/۳۳	۲۳/۱۲±۲۶/۹۲	۰/۵۲۸
مدت زمان شروع تغذیه دهانی	۹/۱۱±۲۶/۶۵	۹/۷±۰/۵/۶۱	۰/۹۰۴
مدت زمان بهبود تعداد تنفس (کمتر از ۲۴)	۲۶/۱۷±۸۵/۹۹	۲۹/۱۸±۵۸/۸۵	۰/۴۱۸

\* Independent t-test

ارتباط سطح ویتامین D با پیش‌آگهی بیماران مبتلا به پنومونی پرداختند، نشان دادند که از ۲۷۲ بیمار، ۱۴۳ نفر (۵۳ درصد) دچار کمبود ویتامین بوده که این اختلال با افزایش خطر بستری و مرگ‌ومیر ۳۰ روزه همراه بود و در پایان نتیجه بر آن شد که وضعیت ویتامین D یک عامل پیش‌بینی مرگ ۳۰ روزه در بیماران مبتلا به پنومونی می‌باشد [۱۱]. در مطالعه حاضر تعداد بیماران مبتلا به کمبود ویتامین D نسبت به مطالعه Remmelts کمتر بوده است (۱۹/۲ درصد) و با این‌که پیش‌بینی مرگ ۳۰ روزه بررسی نشده، اما پیش‌آگهی بیماران دچار کمبود ویتامین D بدتر از بیماران با ویتامین D طبیعی بوده است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵، Kim و همکاران به‌منظور

## بحث

مطالعه حاضر به‌منظور بررسی تأثیر کمبود ویتامین D و تجویز آن بر سیر بیماری پنومونی باکتریال در بیماران بستری شده در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در فواصل سال‌های ۱۳۹۳ لغایت ۱۳۹۷ انجام گرفت. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین فشار خون سیستولیک در بیماران مبتلا به پنومونی باکتریال که کمبود ویتامین D داشتند، پایین‌تر از افراد با ویتامین D ناکافی و نرمال بوده است. علاوه بر این میانگین درجه حرارت بدن نیز در بیمارانی که دچار کمبود ویتامین D بوده‌اند، بیشتر از بیماران با سطح ویتامین D نرمال بوده است. در مطالعه Remmelts و همکاران که به بررسی

همراه آنتی بیوتیک به مدت یک سال در بیمارانی که به دفعات دچار علائم عفونت‌های تنفسی می‌شوند، مؤثر است. در این مطالعه ۱۴۰ آزمودنی برای دریافت روزانه ۴۰۰۰ واحد ویتامین D3 یا دارونما به مدت ۱ سال در دو گروه تقسیم‌بندی شدند. تمامی شرکت‌کنندگان علائم تنفسی را به مدت حداقل ۴۲ روز قبل از مطالعه داشتند. یافته‌های حاصل از این مطالعه همچنین نشان داد که مکمل ویتامین D3 و مصرف آنتی‌بیوتیک در میان بیماران مبتلا به افزایش مکرر عفونت‌های دستگاه تنفسی، علائم را کاهش می‌دهد؛ ولی به‌نظر نمی‌رسد که ارتباط مثبتی بین مصرف مکمل ویتامین D و بهبود علائم عفونت‌های تنفسی در افرادی که گاهی و به‌طور زودگذر دچار عفونت تنفسی می‌شوند، وجود داشته باشد [۱۴]. گرچه تجویز ویتامین D در مطالعه حاضر به‌صورت بلندمدت انجام نشده، ولی با نتیجه‌گیری مطالعه Bergman مبنی بر عدم تأثیر تجویز کوتاه‌مدت ویتامین D بر بهبود پنومونی هم‌خوانی دارد. در مطالعه Slow و همکاران تأکید شد که مقدار ۲۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D، انفیلتراسیون‌های رادیوگرافیک ناشی از پنومونی را در بزرگسالان بستری بهبود نمی‌بخشد؛ گرچه شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ممکن است برای کسانی که دچار کمبود ویتامین D هستند، سودمند باشد. این یافته با نقش شناخته‌شده ویتامین D در تنظیم پاسخ التهابی سازگار است [۲۴]. در مطالعه حاضر اثر ویتامین D روی تغییرات رادیوگرافیک و در بیماران دچار کمبود ویتامین D بررسی نشد. از مهم‌ترین کاستی‌های مطالعه حاضر، دوز پایین ویتامین D تجویز شده، مدت کوتاه تجویز و پیگیری بیماران، عدم مداخله صرفاً روی بیماران دچار کمبود ویتامین D و انجام مطالعه در یک شهر و یک بیمارستان می‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود مطالعاتی با دوره پیگیری طولانی‌تر، استفاده از دوز بالاتر ویتامین D، انجام کارآزمایی روی بیماران مبتلا به کمبود ویتامین D و به‌صورت چندمرکزی انجام شود.

#### نتیجه‌گیری

نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که کمبود ویتامین D علائم حیاتی و همودینامیک بیماران مبتلا به پنومونی باکتریال را تحت تأثیر قرار داده، آن‌ها را وخیم‌تر می‌کند. درمان با ویتامین D نیز بعضی از این یافته‌ها را ممکن است اصلاح کند. با این وجود انجام مطالعات گسترده‌تر با پیگیری طولانی‌تر و دوز ویتامین D بالاتر توصیه می‌شود.

#### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر حمایت‌های مالی و معنوی تشکر و قدردانی می‌شود.

بررسی رابطه سطح ویتامین D در پیش‌آگهی پنومونی در بیماران مبتلا انجام دادند، مشخص شد که از ۷۹۷ بیمار، ۶۴۱ نفر (۸۰/۴ درصد) کمبود ویتامین D داشتند. میزان مرگ‌ومیر به هر علت در بیماران دچار کمبود ویتامین D به‌طور قابل‌توجهی بالاتر از بیماران با میزان ویتامین D نرمال بود و سطح ویتامین D سرم رابطه منفی و معناداری با میزان مرگ‌ومیر داشت [۲۱]. در مطالعه حاضر در هنگام پذیرش، ۱۹/۲ درصد از بیماران دچار کمبود ویتامین D بودند و شرایط عمومی و علائم حیاتی آن‌ها ضعیف‌تر از بیماران دارای سطح نرمال ویتامین D بود و از زمان پذیرش تا ۹۶ ساعت بعد از شروع مداخله مرگ‌ومیری رخ نداد. وجود تفاوت در میزان مرگ‌ومیر بیماران ممکن است به این علت باشد که اولاً در مطالعه حاضر پیگیری بیماران بیشتر از ۹۶ ساعت صورت نگرفته، ثانیاً در بدو پذیرش، بیماران تحت درمان با ویتامین D قرار گرفتند. در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر که توسط طالبی و همکاران انجام شد، نشان دادند درصد بستری در بیمارستان و شدت بیماری و مرگ‌ومیر در پنومونی بیمارانی که کمبود ویتامین D داشتند، بیشتر بود [۲۲]. در مطالعه حاضر نیز شدت بیماری در گروه دچار کمبود، بیشتر از افراد با سطح ویتامین D نرمال بود، به‌طوری‌که فشار خون سیستولیک پایین‌تر و درجه حرارت بالاتری داشتند؛ گرچه در ارتباط با میزان نیاز به بستری و تعداد مرگ‌ومیر، بررسی انجام نشد. در مطالعه حاضر همچنین نشان داده شد که میانگین تعداد تنفس در بیماران گروه مداخله پس از ۴۸ ساعت کمتر از گروه کنترل می‌باشد و متغیرهای سطح اشباع اکسیژن خون شریانی، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، تعداد نبض و درجه حرارت بعد از ۴۸ و ۹۶ ساعت از شروع مداخله در بین دو گروه دریافت‌کننده ویتامین D و دارونما تغییر معناداری پیدا نکرد. همچنین میانگین مدت زمان بهبود علائم (تعداد نبض و تنفس، تنگی نفس، قطع تب و شروع تغذیه دهانی) بین دو گروه اختلاف معناداری نداشت. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ توسط Choudhary و همکاران به‌منظور بررسی تجویز ویتامین D در پیش‌آگهی پنومونی در بیماران مبتلا انجام گرفت، نشان دادند که متوسط زمان برطرف شدن پنومونی شدید در دو گروه مشابه بود؛ به‌طوری‌که در گروه ویتامین D، ۷۲ ساعت و در گروه دارونما ۶۴ ساعت طول کشید. طول مدت بستری، زمان از بین رفتن تاکی‌پنه و ناتوانی در شروع تغذیه دهانی نیز بین دو گروه تفاوت معنادار نداشتند. در پایان، نتیجه گرفته شد که مصرف کوتاه‌مدت مکمل با ویتامین D خوراکی به‌میزان ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد در روز به مدت ۵ روز هیچ اثر مفیدی بر روی بهبود پنومونی شدید ندارد [۲۳]. نتایج مطالعه مذکور کاملاً مشابه با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. بر اساس نتایج مطالعه Bergman و همکاران نشان داده شد که مکمل‌یاری ۴۰۰۰ واحد ویتامین D3 به

## References:

- [1] Aujesky D, Fine MJ. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis*. 2008;47:S133-9.
- [2] Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2007 Jun 1;119(6):1120-30.
- [3] Selvaraj K, Chinnakali P, Majumdar A, Krishnan IS. Acute respiratory infections among under-5 children in India: A situational analysis. *J Nat Sc Biol Med*. 2014 Jan;5(1):15.
- [4] Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Disorders of bone and mineral metabolism. *Harrison's principles of internal medicine*. 20<sup>th</sup> edition: 2018; 2909-67.
- [5] Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun;7(6):337-45.
- [6] Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK, Flodström-Tullberg M, Hjelte L. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. *Clin Exp Immunol*. 2017 Sep;189(3):359-71.
- [7] Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 2019 ;98(38).
- [8] Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza—prevention or therapy?. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419
- [9] Jovanovich AJ, Ginde AA, Holmen J, Jablonski K, Allyn RL, Kendrick J, Chonchol M. Vitamin D level and risk of community-acquired pneumonia and sepsis. *Nutrients*. 2014;6(6):2196-205.
- [10] Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *Steroid Biochem Mol Biol*. 2013 Jul 1;136:321-9.
- [11] Rimmelts HH, Spoorenberg SM, Oosterheert JJ, Bos WJ, de Groot MC, van de Garde EM. The role of vitamin D supplementation in the risk of developing pneumonia: three independent case-control studies. *Thorax*. 2013 Nov 1;68(11):990-6.
- [12] Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res*. 2016 Dec 1;21(1):14.
- [13] Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Sep 1;105(3):191-9.
- [14] Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial. *BMC Res Notes*. 2015 Dec 1;8(1):391
- [15] Gorman S, Buckley AG, Ling KM, Berry LJ, Fear VS, Stick SM, Larcombe AN, Kicic A, Hart PH. Vitamin D supplementation of initially vitamin D-deficient mice diminishes lung inflammation with limited effects on pulmonary epithelial integrity. *Physiol Rep*. 2017 Aug;5(15):e13371.
- [16] Gorman S, Weeden CE, Tan DH, Scott NM, Hart J, Foong RE, Mok D, Stephens N, Zosky G, Hart PH. Reversible control by vitamin D of granulocytes and bacteria in the lungs of mice: an ovalbumin-induced model of allergic airway disease. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6):e67823.
- [17] Subramanian K, Bergman P, Henriques-Normark B. Vitamin D promotes pneumococcal killing and modulates inflammatory responses in primary human neutrophils. *J Innate Immun*. 2017;9(4):375-86.
- [18] Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA, Walraven G, Chandramohan D. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1419-27.
- [19] Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Hemoglobin*. 2006 Jan 16;1500:1500.
- [20] Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010 May 1;91(5):1255-60.
- [21] Kim HJ, Jang JG, Hong KS, Park JK, Choi EY. Relationship between serum vitamin D concentrations and clinical outcome of community-acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Jun 1;19(6):729-34.
- [22] Talebi F. Association of vitamin D status with the severity and mortality of community-acquired pneumonia in Iran during 2016-2017: A prospective cohort study. *Rep Biochem Mol Biol*. 2019 Apr;8(1):85.
- [23] Choudhary N, Gupta P. Vitamin D supplementation for severe pneumonia—a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2012 Jun 1;49(6):449-54.
- [24] Slow S, Epton M, Storer M, Thiessen R, Lim S, Wong J, Chin P, Tovaranton P, Pearson J, Chambers ST, Murdoch DR. Effect of adjunctive single high-dose vitamin D3 on outcome of community-acquired pneumonia in hospitalised adults: The VIDCAPS randomised controlled trial. *Sci Rep*. 2018 Sep 14;8(1):1-9.