



تأثیر مصرف مکمل خوراکی سلنیوم بر میزان سرمی پروتئین واکنشگر C- در خانم‌های باردار: یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل بر کار آزمایشی‌های بالینی

علی غلامی^{۱،۲}، میترا حریری^{۱*}

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور
۲. مرکز تحقیقات سلامت محیط کار، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور

چکیده

نوع مقاله: مروری نظام‌مند

مقدمه: باتوجه به این‌که شواهد جدید نشان‌دهنده تأثیرات ضدالتهابی سلنیوم می‌باشد، هدف از تحقیق فوق انجام یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل بر مقالات کارآزمایی بالینی در زمینه تأثیر سلنیوم بر میزان سرمی پروتئین واکنشگر-C (CRP) در خانم‌های باردار می‌باشد.

روش: در این مطالعه، پایگاه‌های اطلاعاتی Clinicaltrials.gov, ISI web of science, PubMed, Cochrane Library, و Scopus تا تاریخ اپریل سال ۲۰۲۴ جست‌وجو شد و کلیه مطالعات کارآزمایی بالینی که تأثیر مکمل سلنیوم را بر میزان سرمی CRP در خانم‌های باردار بررسی کرده‌بودند انتخاب شدند. مدل اثرات تصادفی DerSimonian و Laird جهت محاسبه اندازه اثر کلی و ناهمگنی استفاده شده است. همچنین جهت بررسی ناهمگنی آماری بین مطالعات از آزمون‌های کوکران Q و I-squared استفاده شده است.

یافته‌ها: نتایج فراتحلیل انجام‌شده بر روی مطالعات کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی نشان می‌دهد که دریافت مکمل سلنیوم در دوران بارداری، میزان CRP را به میزان 3.99 mg/L کاهش می‌دهد که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ($-2/30$ ، $-5/68$ ؛ فاصله اطمینان و $P<0/001$) همچنین ناهمگنی بین مطالعات نیز معنی‌دار بود ($P<0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان می‌دهد که مصرف مکمل سلنیوم می‌تواند سطوح سرمی CRP را به‌طور معنی‌داری در خانم‌های باردار کاهش دهد. هر چند به‌نظر می‌رسد به‌دلیل وجود ناهمگنی قابل توجه بین مطالعات مورد استفاده، هنوز به مطالعات بیشتری در نقاط مختلف جهان نیاز می‌باشد تا اثرات مفید یا عوارض جانبی احتمالی مصرف مکمل سلنیوم بر سطوح CRP در خانم‌های باردار مورد تأیید واقع گردد.

کلیدواژه‌ها: سلنیوم، مرور نظام‌مند، فراتحلیل، پروتئین واکنشگر-C

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۵/۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۷/۱۰

*نویسنده مسئول: میترا حریری،
دکتری تخصصی تغذیه، مرکز تحقیقات
بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم
پزشکی نیشابور، نیشابور
تلفن: ۰۹۱۵۵۵۱۳۶۸۲
پست الکترونیک:

Haririm1@num.ac.ir



مقدمه

برخی از خانم‌ها در دوران بارداری مشکلات سلامتی را تجربه می‌کنند که این مشکلات می‌تواند سلامت مادر یا سلامت جنین را تحت تاثیر قرار دهد. حتی خانم‌هایی که قبل از بارداری سالم بودند نیز ممکن است دچار عوارض شوند و این عوارض ممکن است بارداری را به بارداری پرخطر تبدیل کند (۱، ۲).

به‌عنوان مثال یکی از مشکلات دوران بارداری، پره‌اکلامپسی (Preeclampsia) می‌باشد. به‌طور کلی، ۱۰٪ از خانم‌ها در طول بارداری فشار خون بالا دارند و ۵-۲٪ به پره‌اکلامپسی مبتلا می‌شوند که یک بیماری پرفشاری خون جدی همراه با عوارض و مرگ‌ومیر بالای مادر و جنین می‌باشد (۳). علاوه‌براین، خانم‌هایی که پره‌اکلامپسی داشته‌اند، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به فشار خون بالا و سکته مغزی در سنین بالاتر هستند (۴-۶). راهبردهای متعددی برای پیشگیری از پره‌اکلامپسی بررسی شده است، اما تاکنون، همه آنها به اثربخشی دست پیدا نکرده‌اند. علی‌رغم شدت و شیوع پره‌اکلامپسی، علت دقیق این اختلال ناشناخته باقی‌مانده است، اگرچه اختلال در پرفیوژن جفتی به عنوان یک عامل کلیدی پیشنهاد شده است (۷). پرفیوژن و ایسکمی جفت ممکن است منجر به تولید بیش‌ازحد گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species) و پراکسیدهای لیپیدی (Lipid peroxidation) شود که باعث استرس اکسیداتیو می‌شوند (۸، ۹). استرس اکسیداتیو نقش مهمی در اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال ایفا می‌کند، که پیشرفت و تظاهرات بالینی پره‌اکلامپسی از جمله فشار خون بالا، پروتئینوری و ادم را آغاز می‌کند (۷، ۱۰، ۱۱). بنابراین، پره‌اکلامپسی را می‌توان به عنوان یک حالت استرس اکسیداتیو در نظر گرفت. براساس گزارش‌های قبلی، در خانم‌های مبتلا به پره‌اکلامپسی، وضعیت پراکسیداسیون لیپیدی افزایش یافته است، درحالی‌که سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی درون‌زا مانند سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase) و گلوکوتاتیون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase) (GPX)) در این افراد به شدت کاهش یافته است (۱۲، ۱۳).

یکی دیگر از عوارض شایع دوران بارداری دیابت بارداری (Gestational diabetes mellitus) است که به عنوان اختلال در عملکرد انسولین و عدم تحمل کربوهیدرات در درجات مختلف تعریف می‌شود (۱۴). دیابت بارداری با عوارض کوتاه‌مدت و بلندمدت سلامتی برای مادر، جنین و نوزاد همراه است (۱۵). علاوه‌براین، مطالعات قبلی نشان‌داده است که قند خون بالا در بیماران دیابتی منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و استرس نیتروژاتیو می‌شود (۱۶) و همچنین کنترل ضعیف قند خون در این بیماران با کاهش آنتی اکسیدان سرم همراه بوده است (۱۷). در کوتاه‌مدت، دیابت بارداری با افزایش خطر پیامدهای نامطلوب بارداری همراه با خطر طولانی‌مدت چاقی دوران کودکی و دیابت نوع ۲ در مادر و فرزندان همراه است. از آنجایی‌که شیوع دیابت دوران بارداری در حال افزایش است نیاز به درمان نیز افزایش می‌یابد (۱۴).

برخی از دانشمندان پیشنهاد کرده‌اند که افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو خود عامل بسیاری از عوارض بالینی دوران بارداری می‌باشد. خصوصاً برخی مطالعات نشان‌داده‌اند که میزان سرمی برخی از مواد مغذی که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی هستند در دوران بارداری کاهش می‌یابد (۱۸).

یکی از مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن، سلنیوم (Selenium) است که جزء ضروری تعدادی از سلنوازیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند GPX و تیوردوکسین ردوکتاز است (۱۹، ۲۰). علاوه‌براین، سلنیوم دارای خواص ضدالتهابی است که از طریق تعدادی مکانیسم اعمال می‌شود (۲۱). تعدادی از مطالعات کاهش وضعیت سلنیوم در دوران بارداری را گزارش کرده‌اند (۲۲، ۲۳). علاوه‌براین، چندین مطالعه مشاهده‌ای کاهش بیشتر وضعیت سلنیوم را در خانم‌های مبتلا به عوارض بالینی بارداری در مقایسه با خانم‌های باردار سالم را گزارش کرده‌اند (۱۲، ۱۳، ۲۴). لذا مکمل سلنیوم با کمک خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی ممکن است خیلی از عوارض دوران بارداری را کاهش دهد. باین‌حال، هنوز مطالعات بالینی به نتیجه قطعی درمورد اثربخشی مکمل سلنیوم در

کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در خانم‌های باردار
نرسیده‌اند.

یکی از مهم‌ترین شاخص‌های التهاب در بدن خانم‌های باردار پروتئین واکنشگر- C (C-reactive protein)(CRP) می‌باشد و رابطه مستقیمی با ابتلا به GDM، پره‌اکلامسی و زایمان زودرس دارد (۲۵). با توجه به نقش پیشنهادی سلنیوم در کاهش التهاب، تاکنون مطالعات کارآزمایی بالینی زیادی تأثیر سلنیوم را بر غلظت سرمی CRP در خانم‌های باردار را بررسی کرده‌اند ولی نتایج این مطالعات بسیار ضد و نقیض بوده است (۲۶-۳۱). به همین دلیل اظهار نظر درخصوص موثر بودن یا عدم تأثیر سلنیوم بر غلظت سرمی CRP که یکی از مهم‌ترین واسطه‌های التهابی است غیرممکن می‌باشد مگر با انجام مطالعه فراتحلیل بر نتایج مطالعاتی که تا کنون در این زمینه انجام شده‌اند. در این مطالعه مروری ما کلیه مطالعات کارآزمایی بالینی که در زمینه مکمل‌یاری سلنیوم بر میزان سرمی CRP بر روی خانم‌های باردار انجام‌شده است را با کمک مرور نظام‌مند جستجو و پیدا کرده و با کمک انجام فراتحلیل نتایج کلی این تحقیقات را به‌صورت کمی ارایه کرده‌ایم.

روش:

این مطالعه مروری با جستجوی نظام‌مند پایگاه‌های اطلاعاتی ClinicalTrials.gov, Web of Science, PubMed, Cochrane Library و Scopus تا تاریخ آپریل ۲۰۲۴ انجام‌شده است. کلیدواژه‌های مورد استفاده برای این مطالعه عبارتند از:

“C-Reactive Protein”, “Protein-C Reactive”, “CRP”, and “Selenium”, “Clinical Trial”.

جهت اطمینان از پیدا شدن همه مقالاتی که معیار ورود به مطالعه را داشته ولی احتمالاً توسط جستجوی پایگاه‌ها پیدا نشده‌اند، منابع کلیه مقالاتی وارد شده به این مطالعه و همچنین منابع کلیه مقالات مروری مرتبط با موضوع، به‌صورت دستی مورد بررسی قرار گرفتند. جهت طراحی استراتژی جستجو از کلمات AND و OR، جهت

جستجوی کلیه کلمات مشتق‌شده از علامت ستاره، جهت جستجوی یک عبارت دقیق از گیومه و جهت جستجوی گروهی از چندین کلمه با هم از پرانتز استفاده کردیم. پس از جستجوی پایگاه‌های اطلاعاتی فوق‌الذکر، تمامی مقالات پیدا شده وارد نرم‌افزار EndNote شده و دو محقق (غلامی.ع و حریری.م) به‌صورت مستقل عنوان و خلاصه مقالات را به‌طور جداگانه بررسی کردند و هرگونه عدم اتفاق نظر در این مرحله در مورد مقالات از طریق بحث گروهی رفع شد. بررسی پایگاه‌های علمی به محدوده زمانی مشخصی و طراحی خاصی از مقالات کارآزمایی بالینی محدود نشد. پروتکل این مطالعه در سایت PROSPERO ثبت گردیده است (NO. CRD42022353399).

معیارهای ورود مقالات:

معیارهای ورود مقالات به این مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل براساس شاخص PICOS می‌باشد.
Population/Patients: خانم‌های باردار بالای ۱۸ سال
Intervention: مکمل خوراکی سلنیوم
Comparison: گروه دارونما
Outcome: غلظت سرمی CRP قبل و بعد از مداخله
Study design: کارآزمایی بالینی با طراحی موازی یا متقاطع

معیارهای خروج مقالات:

مقالات با معیارهای ذیل در این مطالعه وارد نشدند: (۱) گزارش اطلاعات در شکل‌ها و نمودارها، (۲) مدت مداخله کمتر از یک هفته، (۳) دریافت سایر مکمل‌های غذایی در کنار سلنیوم، (۴) عدم گزارش دوز سلنیوم، (۵) نداشتن گروه مقایسه، (۶) عدم گزارش غلظت سرمی CRP قبل و بعد از مداخله، (۷) عدم انجام مطالعه در خانم‌های باردار، (۸) مقالات غیر انگلیسی زبان.

استخراج اطلاعات:

متن کامل مقالات انتخاب‌شده بعد از مرحله بررسی عنوان و چکیده توسط دو محقق (غلامی.ع و حریری.م) به‌صورت مستقل مطالعه شدند و محققین مطابق با معیارهای ورود و خروج، مقالات مناسب را برای مرور نظام‌مند انتخاب کرده و

اطلاعات ذیل را از آن‌ها استخراج کردند: نام نویسندگان، کشور و سال انجام مطالعه، نوع کارآزمایی بالینی، حجم نمونه در گروه مداخله و مقایسه، دوز سلنیوم، نوع ماده مورد استفاده در گروه مقایسه، حجم نمونه مطالعه، نمایه توده بدنی، جنسیت، سن و نوع بیماری افراد شرکت‌کننده، مدت مداخله و غلظت سرمی CRP قبل و بعد از مداخله. مطالعاتی که بیشتر از یک گروه مداخله یا مقایسه داشتند به‌عنوان دو مقاله مجزا در نظر گرفته شدند. هرگونه ابهام در مورد اطلاعات مقالات در این مرحله از طریق ارسال ایمیل به نویسندگان مسئول شفاف‌سازی شد.

ارزیابی کیفیت مقالات:

با کمک ابزار کوکران (Cochrane Collaboration tool) دو محقق (غلامی.ع و حریری.م) به‌صورت مستقل کیفیت مقالات را ارزیابی کردند (۳۲). آیت‌هایی که ارزیابی براساس آن انجام شد شامل موارد ذیل می‌باشد: (۱) کورسازی افراد شرکت‌کننده و کارکنان، (۲) کورسازی ارزیابی‌کننده‌ها، (۳) تصادفی‌سازی، (۴) تخصیص پنهان، (۵) گزارش ناقص اطلاعات و (۶) گزارش انتخابی داده‌ها. آیت‌های ذکرشده به‌صورت "خطر سوگیری زیاد"، "خطر سوگیری کم" و "خطر سوگیری نامشخص" دسته‌بندی شدند سپس هر مطالعه در صورتی که حداقل در ۳ یا ۲ آیت خطر سوگیری کم داشتند به‌ترتیب، به‌عنوان مقالات با کیفیت خوب یا کیفیت متوسط دسته‌بندی شدند و اگر در کم‌تر از ۲ آیت خطر سوگیری کم داشتند به‌عنوان مقالات با کیفیت ضعیف دسته‌بندی شدند.

آنالیز آماری:

پس از انتخاب مقالات بر اساس معیارهای ورود و خروج، اطلاعات موردنیاز جهت آنالیز آماری استخراج شدند و با کمک نرم‌افزار STATA (Stata Corp, Collage Station, TX, USA) تجزیه و تحلیل انجام شده است (فراتحلیل). جهت انجام فراتحلیل از تفاوت میانگین‌ها و انحراف معیار مربوطه در مقادیر CRP استفاده شد. جهت محاسبه اندازه اثر، از میانگین تغییرات و انحراف معیار مربوطه در گروه‌های مداخله و مقایسه براساس کتاب راهنمای کوکران استفاده شده است (۳۳). تخمین میانگین تغییرات و انحراف معیار مربوطه در گروه‌های مداخله و

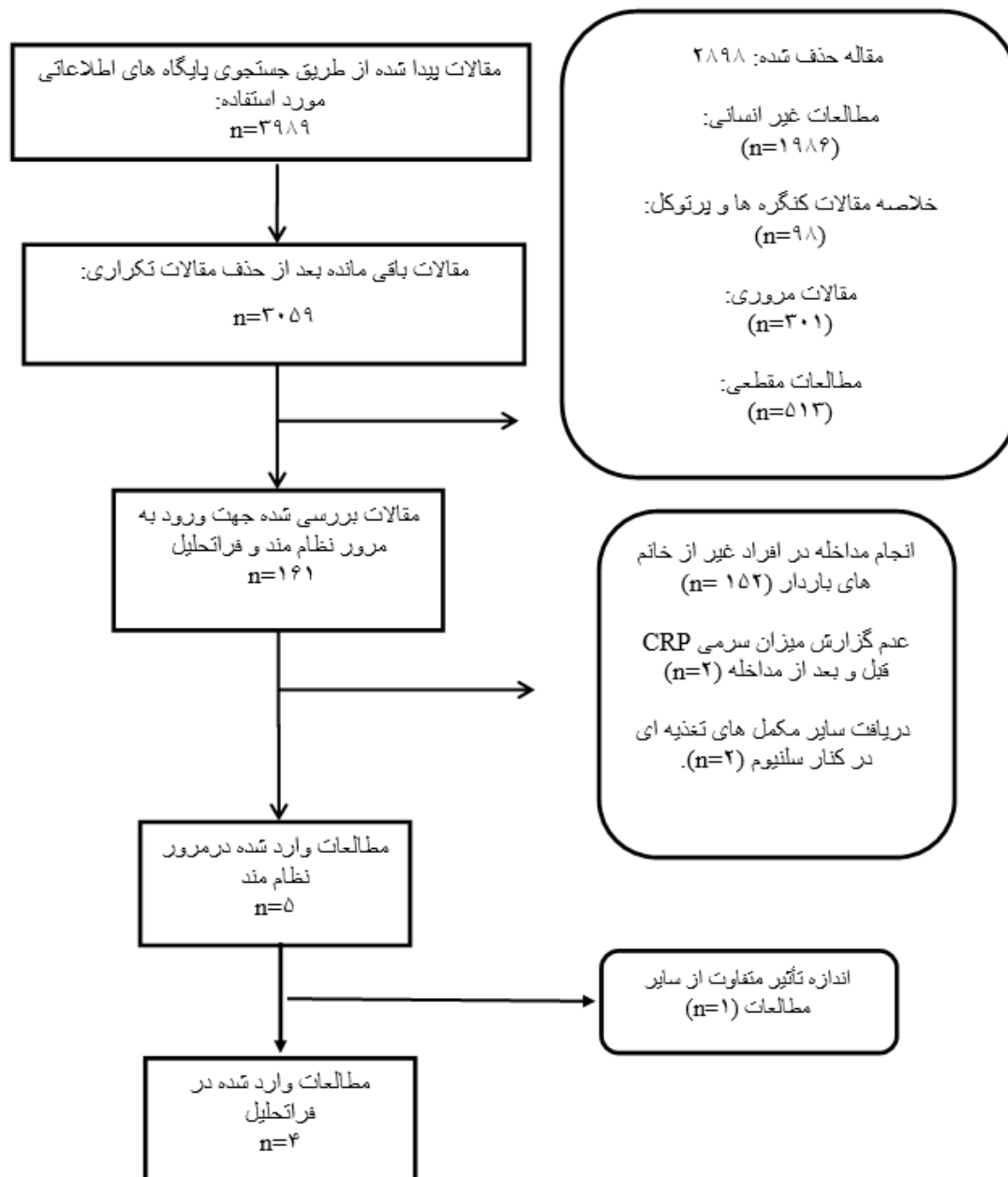
مقایسه با کمک روش Hozo انجام شده است (۳۴). جهت محاسبه اندازه اثر کلی و ناهمگنی از مدل اثرات تصادفی DerSimonian و Laird استفاده شده است (۳۵). از آزمون‌های کوکران Q و I-squared جهت بررسی عدم تجانس آماری بین مطالعات استفاده شده است. همچنین جهت بررسی سوگیری در انتشار از آزمون رگرسیون وزن‌داده شده Egger و Begg در فراتحلیل استفاده شده است (۳۶، ۳۷). در صورتی که مقدار $P \leq 0.01$ و $I^2 \geq 50\%$ به‌ترتیب برای آزمون‌های کوکران Q و I-squared باشد ناهمگنی در سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد (۳۸).

نتایج:

انتخاب مقالات:

از طریق جستجوی منظم پایگاه‌های اطلاعاتی مورد استفاده، ۳۹۸۹ مقاله پیدا شدند که ۳۰۵۹ مقاله بعد از حذف مقالات تکراری باقی ماند که عنوان و چکیده آن‌ها به‌طور دقیق بررسی شد. ۲۸۹۸ مقاله پس از بررسی عنوان و چکیده مقالات حذف شدند، لذا، ۱۶۱ مقاله جهت بررسی متن کامل براساس معیارهای ورود و خروج باقی ماندند. پس از بررسی مقالات براساس معیارهای ورود و خروج، ۱۵۶ مقاله به دلایل ذیل حذف شدند: انجام مداخله بر روی افرادی غیر از خانم‌های باردار (۱۵۲ مقاله)، عدم گزارش میزان سرمی CRP قبل و بعد از مداخله (۲ مقاله) و دریافت سایر مکمل‌های تغذیه‌ای در کنار سلنیوم (۲ مقاله). در نهایت ۵ مقاله در مرور نظام‌مند مورد استفاده قرار گرفت (۲۸-۲۶، ۳۰، ۳۱) ولی یک مقاله به‌علت اندازه تأثیر متفاوت از سایر مقالات در فراتحلیل وارد نشد (۲۶) (شکل ۱).

شکل ۱: فلوچارت انتخاب مقالات



از بین مطالعات انتخاب شده، یک مطالعه بر روی خانم‌های باردار سالم (۳۱) و مطالعه‌ای دیگر بر روی خانم‌های باردار مبتلا به دیابت انجام شد (۲۶). همچنین یک مطالعه بر روی

مطالعاتی که شامل بیش از یک گروه مداخله یا مقایسه بودند، به صورت دو مطالعه جداگانه در مرور نظام‌مند و فراتحلیل در نظر گرفته شدند (۳۰).

**ارزیابی کیفیت مقالات:**

پس از ارزیابی کیفیت مقالات مشخص شد که از ۵ مقاله وارد شده به این مطالعه، سه مقاله کیفیت خوب (۲۶، ۲۷، ۳۰)، یک مقاله کیفیت متوسط (۲۸) و یک مقاله کیفیت ضعیف داشتند (۳۱). سه مقاله در ۳ آیت تصادفی سازی، کورسازی افراد شرکت کننده و کارکنان و گزارش ناقص اطلاعات دارای خطر سوگیری کم بودند و در ۳ آیت تخصیص پنهان، کورسازی ارزیابی کننده ها و گزارش انتخابی داده ها دارای خطر سوگیری نامشخص بودند (۲۶، ۲۷، ۳۰).

خانم های باردار با خطر محدودیت رشد جنین داخل رحم (۲۷) و دو مطالعه بر روی خانم های باردار مبتلا به پره اکلامپسی انجام شد (۲۸، ۳۰). در مطالعه توسط ریمن و همکاران تأثیر مکمل سلنیوم در خانم های باردار مبتلا به پره اکلامپسی بررسی شد و همچنین تأثیر این مکمل در خانم های مبتلا به کمبود سلنیوم و کمبود شدید سلنیوم به طور جداگانه گزارش شد لذا این مطالعه به عنوان ۳ مطالعه جداگانه در مرور نظام مند و فراتحلیل در نظر گرفته شد (۳۰) (جدول ۱). دوز سلنیوم دریافتی در مطالعات انتخاب شده بین ۶۰-۲۰۰ میکروگرم در روز می باشد و طول مدت مداخله بین ۶ تا ۲۴ هفته می باشد.

جدول ۱- خصوصیات مقالات وارد شده به مرور نظام مند و فراتحلیل

نویسنده اول و سال انتشار مقاله	کشور	افراد شرکت کننده	تعداد افراد	سن (میانگین±انحراف معیار)	مدت مطالعه (هفته)	مداخله	توده بدنی	نتایج
۱ Asemi, Z. ۲۰۱۵	ایران	خانم های باردار مبتلا به دیابت بارداری	۷۰	۲۷/۶±۵/۳	۶	مکمل سلنیوم ۲۰۰ میکروگرم	۲۷/۳±۴/۳	CRP* به طور معنی داری کاهش یافت
۲ Mesdaghinia, E ۲۰۱۷	ایران	خانم های باردار با ریسک محدودیت رشد جنین داخل رحمی	۶۰	۳۰/۵±۵/۵	۱۰	مکمل سلنیوم ۱۰۰ میکروگرم	۲۲/۲±۴/۲	CRP به طور معنی داری کاهش یافت
۳ Mesdaghinia, E ۲۰۲۲	ایران	خانم های باردار مبتلا به پره اکلامپسی	۵۰	۳۰/۴±۷/۵	۱۲	مکمل سلنیوم ۲۰۰ میکروگرم	۲۵/۳±۲/۹	CRP به طور معنی داری کاهش یافت
۴، ۱ Rayman, M. P. 2014	انگلستان	خانم های باردار مبتلا به پر اکلامپسی	۲۲۹	۳۰/۷۳±۴/۱۸	۲۰	مکمل سلنیوم ۶۰ میکروگرم	—	عدم تغییر CRP
۴، ۲ Rayman, M. P. 2014	انگلستان	خانم های باردار مبتلا به پر اکلامپسی با کمبود سلنیوم	۵۰	۳۰/۷۳±۴/۱۸	۲۰	مکمل سلنیوم ۶۰ میکروگرم	—	عدم تغییر CRP
۴، ۳ Rayman, M. P. 2014	انگلستان	خانم های باردار مبتلا به پر اکلامپسی با کمبود شدید سلنیوم	۶۷	۳۰/۷۳±۴/۱۸	۲۰	مکمل سلنیوم ۶۰ میکروگرم	—	عدم تغییر CRP
۵ Tara, F. ۲۰۱۰	ایران	خانم های باردار سالم	۱۲۵	۲۱/۶±۲/۵	۲۴	مکمل سلنیوم ۱۰۰ میکروگرم	۲۳/۸±۳/۸	CRP به طور معنی داری کاهش یافت

*: CRP: C-reactive protein.



یافته‌های فراتحلیل:

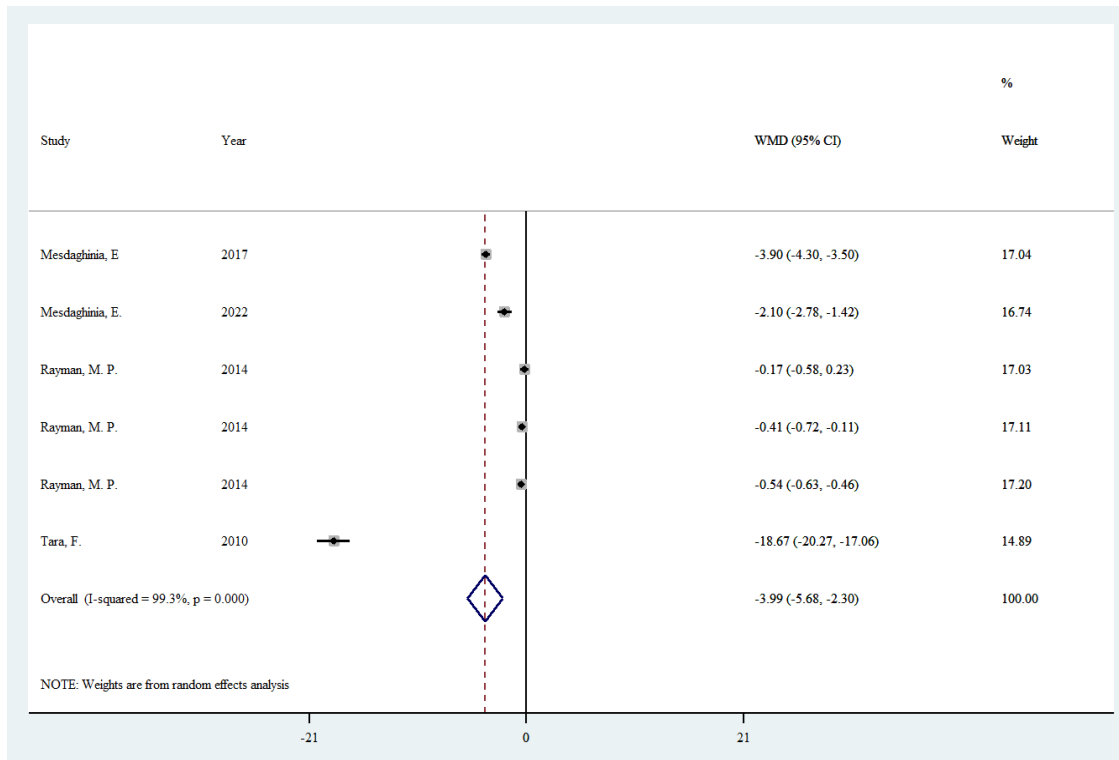
نتایج فراتحلیل انجام شده بر روی مطالعات کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی نشان می‌دهد که دریافت مکمل سلنیوم، میزان سرمی پروتئین واکنشرگر-C را به میزان $3/99 \text{ mg/L}$ کاهش می‌دهد که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/001$)، فاصله اطمینان و $P<0/001$ همچنین ناهمگنی بین مطالعات نیز معنی‌دار بود ($P<0/001$) (شکل-۲). نتایج آزمون رگرسیون وزن‌دهنده (Egger ($P=0/129$ و Begg ($P=0/091$) نشان‌دهنده سوگیری درانتشار نمی‌باشد.

مقاله Mesdaghinia و همکاران (۲۰۲۳) در دو آیت‌م تصادفی‌سازی و کورسازی افراد شرکت‌کننده و پرسنل دارای خطر سوگیری کم و در ۳ آیت‌م تخصیص پنهان، کورسازی ارزیابی‌کننده‌ها و گزارش انتخابی داده‌ها دارای خطر سوگیری نامشخص بود (۲۸). مقاله Tara و همکاران در ۴ آیت‌م تصادفی‌سازی، تخصیص پنهان، کورسازی افراد شرکت‌کننده و پرسنل، کورسازی ارزیابی‌کننده‌ها و گزارش انتخابی داده دارای خطر سوگیری نامشخص و در آیت‌م گزارش ناقص اطلاعات دارای خطر سوگیری زیاد بود (۳۱) (جدول-۲).

جدول ۲- نتایج ارزیابی کیفی مقالات وارد شده به نظام مند و فراتحلیل

نوسنده اول و سال انتشار مقاله	تصادفی سازی	تخصیص پنهان	کورسازی افراد شرکت کننده و پرسنل	کورسازی ارزیابی کننده ها	گزارش ناقص اطلاعات	گزارش انتخابی داده‌ها	کیفیت کلی
Asemi, Z. ۲۰۱۵	کم	نامشخص	کم	نامشخص	کم	نامشخص	خوب
Mesdaghinia, E. ۲۰۱۷	کم	نامشخص	کم	نامشخص	کم	نامشخص	خوب
Mesdaghinia, E. ۲۰۲۳	کم	نامشخص	کم	نامشخص	زیاد	نامشخص	متوسط
Rayman, M. P ۲۰۱۴	کم	نامشخص	کم	نامشخص	کم	نامشخص	خوب
Tara, F. ۲۰۱۰	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	زیاد	نامشخص	ضعیف

شکل ۲- تأثیر مصرف سلنیوم بر میزان سرمی CRP



بحث

گلوکز نسبت داد (۴۰). سلنیوم استرس اکسیداتیو و التهاب را با افزایش فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز، کاهش فعال شدن فاکتور هسته‌ای $\kappa\beta$ ، تغییر متابولیسم اسید آراشیدونیک و مهار مسیرهای mitogen-activated protein (MAP) kinase کاهش می‌دهد (۴۱).

دریافت سلنیوم در مناطق جغرافیایی مختلف بسته به سطح سلنیوم در خاک و آب و استفاده از کودهای حاوی سلنیوم و دریافت سلنیوم از غذاها متفاوت است (۴۲). در یک بررسی درخصوص متوسط مصرف سلنیوم در مناطق مختلف دنیا نشان داده شد که مصرف سلنیوم در کشورهای خاورمیانه کمتر از حد مطلوب است (۴۳). بنابراین، در میان جمعیت کشورهایی با مصرف کم سلنیوم مانند ایران، احتمال بیشتری برای دریافت اثرات مفید در میان خانم‌های باردار وجود دارد.

در بین مطالعات مورد استفاده در این مطالعه هیچ عارضه‌ای پس از دریافت مکمل سلنیوم در خانم‌های باردار

مطالعه حاضر تأثیر مصرف مکمل سلنیوم را بر سطوح سرمی CRP در خانم‌های باردار از طریق انجام فراتحلیل را نشان می‌دهد. براین اساس، در قیاس با گروه مقایسه، نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار غلظت CRP در پاسخ به دریافت سلنیوم در خانم‌های باردار بود. نتایج این مطالعه همسو با نتایج یک مقاله فراتحلیل جدید می‌باشد که برای اولین بار نشان داد سلنیوم، میزان سرمی CRP را در افراد عادی به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۳۹). دانشمندان معتقد هستند که مصرف کم سلنیوم می‌تواند به‌طور بالقوه خطر بیماری‌های مزمن مرتبط با استرس اکسیداتیو مانند دیابت، سرطان و بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD) را افزایش دهد (۴۰).

در این رابطه ریمن و همکاران اشاره کردند که اثرات سودمند مصرف بالای سلنیوم را می‌توان به اثرات آنتی‌اکسیدانی، سلنوپروتئین‌ها، افزایش متابولیسم مواد سرطان‌زا، تغییرات پروفایل لیپیدی و تعدیل متابولیسم

مشاهده‌نشده. با این وجود برخی از مطالعات به عوارضی از جمله ریزش مو، تغییرات دیستروفیک ناخن، علائم گوارشی و مشکلات حافظه به‌عنوان عوارض جانبی مصرف زیاد مکمل سلنیوم اشاره کرده‌اند (۴۴)، علاوه‌براین، مصرف زیاد سلنیوم ممکن است اثرات سمی روی میزان سرمی هورمون رشد، فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) و عملکرد تیروئید داشته باشد. بااین‌وجود هیچ‌کدام از این علائم در ۵ مقاله واردشده در این مطالعه دیده نشده است (۴۴).

CRP به‌عنوان یک پروتئین التهابی فاز حاد توسط سلول‌های کبد در پاسخ به ترشح IL-6 از طریق ماکروفاژها و سلول‌های T تولید می‌شود (۴۵). شواهد اخیر نشان داده است که CRP نه‌تنها یک نشانگر زیستی CVDs است، بلکه به‌شدت مرگ ناگهانی قلبی، سکته مغزی ایسکمیک و انفارکتوس میوکارد را نیز پیش‌بینی می‌کند (۴۶، ۴۷). به‌طور قابل توجهی، افزایش سطح سرمی CRP در خانم‌های باردار با خطر دیابت، پره‌اکلامپسی و سقط جنین مرتبط است. نتایج ما برای اولین بار نشان داد که مکمل سلنیوم می‌تواند سطوح CRP را در خانم‌های باردار کاهش دهد و شواهد جدیدی را برای دفاع از این فرضیه که سلنیوم اثرات مفیدی بر کاهش التهاب در خانم‌های باردار دارد، ارائه دهد. خصوصاً دانشمندان معتقدند که سلنیوم در افراد چاق در مقایسه با افراد لاغر می‌تواند مفیدتر باشد زیرا یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل نشان داد که فعالیت گلوکوتائون پراکسیداز، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین سلنواگزیم‌ها در افراد دارای اضافه وزن/چاق کاهش یافته است (۴۸). در نتیجه خانم‌های باردار چاق یا دارای اضافه‌وزن که در ریسک بالاتری برای مشکلات دوران بارداری هستند ممکن است از مکمل سلنیوم بهره بیشتری در مقایسه با خانم‌ها با وزن نرمال ببرند.

در مطالعه فراتحلیل دیگری نشان داده شد که مصرف سلنیوم در جمعیت با سطوح $CRP \geq 2/19$ میلی گرم در لیتر در مقایسه با جمعیت با سطح $CRP < 2/19$ میلی گرم در لیتر و همچنین در جمعیت در معرض خطر بیماری یا ناسالم

در مقایسه با جمعیت‌های سالم، مفیدتر است (۳۹). لذا می‌توان نتیجه‌گرفت خانم‌های بارداری که قبل از بارداری مبتلا به بیماری‌های مزمن بودند یا سطوح سرمی افزایش‌یافته CRP را داشته‌اند مکمل سلنیوم برای آن‌ها ممکن است مفیدتر باشد.

در فراتحلیل حاضر، ناهمگنی قابل توجهی در بین مطالعات واردشده وجود داشت. عوامل متعددی ممکن است منجر به ناهمگنی شود. اولاً، مدت مداخله از ۶ هفته تا ۲۴ هفته متغیر بود که ممکن است بر اثربخشی درمان تأثیر بگذارد. ثانیاً، وضعیت‌های سلامت متفاوت می‌تواند بر کیفیت ارزیابی اثربخشی تأثیر بگذارد. ثالثاً، اشکال مختلف مکمل سلنیوم نیز ممکن است به درجاتی از ناهمگنی منجر شود. با توجه به آثار علمی و پزشکی، زیست فراهمی سلنیوم و تأثیر آن بر بیان سلنوپروتئین با شکل ترکیب سلنیوم مرتبط است. دانشمندان بر این باورند که سلنیوم به شکل سلنیت و سلنات در مقایسه با سلنیوم آلی مانند سلنومتیونین مؤثرتر است (۴۹، ۵۰).

مانند تمام مطالعات، مطالعه حاضر نیز محدودیت‌هایی را دارا می‌باشد. اول و مهم‌تر از همه، ناهمگنی قابل توجهی که در نتایج مطالعات واردشده وجود داشت. دوم، غلظت سرمی سلنیوم و میزان مصرف روزانه سلنیوم که در اکثر مطالعات واردشده اندازه‌گیری نشده بود. سوم، از آنجایی که تمامی مطالعات در ایران و انگلیس انجام شده است، اثر مفید سلنیوم در سایر مناطق جغرافیایی مبهم باقی‌مانده است. چهارم، به علت تعداد کم مقالات واردشده به فراتحلیل امکان انجام آنالیز زیرگروهی میسر نبوده است لذا تأثیر خیلی از موارد مانند دوز سلنیوم، مدت مداخله، بیماری‌های زمینه‌ای و ... بر تأثیر سلنیوم بر میزان سرمی CRP مبهم باقی ماند.

بااین‌وجود، باید تأکید کرد که مطالعه حاضر در کنار محدودیت‌هایی که دارد از نقاط قوتی نیز برخوردار می‌باشد. به‌عنوان نقطه قوت اصلی، این مرور نظام‌مند و فراتحلیل اولین مطالعه درمورد تأثیر مکمل سلنیوم بر نشانگرهای التهابی در خانم‌های باردار بدون هیچ‌گونه محدودیتی



برروی جمعیت مورد مطالعه از نظر بیماری یا شرایط بالینی خاص می‌باشد. ما از روش‌های جستجوی نظام‌مند جامع برای یافتن تمام مطالعات چاپ شده موجود استفاده کردیم. علاوه بر این، فقط مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده وارد مطالعه شد که نتایج آنها در مقایسه با سایر مطالعات مداخله‌ای قوی‌ترین نتایج است. در مطالعه حاضر، همچنین ما مطالعاتی را که علاوه بر سلنیوم از مکمل‌های غذایی دیگر استفاده می‌کردند، وارد نکردیم. از این رو اثرات مخدوش‌کننده آنها حذف شدند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که مکمل سلنیوم در دوران بارداری می‌تواند سطوح سرمی CRP را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد. اما با این وجود، به نظر می‌رسد انجام مطالعات بیشتر برای بررسی اثر سلنیوم بر سطوح سرمی واسطه‌های

التهابی برای دستیابی به نتایج قوی‌تر ضروری است. همچنین به دلیل وجود ناهمگنی قابل توجه بین مطالعات ما هنوز به مطالعات بیشتری در نقاط مختلف جهان نیاز داریم تا اثرات مفید مکمل سلنیوم بر سطوح CRP را تأیید کنیم.

تعارض منافع

این مقاله بدون هرگونه تعارض منافع می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی و کد اخلاق

این مطالعه با حمایت دانشگاه علوم پزشکی نیشابور (۱۴۰۱-۰۱-۳۲۵) و با کد اخلاق (IR.NUMS.REC.1401.030) انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

هر دو نویسنده به طور یکسان در نوشتن این مقاله نقش داشته‌اند.

References:

1. Maresh M. Medical complications in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1990;4(1):129-47.
2. McNestry C, Killeen SL, Crowley RK, McAuliffe FM. Pregnancy complications and later life women's health. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(5):523-31.
3. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-7.
4. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Bmj*. 2003;326(7394):845.
5. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2007;335(7627):974.
6. Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL, Qian C, Romundstad PR, Yu KF, Hollenberg AN, Hellevik AI, Asvold BO, Karumanchi SA. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *Bmj*. 2009;339:b4336.
7. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222(3):222-35.
8. Serdar Z, Gür E, Develioğlu O, Colakoğulları M, Dirican M. Placental and decidual lipid peroxidation and antioxidant defenses in preeclampsia. *Lipid peroxidation in preeclampsia. Pathophysiology*. 2002;9(1):21.
9. Sikkema JM, van Rijn BB, Franx A, Bruinse HW, de Roos R, Stroes ES, van Faassen EE. Placental superoxide is increased in pre-eclampsia. *Placenta*. 2001;22(۸-۳۰):۴(۴)
10. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):499-506.
11. Brosnan MJ. One step beyond: glutathione peroxidase and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2008;51(4):825-6.
12. Mistry HD, Wilson V, Ramsay MM, Symonds ME, Broughton Pipkin F. Reduced selenium concentrations and glutathione peroxidase activity in preeclamptic pregnancies. *Hypertension*. 2008;52(5):881-8.
13. Atamer Y, Koçyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden AC. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119(1):60-6.
14. Harlev A, Wiznitzer A. New insights on glucose pathophysiology in gestational diabetes and insulin resistance. *Curr Diab Rep*. 2010;10(3):242-7.
15. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Oats JJ, Persson B. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):574-80.



16. Sayin R, Aslan M, Kucukoglu ME, Luleci A, Atmaca M, Esen R, Demir H. Serum prolidase enzyme activity and oxidative stress levels in patients with diabetic neuropathy. *Endocrine*. 2014;47(1):146-51.
17. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, LeGuen C, Baxter MA, Thorpe GH, Jones AF, Barnett AH. Poor glycaemic control is associated with reduced serum free radical scavenging (antioxidant) activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem*. 1997;34 (Pt 6):638-44.
18. Zhang CXW, Candia AA, Sferruzzi-Perri AN. Placental inflammation, oxidative stress, and fetal outcomes in maternal obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2024.
19. Ba C, Martin-Romero FJ, Kumaraswamy E, Moustafa M, H Z, Dl H. Selenium: its molecular biology and role in human health. 2001. p. 23-32.
20. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379(9822):1256-68.
21. Boddy A. Bioactive Compounds and Cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 72: Copyright © 2011 The British Pharmacological Society.; 2011. p. 170-1.
22. Ferrer E, Alegría A, Barberá R, Farré R, Lagarda MJ, Monleon J. Whole blood selenium content in pregnant women. *Sci Total Environ*. 1999;227(2-3):139-43.
23. Mihailović M, Cvetković M, Ljubić A, Kosanović M, Nedeljković S, Jovanović I, Pesut O. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res*. 2000;73(1):47-54.
24. Rayman MP, Bode P, Redman CW. Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(5):1343-9.
25. Ernst GDS, de Jonge LL, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Steegers EAP, Jaddoe VWV. C-reactive protein levels in early pregnancy, fetal growth patterns, and the risk for neonatal complications: the Generation R Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205(2):132.e1-.e12.
26. Asemi Z, Jamilian M, Mesdaghinia E, Esmailzadeh A. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2015;31(10):1235-42.
27. Mesdaghinia E, Rahavi A, Bahmani F, Sharifi N, Asemi Z. Clinical and Metabolic Response to Selenium Supplementation in Pregnant Women at Risk for Intrauterine Growth Restriction: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2017;178(1):۲۱-۲۴.
28. Mesdaghinia E, Shahin F, Ghaderi A, Shahin D, Shariat M, Banafshe H. The Effect of Selenium Supplementation on Clinical Outcomes, Metabolic Profiles, and Pulsatility Index of the Uterine Artery in High-Risk Mothers in Terms of Preeclampsia Screening with Quadruple Test: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial : Selenium and preeclampsia. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(2):567-76.
29. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1263-8.
30. Rayman MP, Searle E, Kelly L, Johnsen S, Bodman-Smith K, Bath SC, Mao J, Redman CWG. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: A randomised, controlled pilot trial. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(1):99-111.
31. Tara F, Maamouri G, Rayman MP, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Yazarlu O, Ouladan S, Tavallaie S, Azimi-Nezhad M, Shakeri MT, Boskabadi H, Oladi M, Sangani MT, Razavi BS, Ferns G. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010;49(2):۷-۱۸.
32. Higgins JP, Altman DG. Assessing Risk of Bias in Included Studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2008. p. 187-241.
33. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, Group obotCSM. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2019. p. 241-84.
34. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Medical Research Methodology*. 2005;5(1):13.
35. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
36. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997;315(7109):629-34.



37. Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(2):107-15.
38. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539-58.
39. Gholami A, Amirkalali B, Baradaran HR, Hariri M. A systematic review and dose-response meta-analysis of the effect of selenium supplementation on serum concentration of C-reactive protein. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;80:127273.
40. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000;356(9225):2. ۴۱-۳۳
41. Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res.* 2009;41(6):443-7.
42. Hunter DJ, Morris JS, Chute CG, Kushner E, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Predictors of selenium concentration in human toenails. *Am J Epidemiol.* 1990;132(1):114-22.
43. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients.* 2015;7(3):1494-537.
44. Kieliszek M, Bano I, Zare H. A Comprehensive Review on Selenium and Its Effects on Human Health and Distribution in Middle Eastern Countries. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(3):971-87.
45. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol.* 2018;233(11):8508-25.
46. Ilktac A, Kalkan S, Caliskan S. C-reactive protein and procalcitonin levels in prostate cancer. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13935.
47. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48(4):155-70.
48. Fontenelle LC, Cardoso de Araújo DS, da Cunha Soares T, Clímico Cruz KJ, Henriques GS, Marreiro DDN. Nutritional status of selenium in overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(4):862-84.
49. Thomson CD, Robinson MF, Butler JA, Whanger PD. Long-term supplementation with selenate and selenomethionine: selenium and glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9) in blood components of New Zealand women. *Br J Nutr.* 1993;69(2):577-88.
50. Levander OA, Alfthan G, Arvilommi H, Gref CG, Huttunen JK, Kataja M, Koivistoinen P, Pikkarainen J. Bioavailability of selenium to Finnish men as assessed by platelet glutathione peroxidase activity and other blood parameters. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(6):887-97.



The Effect of Oral Selenium Supplementation on C-Reactive Protein (CRP) Serum Levels in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-analysis on Clinical Trials

Ali Gholami^{1, 2}, Mitra Hariri*¹

1. Noncommunicable Diseases Research Center, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran.
2. Workplace Health Research Center, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran.

Type of Article Systematic review

Received: 2024/07/23

Accepted: 2024/10/1

*Corresponding Author:

Mitra Hariri:
Noncommunicable Diseases
Research Center, Neyshabur
University of Medical
Sciences, Neyshabur, Iran.
TEL: 09155513682
Email:
(Haririm1@nums.ac.ir)

Abstract

Introduction: Since new evidence shows the anti-inflammatory effects of selenium, the aim of the present study was to conduct a systematic review and meta-analysis of clinical trial articles on the effect of selenium on serum C-reactive protein (CRP) levels in pregnant women.

Methods: In this study, PubMed, Cochrane Library, ISI web of science, ClinicalTrials.gov, and Scopus databases were searched until April 2024, and all randomized clinical trials that investigated the effect of selenium on serum CRP levels in pregnant women were selected. The DerSimonian and Laird random-effects model was used to calculate the overall effect size and heterogeneity. Cochran's Q-test and I-squared tests were also used to assess statistical heterogeneity between studies.

Results: The results of the meta-analysis conducted on the clinical trial studies showed that selenium supplementation reduced the level of CRP 3.99 mg/L, which was statistically significant (confidence interval (CI): -2.30, -5.68; $P < 0.001$), and the heterogeneity between studies was also significant ($P < 0.001$).

Conclusion The results showed that selenium supplementation can significantly reduce serum CRP levels in pregnant women. However, it seems that more studies in different parts of the world are still needed to confirm the beneficial effects or side effects of selenium supplementation on CRP levels among pregnant women due to the significant heterogeneity among studies.

Keywords: Selenium, Systematic review, Meta-analysis, C-reactive protein.

► **Please cite this article as:** Gholami A, Hariri M. The Effect of Oral Selenium Supplementation on C-Reactive Protein (CRP) Serum Levels in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-analysis on Clinical Trials. J Neyshabur Univ Med Sci 2023;11(1):1-13.