

Investigation of serum vitamin D levels in mothers of infants with congenital heart diseases in Urmia city in 2023

Mohammad Radvar¹, Nikou Manafpour², Ali Zolfi³, Shabnam Vazifekhah⁴ 

¹ Pediatric Cardiology, Shahid Motahari Hospital, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Medical Student, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Pediatric Cardiology, Shahid Motahari Hospital, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ Maternal and Child Obesity Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

ARTICLE INFO

Article History:

Received:

06 April 2025

Revised:

11 May 2025

Accepted:

14 May 2025

Available online:

26 May 2025

Keywords:

Congenital heart diseases, vitamin D, newborn, pregnant mother

Abstract

Background & Aims: Vitamin D can play a vital role in fetal heart development. This study investigated serum vitamin D levels in mothers of infants with congenital heart diseases.

Materials & Methods: This study was a case-control study in which 50 mothers of infants with congenital heart defects (case group) and 50 mothers of healthy infants (control group) were examined. The required information for the study included maternal age, vitamin D supplementation, duration of supplementation, family history of congenital heart disease, and serum vitamin D levels. The collected information was then analyzed..

Results: The mean serum vitamin D level in the case group was higher than the control group, but there was no statistically significant difference ($P = 0.182$). There was no significant relationship between the severity of vitamin D deficiency and the presence of congenital heart disease. ($P = 0.695$). The mean serum vitamin D level in the cyanotic group was higher than the asiatic group, but there was no significant difference according to the independent t-test ($P = 0.42$). Also, there was no significant relationship between the severity of vitamin D deficiency in the mother and cyanotic or asiatic status of the newborn ($P = 0.102$). The duration of vitamin D supplementation in the case group was slightly longer than in the control group and was significantly associated with the presence of heart defects in the newborn ($P = 0.026$). In the case group, there were more people with a history of congenital heart disease in their first-degree relatives than in the control group and was significantly associated with the presence of congenital heart disease in the newborn ($P < 0.001$).

Conclusion: In this study, significant relationship was found between vitamin D supplementation and its blood level in the mother with congenital heart disease in the newborn. However, since vitamin D deficiency in the body can cause serious complications in the individual, it is recommended that pregnant women, especially in the first trimester of pregnancy, consume sufficient vitamin D supplements.

How to cite this article: Radvar M, Manafpour N, Zolfi A, Vazifekhah S. Investigation of serum vitamin D levels in mothers of infants with congenital heart diseases in Urmia city in 2023. *Studies in Medical Sciences*. 2025;36(1):26-39. (Persian)

*Corresponding Author; Email:shabnam.vazifekhah@yahoo.com Tel: 044-33460998



This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copying and redistributing the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Congenital heart defects are the most common birth defects, affecting 1% of live births worldwide, and represent a leading cause of stillbirth and fetal death. These defects pose a major public health challenge, contributing to significant morbidity, recurrent hospitalizations, and lifelong medical care for affected children. Additionally, they are a predominant cause of mortality within the first year of life. Congenital heart diseases often necessitate specialized paraclinical assessments for diagnosis and management, with many cases requiring surgical intervention (1-6).

However, human studies investigating the role of vitamin D in neonatal congenital heart disease and fetal cardiac development remain limited and inconsistent. To address this gap, we evaluated maternal serum vitamin D levels in mothers of infants with congenital heart disease to generate more robust and harmonized evidence.

Methods

This case-control study, with permission from the Ethics Committee of Urmia University of Medical Sciences, took place in the Autumn of 2023, where the sample size was determined according to the correspondence formula, with 95% confidence ($z=1.96$), 90% power ($z=0.028$) and based on Wesam A. Mokhtar's study (5), with 50 being the needed sample size in each group (total of 100). The case group was mothers of term infants (aged 1-28 days of their life) diagnosed with congenital heart disease (by echocardiography) who were admitted to Motahari Hospital, while the control group was mothers of healthy term infants that were admitted to Kosar Hospital. Data was collected using a checklist (maternal age, vitamin D requirement during pregnancy, medical history of mothers, and some characteristics of neonates), and serum vitamin D levels were measured using DiaSorin ELISA kit (25-Hydroxy Vitamin D

ELISA, intra-assay CV<5% and inter-assay CV<10%). Blood samples (5mL) were drawn from mothers after obtaining their informed consent.

Inclusion criteria: Healthy mothers with term infants (aged 1-28 days of their life), mothers with chronic diseases, or mothers taking teratogenic drugs. Exclusion criteria: complicated delivery, neonatal weight <2500 g, any congenital anomalies excluding cardiac defects were excluded. The groups were matched considering age, socio-economic status, and occupation. Only descriptive indexes were presented in SPSS-27 data analysis with parametric (chi-square, t-test, ANOVA) and non-parametric tests and in the regarded sign of significance level was ≤ 0.05 .

Results

This research focused on 50 mothers of infants with congenital heart disease (CHD) (case group), and 50 mothers of healthy infants (control group), when comparing the two groups the mean maternal serum vitamin D level was 19.8 ng/ml (11-38) for the case group, and 17.36 ng/ml (3.6-60) for the control group, with no statistically significant differences ($P=0.182$). The severity of vitamin D deficiency was similar in both groups, 58% of the cases had severe deficiency (16.13 ng/ml), 34% insufficiency (22.7 ng/ml), and 8% normal (34 ng/ml); while 60% of the controls had severe deficiency (10.72 ng/ml), 28% insufficiency (23.07 ng/ml), and 12% normal (41.3 ng/ml). Fisher's test showed no relationship between severity of deficiency ($P=0.695$) and CHD.

The mean length of vitamin D during pregnancy was longer in the control group (7.4 ± 1.3 months) than the case group (6.7 ± 1.4 months) ($P=0.026$). The cases and controls rate of consanguinity was similar 12% in case group and 9% in the control group and did not correlate with CHD ($P=0.694$). However, 16 participants in the case group reported CHD in first-degree relatives, and

there was a significant association between having family history and the occurrence of CHD ($P<0.001$). Infant gender distribution (control: 26 female, 24 male; case: 22 female, 28 male) showed no statistical significance ($P=0.548$). In the case group, the most common CHDs were VSD (20%), ASD (14%), ASD+VSD (14%), and TOF (8%). Cyanotic heart disease was observed in 42% of infants, while 58% had acyanotic disease. Maternal vitamin D levels did not differ between these subgroups (cyanotic: 20.57 ± 6.31 ng/ml; acyanotic: 19.24 ± 5.22 ng/ml; $P=0.42$). Additionally, the severity of maternal vitamin D deficiency showed no association with the type of CHD ($P=0.102$).

Conclusion

The study did not show any significant difference in maternal serum vitamin D between mothers of infants with congenital heart disease (CHD) (19.8 ng/ml) and mothers of healthy controls (17.36 ng/ml) ($P=0.182$), contrasting with studies by Mokhtar ($P=0.002$) (5), Koster ($P=0.02$) (11), and Dilli ($P=0.02$) (13). The authors speculated whether this could be due to the fact that there was severe vitamin D deficiency in mothers in both groups (92% for cases and 88% for controls were below normal), the small sample size, or other genetic/environmental reasons for the conflicting findings. Of note, supplementation averaged significantly longer in controls (7.4 months) vs cases (6.7 months), ($P=0.026$), and prolonged supplementation may have resulted in higher maternal serum levels, but the benefit to prevent CHD is unknown.

Family history of congenital heart disease in first degree relatives (32%) was obtained only in the case group and was significantly associated with the occurrence of congenital heart disease ($P<0.001$), supporting Mokhtar (5) and Arjmandnia (10). Consanguinity was not associated with congenital heart disease (24% in cases), nor was infant sex ($P=0.548$).

Clinically, the high prevalence of maternal vitamin D deficiency (90% of participants) underscores the need for routine prenatal screening and nutritional interventions, consistent with global studies: Saloni Arora in India (95.5% deficiency) (18), Chen in China (98.64%) (19), and Hashemipour in Iran (81%) (21). Initiating vitamin D supplementation by the 12th week of pregnancy and enhancing maternal education on adherence are critical. Additionally, family history assessment for CHD in pre-pregnancy counseling is essential for early risk stratification.

This study highlights the multifactorial nature of CHD, where genetic predisposition and nutritional factors intersect. While vitamin D deficiency alone may not directly cause CHD, its role in fetal development warrants further investigation, particularly in populations with high deficiency rates. Future multicenter studies with larger cohorts are recommended to validate these findings and explore gene-environment interactions.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude and appreciation for the assistance of all those who provided the necessary cooperation in conducting this study.

Authors' Contributions

All authors reviewed the final article.

Data Availability

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Conflict of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Ethical Statement


This project was implemented after obtaining the ethics code IR.UMSU.REC.1402.037 and approval from the ethics committee. The patients were fully informed of the purpose of this project and its method, and after obtaining their consent, the experiments were performed. All patient information remained confidential and was extracted without mentioning identifiable characteristics, and ethical issues regarding

respect for patients' rights and confidentiality of patient information were observed.

Funding/Support

This study was conducted with financial support from the Vice-Chancellor for Research and Technology, Urmia University of Medical Sciences.

بررسی سطح سرمی ویتامین D در مادران نوزادان مبتلا به بیماری‌های مادرزادی قلبی در شهر ارومیه سال ۱۴۰۲

محمد رادور^۱، نیکو مناف پور^۲، علی زلفی^۳، شبنم وظیفه‌خواه^۴ 

^۱ استادیار قلب کودکان، بیمارستان شهید مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استادیار اینترونشنال قلب کودکان، بیمارستان شهید مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ مرکز تحقیقات چاقی مادر و کودک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: ویتامین D می‌تواند نقش حیاتی در تکامل قلب جنینی داشته باشد. در این مطالعه به بررسی سطح سرمی ویتامین D در مادران نوزادان با بیماری‌های مادرزادی قلبی پرداخته شده است.

مواد و روش کار: این مطالعه، یک مطالعه مورد - شاهدی بوده که در آن ۵۰ نفر از مادران نوزادان با نقص مادرزادی قلبی (گروه مورد) و ۵۰ نفر از مادران نوزادان سالم (گروه شاهد) بررسی شدند. اطلاعات موردنیاز مطالعه شامل سن مادر، مصرف مکمل ویتامین D، مدت‌زمان مصرف مکمل، سابقه بیماری مادرزادی قلبی در خانواده و سطح سرمی ویتامین D استخراج و ثبت شد. سپس اطلاعات جمع‌آوری‌شده تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود ولی از نظر آماری اختلاف معناداری نداشتند ($P = 0/182$). ارتباط معناداری میان شدت کمبود ویتامین D و وجود بیماری مادرزادی قلبی وجود نداشته است. ($P = 0/695$). میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه سیانوتیک بالاتر از آسیانوتیک بود ولی طبق آزمون تی مستقل تفاوت معناداری نداشتند ($p = 0/42$) همچنین ارتباط معناداری بین شدت کمبود ویتامین D در مادر و سیانوتیک یا آسیانوتیک بودن بیماری نوزاد دیده نشد ($p = 0/102$). مدت‌زمان مصرف مکمل ویتامین D در گروه مورد کمی بیشتر از گروه شاهد بود و ارتباط معناداری با وجود نقص قلبی در نوزاد داشته است ($p = 0/026$). در گروه مورد، افراد با سابقه بیماری مادرزادی قلبی در بستگان درجه یک بیشتر از گروه شاهد بوده و ارتباط معنی‌داری با وجود بیماری مادرزادی قلبی در نوزاد داشته است ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه ارتباط معناداری میان مصرف مکمل ویتامین D و سطح خونی آن در مادر با وجود بیماری مادرزادی قلبی در نوزاد یافت شد. از آنجایی که کمبود ویتامین D در بدن می‌تواند باعث عوارض جدی در فرد شود، توصیه می‌شود خانم‌های باردار مخصوصاً در سه ماه اول حاملگی مصرف کافی مکمل ویتامین D داشته باشند.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله

تاریخ دریافت:

۱۴۰۴/۰۱/۱۷

تاریخ بازنگری:

۱۴۰۴/۰۲/۲۱

تاریخ پذیرش:

۱۴۰۴/۰۲/۲۴

تاریخ انتشار:

۱۴۰۴/۰۳/۰۵

کلیدواژه‌ها

بیماری‌های مادرزادی قلبی،

ویتامین D، نوزاد، مادر باردار

مقدمه

ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی شایع‌ترین نقص مادرزادی هستند که ۱ درصد از تولدهای زنده را تحت تأثیر قرار می‌دهند و یکی از علت‌های اصلی ختم بارداری و مرگ جنین هستند. بیماری‌های مادرزادی قلب (Congenital heart defects) یکی از مهم‌ترین مسائل بهداشت عمومی هستند. این نقایص باعث عوارض زیاد در کودکان و بستری شدن آن‌ها در بیمارستان‌ها می‌شوند و اغلب نیاز به پیگیری مادام‌العمر دارند. همچنین یکی از علت‌های اصلی مرگ

در سال اول زندگی هستند. در مجموع، بیماری‌های مادرزادی قلبی شایع هستند، و برای تشخیص و درمان نیاز به بررسی‌های تخصصی با استفاده از پاراکلینیک و تعدادی از آن‌ها نیاز به مداخلات جراحی قلب دارند (۱-۶).

مکانیسم‌های زمینه‌ساز بیماری‌های مادرزادی قلبی عمدتاً چندعاملی (multifactorial) هستند و تنها ۱۵ درصد از موارد بیماری‌های مادرزادی قلبی علت شناخته شده دارند (۷-۱۱). ویتامین D که یکی از ویتامین‌های محلول در چربی است نقش

گرفته‌اند شواهد متناقض برای نقش مکمل ویتامین D در بهبود نتایج پری ناتال نشان داده‌اند. (۸) بنابراین با توجه به شواهد کم مطالعات انسانی که در مورد اثرات ویتامین D بر بیماری‌های مادرزادی قلبی وجود دارد، تصمیم گرفتیم برای دستیابی به نتایج بهتر و همسان‌تر به بررسی سطح سرمی ویتامین D در مادران نوزادان با بیماری‌های مادرزادی قلبی بپردازیم.

روش کار

این مطالعه یک مطالعه مورد - شاهدهی بوده که بعد از اخذ کد اخلاق ۱۱۶۴۵ از کمیته تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی ارومیه و با جمع‌آوری اطلاعات در ماه‌های آبان، آذر و دی‌ماه سال ۱۴۰۲ انجام گرفت. حجم نمونه با استفاده از فرمول تناظر و با اطمینان ۹۵٪ $(Z_{1-\alpha/2})^2 \times p(1-p)$ و توان ۹۰٪ $(Z_{1-\beta})^2 \times p(1-p)$ و استفاده از نتایج مطالعه (۵) Wesam A. Mokhtar برابر با ۴۳ و با احتمال ریزش ۱۰ درصد برابر ۵۰ نفر برای هر گروه محاسبه شد که در کل ۱۰۰ نفر به‌صورت متوالی و در دسترس وارد مطالعه شدند.

در این مطالعه ۵۰ نفر از مادران نوزادان مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های قلب اطفال و بستری در بخش NICU بیمارستان مطهری ارومیه که با استفاده از اکوکاردیوگرافی بیماری مادرزادی قلبی برایشان تشخیص داده شد در گروه مورد و ۵۰ نفر از مادران نوزادان سالم و ترم مراجعه‌کننده و بستری در بیمارستان زنان کوثر ارومیه در گروه شاهد قرار گرفتند. ابتدا به مادران مراجعه‌کننده چک‌لیستی داده شد تا سؤالاتی از قبیل سن خود، سابقه مصرف ویتامین D در طول بارداری، مدت‌زمان مصرف مکمل ویتامین D، بیماری قبل بارداری و حین بارداری، سابقه بیماری مادرزادی قلبی در خانواده خود یا همسر، وجود رابطه فامیلی بین خود و همسر، سن و جنس نوزاد و وزن نوزاد هنگام تولد و در صورت داشتن بیماری مادرزادی نوزاد نوع آن را پاسخ دهند. سپس مادران بر اساس معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند. معیار ورود برای گروه مورد، مادران سالم نوزادان ترم بین ۱ تا ۲۸ روز مبتلا به بیماری مادرزادی قلبی بوده است. معیار ورود برای گروه شاهد، مادران سالم نوزادان ترم بین ۱ تا ۲۸ روز سالم بوده است. معیارهای خروج هر دو گروه شامل مادرانی که قبل و حین بارداری بیماری داشتند، مادرانی که در طی بارداری از داروهای تراتوژنیک استفاده کردند، مادر با سابقه دریافت خون طی بارداری، مادر با پروسه زایمان طولانی و عارضه دار، مادرانی که نوزادشان هنگام تولد وزن زیر ۲۵۰۰ گرم داشت، مادرانی که نوزادشان با بیماری‌های اکتسابی همانند عفونت، سپسیس و مالفورمسیون‌های مادرزادی غیر قلبی به دنیا آمده بودند.

مهمی در خنثی‌سازی و تعادل مواد معدنی، هموستاز کلسیم و عملکرد سیستم اسکلتی بدن دارد. در حال حاضر، ویتامین D به‌عنوان یک هورمون چندین کاره (pleiotropic) که فرآیندهای بیولوژیکی زیادی را در اندام‌ها و سیستم‌های بدن از جمله سیستم عصبی، اندوکرینال، سیستم ایمنی و قلبی - عروقی تعدیل می‌کند، تثبیت شده‌است (۱۶-۱۲). در طول دو دهه گذشته، کمبود ویتامین D به‌عنوان یک نگرانی عمده سلامت عمومی در چندین کشور و در میان مردم تمام سنین تأیید شده‌است. متأسفانه، میزان افزایش یابندهای از وضعیت ویتامین D نامناسب بین مادران باردار در سراسر جهان کشف شده است که شیوع بالایی از عوارض مادری و نوزادی را در پی داشته است. فرآیند تمایز جنین (embryogenesis) و به ویژه تمایز سیستم قلبی عروقی (cardiogenesis) در اوایل بارداری بین هفته ۲ تا ۷ حاملگی رخ می‌دهد و ویتامین D به‌عنوان یک عنصر حیاتی در تکامل قلب جنینی در نظر گرفته می‌شود (۵) (۱۷-۲۱).

سطح سرمی مناسب مشخصی برای دوران بارداری مشخص نشده است و همچنان تحقیقات در این حوزه در حال انجام است ولی برخی از متخصصان پیشنهاد کرده‌اند که سطح کمتر از ۳۲ نانوگرم در میلی‌لیتر ویتامین D سرم در این دوران باید به‌عنوان کمبود آن در نظر گرفته شود. (۲۲-۲۴) در یک مطالعه متاآنالیز که در سال ۲۰۱۷ انجام گرفت بین ۶۱۲۷ خانم باردار، شیوع کمبود ویتامین D در گروه‌های سطح سرمی زیر ۱۰ ng/ml زیر ۵۵.۸۴ درصد و ۲۰ ng/ml به ترتیب ۴۲.۴۲ درصد، ۸۰.۸۲ درصد بود. میانگین سطح سرمی ویتامین D در خانم‌های باردار ۱۵/۶۹ ng/ml تخمین زده شد و میانگین سطح سرمی آن در نوزادان تازه متولدشده ۱۴/۹۷ ng/ml تخمین زده شد. با توجه به این مطالعه، وضعیت کمبود ویتامین D در زنان باردار ایرانی بحرانی است. (۶) در حال حاضر توصیه می‌شود که تمامی زنان باردار مصرف ۶۰۰ واحد ویتامین D در روز داشته باشند (۲۵). مطالعه‌ای که بر روی موش‌ها انجام گرفته شده نشان داده است که قرار گرفتن در معرض کمبود ویتامین D در رحم و اوایل زندگی منجر به تأخیر در بلوغ و متعاقب آن افزایش رشد (تکثیر و هیپرتروفی) کاردیومیوسیت‌های بطن چپ می‌شود (۷).

با این حال، شواهد کمی از مطالعات انسانی در مورد اثرات ویتامین D بر بیماری‌های مادرزادی قلبی نوزادان و رشد قلبی جنین وجود دارد و نتایج مطالعات همسان نبوده است. تأمین کافی ویتامین D در دوران بارداری باعث بهبود شرایط مادر و جنین و سلامت کوتاه‌مدت و بلندمدت فرزندان می‌شود ولی هنوز اطلاعات فعلی در مورد رابطه بین وضعیت ویتامین D مادر و پیامدهای بارداری بحث‌برانگیز است (۸) باین حال مطالعه‌های RCT که تاکنون انجام

استخراج‌شده و موارد اخلاقی در مورد رعایت حقوق بیماران و محرمانه بودن اطلاعات بیماران رعایت شد.

یافته‌ها

بر اساس معیارهای ورود و خروج، ۵۰ مورد (مادران با نوزادان بیمار) و ۵۰ شاهد (مادران با نوزادان سالم) وارد مطالعه شدند. سطح سرمی ویتامین D مادران هر دو گروه بررسی شده و نتایج در نمودار ۴-۱ و جدول ۴-۱ آورده شده است

در گروه شاهد میانگین سطح سرمی ویتامین D مادران $17/36 \text{ ng/ml}$ بوده، با میانه ۱۵، بیشترین سطح 60 ng/ml و کمترین سطح 3 ng/ml . ۶۰ درصد مادران کمبود شدید (با میانگین $10/72 \text{ ng/ml}$)، ۲۸ درصد کمبود (با میانگین $23/07 \text{ ng/ml}$) و ۶ درصد مادران سطح سرمی ویتامین D نرمال (با میانگین $41/3 \text{ ng/ml}$) داشتند.

در گروه مورد میانگین سطح سرمی ویتامین D مادران $19/8 \text{ ng/ml}$ بوده، با میانه ۱۸، بیشترین سطح 38 ng/ml و کمترین سطح 11 ng/ml . ۵۸ درصد مادران کمبود شدید (با میانگین $16/13 \text{ ng/ml}$)، ۳۴ درصد کمبود (با میانگین $22/7 \text{ ng/ml}$) و ۴ درصد مادران سطح سرمی ویتامین D نرمال (با میانگین 34 ng/ml) قرار گرفتند.

میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد بالاتر از سطح آن در گروه شاهد بوده ولی طبق آزمون تی تست مستقل این تفاوت از نظر آماری معنادار نبوده است ($P=0/182$).

مادران بر اساس سطح سرمی ویتامین D به سه گروه محدوده نرمال ($30-80 \text{ ng/ml}$)، محدوده کمبود ($30-20 \text{ ng/ml}$) و محدوده کمبود شدید (زیر 20 ng/ml) تقسیم‌بندی شدند. نتایج در جدول ۴-۲ و نمودار ۴-۲ آورده شده است.

فراوانی شدت کمبود ویتامین D در دو گروه، نتایج نزدیک به هم داشت به‌طوری‌که در گروه مورد درصدها به ترتیب نرمال، کمبود و کمبود شدید ۸ درصد، ۳۴ درصد و ۵۸ درصد بوده و در گروه شاهد ۱۲ درصد، ۲۸ درصد و ۶۰ درصد بوده است. طبق آزمون آماری فیشر ارتباط معناداری میان شدت کمبود ویتامین D و وجود بیماری مادرزادی قلبی وجود نداشته است ($P=0/695$).

همچنین برای همسان‌سازی سعی شد با کمک پرسش‌های موجود در چک‌لیست ارائه‌شده، گروه شاهد از نظر موارد مخدوش‌کننده مانند سن، سطح اجتماعی و اقتصادی، درآمد و شغل تا حد امکان با گروه مورد هم‌خوانی داشته باشند.

به مادران ابتدا در مورد علت و نحوه انجام این طرح توضیح داده شد و پس از اخذ رضایت از آن‌ها نمونه‌گیری با گرفتن ۵ سی‌سی خون وریدی انجام شد و در بیمارستان‌های نام برده سطح سرمی ویتامین D آن‌ها با روش ELISA و با کیت (۲۵-Hydroxy Vitamin D ELISA Kit شرکت DiaSorin اندازه‌گیری شد. دقت اندازه‌گیری در حدود ۵-۱۰ درصد CV و محدوده نرمال آن $30-100 \text{ ng/mL}$ بود. همچنین ضریب تغییرات درون آزمون (Intra-assay CV) کمتر از ۵ درصد و ضریب تغییرات بین آزمون (Inter-assay CV) کمتر از ۱۰ درصد بودند.

کیس‌های مورد مطالعه بر اساس سطح ویتامین D به سه گروه محدوده نرمال ($30-80 \text{ ng/ml}$)، محدوده کمبود ($30-20 \text{ ng/ml}$) و محدوده کمبود شدید (زیر 20 ng/ml) تقسیم‌بندی شدند. همچنین نوزادان بر اساس بیماری سیانوتیک و غیرسیانوتیک به دو گروه تقسیم شدند. دیتای جمع‌آوری شده به‌صورت کدگذاری شده وارد برنامه $\text{spss} 27$ شده و بر اساس اهداف مطالعه تجزیه و تحلیل شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

برای متغیرهای کمی شاخص‌های مرکزی و پراکندگی (میانگین و انحراف معیار) و برای متغیرهای کیفی فراوانی و درصد فراوانی محاسبه شد. برای انجام مقایسات از آزمون‌های آماری برحسب توزیع داده‌ها از آزمون‌های پارامتریک مانند chi-square و ANOVA ، $t\text{-test}$ یا معیار غیرپارامتریک آن‌ها استفاده شد. کلیه تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار $\text{spss} 27$ انجام شد. سطح قضاوت برای معناداری کمتر از ۰/۰۵ است.

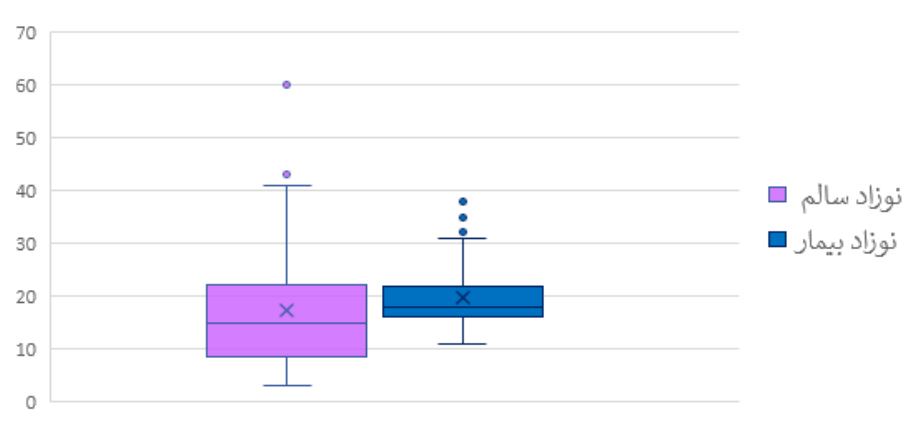
ملاحظات اخلاقی

این طرح بعد از تأیید کمیته اخلاق اجرا شد. به بیماران در مورد هدف این طرح و روش انجام آن به‌طور کامل توضیح داده شد و پس از کسب رضایت آن‌ها آزمایش‌ها انجام شدند. کلیه اطلاعات بیماران محرمانه باقی مانده و بدون ذکر مشخصات قابل‌شناسایی،

جدول ۱: مقایسه شدت کمبود ویتامین D در مادران نوزادان با بیماری مادرزادی قلبی و مادران نوزادان سالم.

گروه	فراوانی	درصد	درصد تجمعی
کمبود شدید	۲۹	۰.۵۸	۰.۵۸
کمبود	۱۷	۰.۳۴	۰.۹۲
نرمال	۴	۰.۰۸	۰.۱۰۰

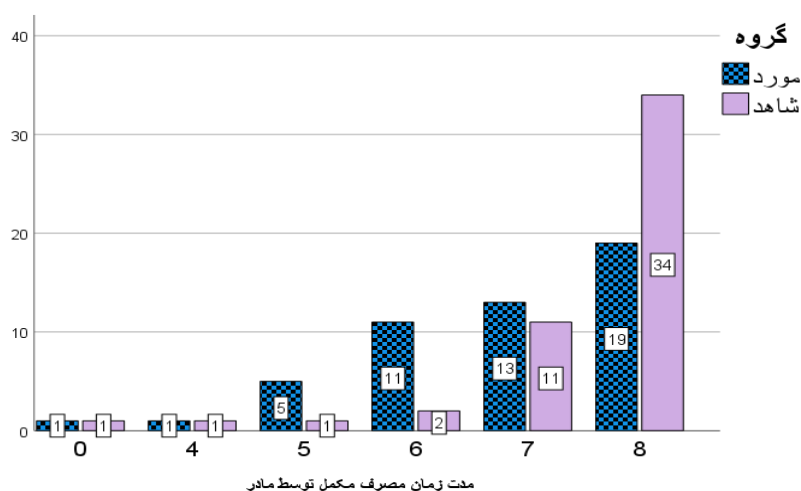
گروه	فراوانی	درصد	درصد تجمعی
Total	۵۰	۰.۱۰۰	
کمبود شدید	۳۰	۰.۶۰	۰.۶۰
کمبود	۱۴	۰.۲۸	۰.۸۸
نرمال	۶	۰.۱۲	۰.۱۰۰
Total	۵۰	۰.۱۰۰	



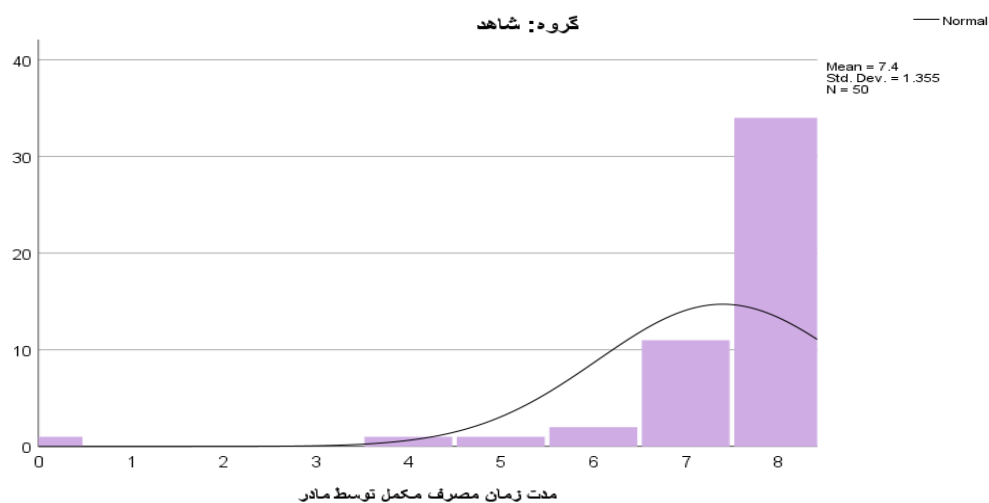
نمودار ۱: مقایسه میانگین سطح سرمی ویتامین D در مادران نوزادان مبتلا به بیماری‌های مادرزادی قلبی (مورد) و مادران نوزادان سالم (شاهد)

مدت مصرف مکمل مادران به‌طور میانگین $7/4 \pm 1/3$ ماه بوده که از میانگین آن در گروه مورد که $6/7 \pm 1/4$ ماه بوده، بیشتر است. طبق آزمون تی تست مستقل این تفاوت از نظر آماری معنادار بوده است ($P=0/026$).

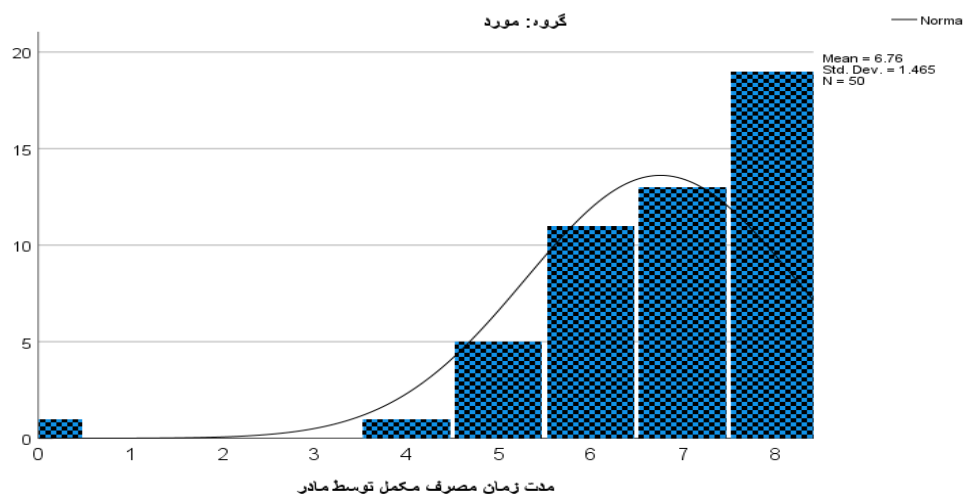
از هر کدام از مادرها در مورد مصرف مکمل ویتامین D در طی بارداری سؤال شد و از هر دو گروه ۴۹ نفر در طی بارداری مصرف مکمل ذکر کردند و یک نفر مصرف نداشته است. در نمودار ۲ مدت‌زمان مصرف مکمل ویتامین D توسط مادران دو گروه مورد و شاهد در طی بارداری وارد شده است. در گروه شاهد،



نمودار ۲: مقایسه مدت‌زمان مصرف مکمل ویتامین D (به ماه) توسط مادران نوزادان مبتلا به بیماری‌های مادرزادی قلبی و مادران نوزادان سالم



نمودار ۳: هیستوگرام مدت زمان مصرف ویتامین D (به ماه) در مادران نوزادان سالم



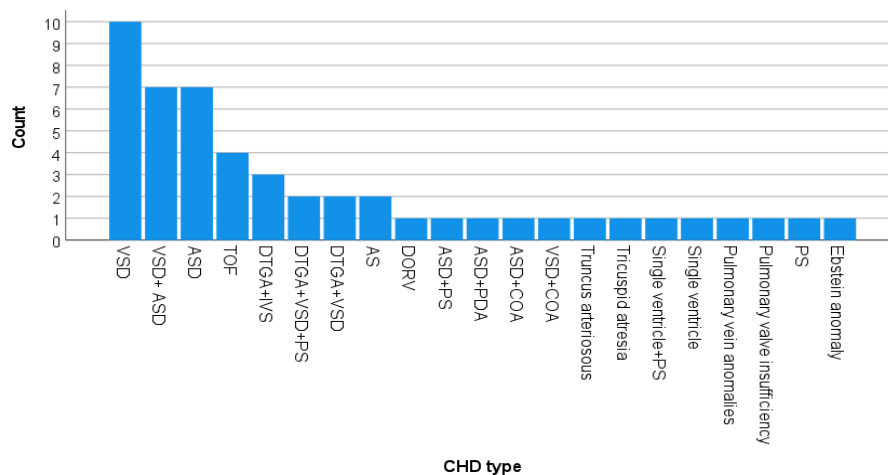
نمودار ۴: هیستوگرام مدت زمان مصرف ویتامین D (به ماه) در مادران نوزادان با بیماری‌های مادرزادی قلبی

در خصوص توزیع جنسیتی نوزادان مادران، این نوزادان همگی ترم بوده و سنین بین ۱ تا ۲۸ روز داشتند. مادران این مطالعه در گروه شاهد ۲۶ نوزاد دختر و ۲۴ نوزاد پسر و در گروه مورد ۲۲ نوزاد دختر و ۲۸ نوزاد پسر داشتند. طبق آزمون کای اسکور ارتباط معناداری میان جنسیت نوزاد و وجود بیماری مادرزادی قلبی در آن‌ها نبوده است ($P=0/548$).

در گروه مورد، بیماری‌های مادرزادی قلبی نوزادان از طریق علائم بالینی و اکوکاردیوگرافی تشخیص داده شد و فراوانی آن‌ها در نمودار ۵ آورده شده است. بیشترین بیماری‌های تشخیص داده شده VSD (۲۰ درصد)، ASD (۱۴ درصد)، ASD+VSD (۱۴ درصد) و TOF (۸ درصد) بودند.

از گروه شاهد ۹ نفر و از گروه مورد ۱۲ نفر با همسرشان رابطه فامیلی داشتند. طبق آزمون کای اسکور رابطه فامیلی والدین و وجود بیماری مادرزادی قلبی در نوزادان، ارتباط معناداری با هم دیگر ندارند ($P=0/694$).

در مورد سابقه بیماری مادرزادی قلبی گروه شاهد سابقه‌ای از بیماری مادرزادی قلبی در بستگان درجه یک ذکر نکرد. در گروه مورد ۱۶ نفر سابقه بیماری مادرزادی قلبی در بستگان درجه یک داشتند و ۳۴ نفر سابقه‌ای ذکر نکردند. طبق آزمون کای اسکور ارتباط معناداری بین سابقه مثبت بیماری مادرزادی قلبی در مادر و پدر نوزاد و بستگان درجه یک آن‌ها و ایجاد بیماری مادرزادی قلبی در نوزادان دیده شد ($P<0/001$).



نمودار ۵ فراوانی بیماری‌های مادرزادی قلبی در گروه مورد

جدول ۲ آورده شده است. میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه سیانوتیک $20/57 \pm 6/31$ ng/ml و در گروه آسیانوتیک $19/24 \pm 5/22$ ng/ml بوده است. این عدد در گروه سیانوتیک بالاتر از آسیانوتیک بوده ولی طبق آزمون تی مستقل تفاوت معناداری ندارند ($P=0/42$).

از نوزادان، ۲۱ مورد (۴۲ درصد) بیماری سیانوتیک قلبی و ۲۹ مورد (۵۸ درصد) بیماری آسیانوتیک قلبی داشتند. TOF بیشترین فراوانی بین بیماری‌های سیانوتیک و VSD بیشترین فراوانی را در میان بیماری‌های آسیانوتیک قلبی داشتند. سطح سرمی ویتامین D مادران گروه مورد، بر اساس سیانوتیک یا آسیانوتیک بودن بیماری قلبی نوزادان مقایسه شدند و نتایج در

جدول ۲ مقایسه سطح سرمی ویتامین D مادران گروه مورد بر اساس سیانوتیک یا آسیانوتیک بودن بیماری قلبی نوزادان

میانگین ویتامین D مادران \pm انحراف معیار	حداقل	حداکثر	p-value
سیانوتیک	۱۵	۳۸	۰.۴۲
آسیانوتیک	۱۱	۳۵	۰.۴۲

شدت کمبود ویتامین D در مادر و سانونیک یا آسیانوتیک بودن بیماری نوزاد دیده نشد ($P=0/102$).

جدول ۳ شدت کمبود ویتامین D در مادران نوزادان را بر اساس سیانوتیک و آسیانوتیک بودن بیماری قلبی نوزاد نشان می‌دهد. ارتباط بین آن‌ها با آزمون فیشر بررسی شد و ارتباط معناداری بین

جدول ۳ فراوانی‌های شدت کمبود ویتامین D در مادران در دو گروه بیماری قلبی سیانوتیک آسیانوتیک نوزادان

گروه	شدت کمبود ویتامین D				p-value
	شدید	کمبود	نرمال	Total	
نوع بیماری	سیانوتیک	۱۴	۴	۳	۲۱
آسیانوتیک	۱۵	۱۳	۱	۲۹	۱۰۲۰۰
Total	۲۹	۱۷	۴	۵۰	۱۰۲۰۰

بحث

در این مطالعه سطح سرمی ویتامین D در مادران گروه‌های مورد و شاهد اندازه‌گیری شد و میانگین آن در هر دو گروه خیلی کم (زیر ۲۰ ml/ng) بوده است. میانگین سطح آن در گروه مورد (۱۹ ng/ml) کمی بیشتر از میانگین آن در گروه شاهد (۱۷ ng/ml) بوده ولی این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود. ($P=0/182$) در مطالعه انجام‌گرفته در مصر توسط Mokhtar و همکاران نتایج برخلاف این بود؛ به‌طوری‌که میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه شاهد ۳۷ ng/ml بوده و بالاتر از میانگین سطح آن در گروه مورد با عدد ۲۶ ng/ml بوده و از نظر آماری اختلاف معناداری با همدیگر داشتند ($P=0/002$) (۵). در مطالعه Koster و همکاران در سال ۲۰۱۸ در کشور هلند، میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد ۵۷۸ nmol/l بوده و در گروه شاهد ۶۵۸ nmol/l بوده که با استفاده از آزمون‌های آماری، برخلاف مطالعه ما، تفاوت معناداری میان این دو دیده شد. ($P=0/002$) (۱۱) همچنین در مطالعه Mohamed و همکاران در کشور مصر میانگین سطح ویتامین D در گروه مورد ۲۳/۸ ng/ml در مقابل ۴۲/۱۳ ng/ml در گروه شاهد بوده که برخلاف نتایج مطالعه ما تفاوت معناداری بین آن‌ها دیده شده است. ($P<0/001$) (۱۶) در مطالعه Dilli و همکاران در کشور ترکیه نیز برخلاف مطالعه ما میانگین سطح سرمی ویتامین D در مادران گروه شاهد ۶۷۱۳۸۰ micgr/ml بیشتر از میانگین آن در گروه مورد بوده است. ($P=0/002$) عوامل مختلفی ممکن است باعث متفاوت بودن نتایج مطالعه ما با سایر مطالعه‌های نام برده باشد که از آن‌ها می‌توان به کمبود شدید سطح ویتامین D در مادران هر دو گروه، کم بودن تعداد مادران بررسی‌شده در مطالعه و یا عدم تجانس کامل میان مادران مورد و شاهد نام برد. در این مطالعه، نتایج نشان داد که مدت‌زمان مصرف مکمل ویتامین D تأثیر معناداری بر سطح سرمی این ویتامین دارد، حتی اگر گروه مورد کمی بیشتر از گروه کنترل مکمل را مصرف کرده باشند. این یافته می‌تواند به چندین دلیل بیولوژیکی و بالینی تفسیر شود از جمله مدت‌زمان مصرف مکمل ممکن است به تجمع ویتامین D در بافت‌ها و سرم کمک کند. ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است و ممکن است در بافت‌های چربی بدن ذخیره شود. بنابراین، مصرف مداوم مکمل می‌تواند منجر به افزایش تدریجی سطح سرمی این ویتامین شود. همچنین، ممکن است برخی از افراد دارای متابولیسم متفاوتی باشند که تأثیرات مختلفی بر جذب ویتامین D دارند.

در این مطالعه فراوانی بیماری‌های سیانوتیک (۴۲ درصد) کمتر از آسیانوتیک (۵۸ درصد) بوده که در سیانوتیک‌ها TOF و از

آسیانوتیک‌ها VSD بیشترین فراوانی را داشتند. متوسط سطح سرمی ویتامین D در این دو گروه به ترتیب ۲۰/۵۷±۶/۳۱ ng/ml و ۱۹/۲۴±۵/۲۲ ng/ml بوده است. ارتباط معناداری میان سطح ویتامین D و سیانوتیک/آسیانوتیک بودن بیماری قلبی وجود نداشته است ($P=0/42$). در مطالعه Mokhtar و همکاران در مصر، مادران نوزادان با بیماری‌های سیانوتیک قلبی به‌طور قابل‌توجهی سطح سرمی ویتامین D پایین‌تری نسبت به مادران نوزادان با بیماری‌های آسیانوتیک قلبی داشتند که از نظر آماری تفاوت معناداری بوده است. ($P<0/001$) (۵). در مطالعه Dilli و همکاران در ترکیه سطح ویتامین D سرم مادران و نوزادان با آنومالی‌های تنه شامل truncus arteriosus و D-transposition of great arteries پایین‌تر از بقیه بوده است. همچنین به این نتیجه رسیدند که ارتباط واضحی بین سطح ویتامین D مادری و نقایص قلبی مادرزادی ایزوله وجود داشته است (نه با نقایص قلبی مادرزادی پیچیده) (۱۳). در مطالعه Koster و همکاران در مصر، ارتباط سطح ویتامین D با انواع ساده و پیچیده بیماری مادرزادی قلبی بررسی شد که تنها نقص‌های ساده مادرزادی قلبی ارتباط معناداری با سطح ویتامین D مادر داشتند. همچنین ارتباط سه بیماری TGA، VSD و PS با کمبود ویتامین D مادران بررسی شد و نشان داده شد که هر چه سطح آن کمتر باشد احتمال ایجاد این بیماری‌ها به‌خصوص VSD بالا می‌رود. (۱۱)

در مطالعه ما، ۹۲ درصد از مادران گروه مورد و ۸۸ درصد از مادران گروه شاهد سطح سرمی ویتامین D زیر نرمال داشتند که یعنی از ۱۰۰ نفر مورد مطالعه، ۹۰ درصد سطح سرمی ویتامین D نامناسبی داشتند. در مطالعه Saloni Arora در سال ۲۰۱۸ در کشور هند، ۲۰۰ مادر باردار از نظر سطح ویتامین D سرم بررسی شدند که ۹۵/۵ درصد مادران سطح ویتامین D ناکافی داشتند. (۱۸) در ۲۰۲۱ مطالعه‌ای در چین توسط Chen و همکاران انجام گرفت که از ۳۰۸۰ مادر مورد مطالعه ۹۸/۶۴ درصد سطح ویتامین D زیر نرمال داشتند. (۱۹) در مطالعه Hatami و همکاران در بوشهر در سال ۲۰۱۲ از ۱۰۰ مادر شرکت‌کننده ۷۶ درصد از مادران سطح ویتامین D نامناسب داشتند. (۲۰) همچنین در مطالعه‌ای در قزوین که در سال ۲۰۱۳ توسط Hashemipour انجام شده بود، از ۱۶۰ مادر مطالعه ۸۱ درصد از مادران سطوح نامناسب ویتامین D داشتند. (۲۱) همه این مطالعه‌ها گویای وجود کمبود ویتامین D میان زنان باردار در سراسر جهان و به‌خصوص ایران است و تبدیل به یک مسئله مهم جهانی در حوزه سلامت مادران شده است.

در مطالعه ما، از هر دو گروه ۴۹ نفر در طی بارداری از مکمل ویتامین D استفاده کرده بودند و یک نفر مصرف نداشته است. مدت‌زمان مصرف مکمل طی بارداری به‌طور متوسط در گروه مورد

۱/۴±۶/۷ ماه در مقابل ۱/۳±۷/۴ ماه در گروه شاهد بوده است و از نظر آماری ارتباط معناداری میان مدت‌زمان مصرف مکمل و بروز بیماری مادرزادی قلبی دیده شد ($P=0/026$) از آنجایی که سطح سرمی ویتامین D این مادران از قبل از شروع مکمل در دسترس نبود، متأسفانه امکان بررسی اثرگذاری مصرف مکمل بر سطح سرمی ویتامین D امکان‌پذیر نشد. در مطالعه Mohamed و همکاران در مصر مدت‌زمان مصرف مکمل در گروه شاهد به‌طور متوسط $3/5 \pm 1/5$ ماه و در گروه مورد $3/57 \pm 1/43$ ماه بوده و تفاوت معناداری از نظر آماری با هم نداشتند. (۱۶) در مطالعه‌ای که توسط Mithal و همکارش در ۲۰۱۴ در هند انجام شد به این نتیجه رسیدند که به همه مادران باردار باید از هفته ۱۲ بارداری به بعد (یعنی مصرف آن برای حداقل ۶ ماه طی بارداری) مکمل ویتامین D داده شود (۲۲). از نتایج دیگری که طی این مطالعه به آن رسیدیم، ارتباط معنادار بین سابقه مثبت بیماری قلبی مادرزادی در بستگان درجه‌یک پدر یا مادر نوزاد و وجود بیماری مادرزادی قلبی در نوزاد است به‌طوری‌که در گروه مورد ۳۲ درصد سابقه فAMILIAL مثبت ذکر می‌کردند و در گروه شاهد ۰٪ بود. ($P < 0/001$) در مطالعه Mokhtar در مصر از نظر سابقه مثبت بیماری مادرزادی قلبی در خانواده سابقه، فقط در خواهر/برادر بررسی شده بود که همانند مطالعه ما ارتباط معنی‌داری میان آن و بیماری مادرزادی قلبی وجود داشت ($P = 0/02$) (۵) همچنین در مطالعه Arjmandnia و همکاران در سال ۲۰۲۰ در ایران سابقه مثبت بیماری مادرزادی قلبی در خانواده در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد گزارش شد (۲۲/۷ درصد در مقابل ۱/۸ درصد) و همانند مطالعه ما، تفاوت معناداری با همدیگر داشتند ($P = 0/03$) (۱۰). در مطالعه Koster و همکاران، در گروه مورد ۸/۷ درصد و در گروه شاهد ۵/۶ درصد سابقه خانوادگی بیماری مادرزادی قلبی ذکر کردند و این اختلاف برخلاف مطالعه ما، معنادار نبوده است ($P=0/087$) (۱۱). در طی این مطالعه ارتباط بین جنسیت نوزاد با بروز بیماری مادرزادی قلبی در نوزاد بررسی شد که ارتباط معناداری با همدیگر نداشتند ($P>0/05$). در مطالعات Mokhtar، Arjmandnia و Mohamed نیز مانند مطالعه ما، ارتباطی میان جنسیت نوزادان با بروز بیماری مادرزادی قلبی در نوزاد یافت نشد ($P>0/05$) (۵، ۱۰، ۱۶). رابطه فAMILIAL بین مادر و پدر نوزادان در گروه مورد ۲۴ درصد و بیشتر از میزان آن در گروه شاهد با ۱۸ درصد بوده است. ولی این اختلاف معنادار نبوده است. ($P>0/05$)

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ما نتیجه گرفتیم که سطح سرمی ویتامین D در گروه مادران با نوزادان مبتلا به بیماری مادرزادی قلبی با گروه

مادران با نوزادان سالم از نظر آماری اختلاف معناداری نداشته ولی میانگین آن در هر دو گروه در محدوده کمبود شدید قرار گرفتند. همچنین مدت‌زمان مصرف مکمل در این دو گروه و وجود سابقه بیماری مادرزادی قلبی در فAMILIAL درجه‌یک مادر و پدر نوزاد بین دو گروه اختلاف معناداری با همدیگر داشتند.

اگرچه در مطالعه حاضر ارتباط معناداری میان سطح سرمی ویتامین D مادر و ایجاد بیماری مادرزادی قلبی در نوزاد مشاهده نشد، با این حال یافته‌های مطالعه شیوع بالای کمبود ویتامین D در مادران، ارتباط معنادار مدت‌زمان مصرف مکمل و همچنین ارتباط معنادار سابقه خانوادگی بیماری قلبی مادرزادی با بروز این بیماری در نوزاد را نشان می‌دهد. بر این اساس پیشنهاد می‌شود:

۱. با توجه به ارتباط معنادار میان مدت‌زمان مصرف مکمل و سطح سرمی ویتامین D، توصیه می‌شود که مادران باردار به مصرف مداوم مکمل ویتامین D برای حداقل مدت‌زمان مشخصی (مانند ۳ تا ۶ ماه) توجه داشته باشند تا از افزایش سطح سرمی این ویتامین بهره‌مند شوند.

۲. به دلیل شیوع بالای کمبود ویتامین D در مادران، پیشنهاد می‌شود که غربالگری منظم سطح ویتامین D در دوران بارداری انجام شود تا در صورت نیاز، اقدامات مناسب برای جبران این کمبود صورت گیرد.

۳. از آنجاکه سابقه خانوادگی بیماری قلبی مادرزادی با بروز این بیماری در نوزاد مرتبط بود، توصیه می‌شود که پزشکان در جلسات مشاوره پیش از بارداری یا در دوران بارداری به بررسی سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی توجه ویژه‌ای داشته باشند و در صورت لزوم ارزیابی‌های بیشتری انجام دهند.

۴. برگزاری کارگاه‌ها و جلسات آموزشی برای مادران باردار درباره اهمیت ویتامین D و تأثیر آن بر سلامت نوزادان می‌تواند به افزایش آگاهی و رعایت بهتر مصرف مکمل‌ها کمک کند. در نهایت توصیه می‌شود تمام افرادی که کمبود سطح ویتامین D دارند، مصرف مکمل ویتامین D داشته باشند به‌خصوص در زنان باردار مصرف مکمل ویتامین D حتماً از هفته ۱۲ شروع شود. علاوه بر این، از آنجایی که مطالعه در کشور ما در این حیطه کم است، بررسی‌های جامع‌تر در بیمارستان‌ها و مراکز بهداشتی، درمانی دیگر در این زمینه انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مساعدت همه کسانی که در انجام این مطالعه همکاری لازم را انجام دادند تشکر و قدردانی می‌شود.

مشارکت پدیدآوران

در این مطالعه نویسندگان در ایده پردازی اولیه، طراحی مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها و تهیه پیش‌نویس مقاله مشارکت داشتند. همه

منابع مالی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی و مصوبات کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد اخلاق IR.UMSU.REC.1402.037 انجام شد.

References

1. Houyel L, Meilhac SM. Heart Development and Congenital Structural Heart Defects. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2021;22:257-84.
<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015012>
2. Institute of Medicine (US). Cardiovascular Disability: Updating the Social Security Listings. National Academies Press; 2010.
3. Nezami A, Heidari G, Tarhani F, Kariminia M. Prevalence of Congenital Heart Disease among Children in Khorramabad (West of Iran). *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2021;21(1):61-5.
<https://doi.org/10.2174/1871529X20999201231205746>
4. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys* 2015;72(3):857-60.
<https://doi.org/10.1007/s12013-015-0551-6>
5. Mokhtar WA, Fawzy A, Allam RM, Amer RM, Hamed MS. Maternal vitamin D level and vitamin D receptor gene polymorphism as a risk factor for congenital heart diseases in offspring; An Egyptian case control study. *Genes Dis* 2019;6(2):193-200.
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.08.001>
6. Badfar G, Shohani M, Mansouri A, Soleymani A, Azami M. Vitamin D status in Iranian pregnant women and newborns: a systematic review and meta-analysis study. *Expert Rev Endocrinol*

نویسندگان نسخه نهایی را مطالعه و تأیید کرده‌اند. همچنین، در مورد بخش‌های مختلف آن هیچ اختلافی ندارند.

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ تضاد منافع با سازمان‌ها و اشخاص دیگر ندارد.

- Metab 2017;12(5):[pages not provided].
<https://doi.org/10.1080/17446651.2017.1365596>
7. Gezmish O, Tare M, Parkington HC, Morley R, Porrello ER, Bubb KJ, et al. Maternal vitamin D deficiency leads to cardiac hypertrophy in rat offspring. *Reprod Sci* 2010;17(2):168-76.
<https://doi.org/10.1177/1933719109349536>
 8. Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirnaya SS. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes. *Ter Arkh* 2018;90(10):115-27.
<https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-127>
 9. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;201:105669.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>
 10. Arjmandnia MH, Vahedian M, Yyosefi M, Amouei M, Rezvan S, Assi MH, et al. Relationship between vitamin D consumption during pregnancy and neonatal congenital heart disease. *J Vessel Circ* 2020;1(3):13-7.
<https://doi.org/10.52547/jvesselcirc.1.3.13>
 11. Koster MPH, van Duijn L, Krul-Poel YHM, Laven JS, Helbing WA, Simsek S, et al. A compromised maternal vitamin D status is associated with congenital heart defects in offspring. *Early Hum Dev* 2018;117:50-6.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.12.011>
 12. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000;151(9):878-84.

- <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010291>
13. Dilli D, Doğan NN, Örtin UA, Koç M, Zenciroğlu A, Karademir S, et al. Maternal and neonatal micronutrient levels in newborns with CHD. *Cardiol Young* 2018;28(4):523-9. <https://doi.org/10.1017/S1047951117002372>
 14. Salehi F, Zangouei A, Zia Z, Taheribojd F, Salehi S, Khosravi Bizhaem S, et al. Investigating Vitamin D Serum Levels in Children with Congenital Heart Disease Compared with the Healthy Control Group. *Int J Pediatr* 2020;8(3):11077-85.
 15. Noori NM, Nakhaee Moghadam M, Teimouri A, Pakravan A. 25-hydroxy Vitamin D Serum levels in Congenital Heart Disease (CHD) Children Compared to Controls. [Conference abstract] 2018.
 16. Mohamed SAR, El Barbary MN, Ahmed WO, El Maksoud SSA, Ibrahim ZH, Hashem HE, et al. Impact of Maternal and Neonatal Vitamin D Status on the Development of Congenital Anomalies in Egyptian Model. *Open Access Maced J Med Sci* 2022;10(B):457-63. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7809>
 17. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart* 2008;94:581-4. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.119792>
 18. Arora S, Goel P, Chawla D, Huria A, Arya A. Vitamin D Status in Mothers and Their Newborns and Its Association with Pregnancy Outcomes: Experience from a Tertiary Care Center in Northern India. *J Obstet Gynaecol India* 2018;68(5):389-93. <https://doi.org/10.1007/s13224-017-1067-3>
 19. Chen B, Chen Y, Xu Y. Vitamin D deficiency in pregnant women: Influenced by multiple risk factors and increase the risks of spontaneous abortion and small-for-gestational age. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(41):e27505. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027505>
 20. Hatami G, Ahmadi A, 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.
 21. Hashemipour S, Lalooha F, Zahir Mirdamadi S, Ziaee A, Dabaghi Ghaleh T. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *Br J Nutr* 2013;110(9):1611-6. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001244>
 22. Mithal A, Kalra S. Vitamin D supplementation in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(5):593-6. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.139204>
 23. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2341-57. <https://doi.org/10.1002/jbmr.463>
 24. American Heart Association. About Congenital Heart Defects. [Internet] [cited year]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects>
 25. Pérez-López FR, Pilz S, Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2020;32(5):316-21. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000641>