

The Effect of Vitamin D Supplementation on the Severity of Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis

Hamideh Hajnasiri¹ , Farnoosh Moafi Ghafari¹, Zainab Alimoradi^{1*} 

¹ Social Determinants of Health Research Center, Non-Communicable Diseases Prevention Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Abstract

Article history:

Received: 13 October 2022

Revised: 04 March 2023

Accepted: 05 March 2023

ePublished: 19 June 2023

*Corresponding author:

Zainab Alimoradi, Social Determinants of Health Research Center, Non-Communicable Disease Prevention Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Email: z.alimoradi@qums.ac.ir
zainabalimoradi@yahoo.com



Background and Objective: The effectiveness of nutritional supplements to relieve dysmenorrhea pain has been investigated in some studies. The present study aimed to review and summarize the available evidence on the effect of vitamin D supplementation on the severity of dysmenorrhea.

Materials and Methods: In the present systematic review and meta-analysis, clinical trials were eligible to be included in the study if they examined the effect of vitamin D supplementation on the severity of dysmenorrhea. Academic databases (e.g., Scopus, PubMed, and ISI), international clinical trial registration systems, as well as Google Scholar were searched from the beginning of the establishment of the above databases until July 2022.

Results: In five studies on 368 people (intervention: n=185; control: n=183), the effect of vitamin D was investigated on primary dysmenorrhea. The standardized mean difference of primary dysmenorrhea for the intervention group with vitamin D supplementation, compared to the control group, was -1.57 (95% confidence interval: -0.67 to -2.47). Based on meta-regression, the mean age of the participants was the only independent variable that predicted 11.51% of the variance in the effect of vitamin D supplementation on primary dysmenorrhea. In two studies on 107 people (intervention: n=46; control: n=61), the effect of vitamin D on secondary dysmenorrhea was investigated. The standardized mean difference in the severity of secondary dysmenorrhea for the intervention group with vitamin D supplementation, compared to the control group, was 0.66 (95% confidence interval: -1.12 to 2.45).

Conclusion: Considering the limited number of studies, the risk of methodological bias in the selected studies, the wide range of confidence interval scores, and inconclusive results, there is a need to design more comprehensive methodological studies with larger sample sizes.

Keywords: Dysmenorrhea, Meta-analysis, Systematic review, Vitamin D supplementation

Extended Abstract

Background and Objective

The effectiveness of various methods has been investigated to relieve the pain of dysmenorrhea, which is one of the common problems of women of reproductive age. Vitamin D is one of these food supplementations that have been used to reduce dysmenorrhea pain in some studies. This systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the available evidence on the effect of vitamin D supplementation on the severity of dysmenorrhea.

Materials and Methods

The protocol of this systematic review and meta-analysis was registered on the PROSPERO website (reference code: CRD42020179763). Clinical trial studies with any design (one-group pretest-posttest design, randomized controlled trials) without restrictions on time or language of publication were eligible for inclusion if they demonstrated the effect of vitamin D supplementation (without restrictions in terms of the prescribed dose) on the severity of dysmenorrhea. There was no limitation of the study population in terms of age and number of pregnancies. A systematic review was conducted using such academic databases as Scopus, PubMed, and ISI, as well as international clinical trial registration systems and Google Scholar. The search period was from the beginning of the establishment of the above databases to July 2022. The Cochrane risk-of-bias tool was used to evaluate the methodological quality of the selected studies. Afterward, the data were analyzed using Stata software (version 14) and the random effect model. The primary outcome in this study was the intensity of menstrual pain or dysmenorrhoea, which was assessed using a Visual Analog Scale. The selected effect size for this study was the standardized mean difference with its 95% confidence interval (CI). To find the sources of heterogeneity and due to the limited number of studies, the meta-regression method was used.

Results

In the initial search, 897 studies were retrieved, and finally, 7 articles were selected after screening and evaluating the eligible studies. In total, five studies investigated the effect of vitamin D supplementation on primary dysmenorrhoea, and two studies on secondary dysmenorrhoea. The risk of methodological bias was high in most studies (5 out of 7). In five studies on 368 people (intervention: n=185; control: n=183), the effect of vitamin D was investigated on primary dysmenorrhea. The estimation of the standardized mean difference cumulative effect size of the primary dysmenorrhoea for the intervention group with vitamin D supplementation was -1.57 (95% CI: -0.67 to -2.47) with a heterogeneity index of 92.5% and a significance level of 0.001, compared to the control group. The cumulative effect size showed a significant effect of vitamin D supplementation on reducing the severity of primary dysmenorrhea; however, due to the wide range of CI scores, the results are inconclusive. Sensitivity analysis based on the

Jackknife method did not show the effect of small studies on cumulative effect size estimation. Based on the funnel plot (Figure 4) and Egger's test (P=0.04), the bias of the publication seems probable. However, no studies were included in the Fill & Trim analysis, thereby confirming the absence of publication bias. Based on meta-regression, the mean age of the participants was the only independent variable that predicted 11.51% of the variance in the effect of vitamin D supplementation on primary dysmenorrhea. Other investigated variables did not affect the effect size or heterogeneity. The cumulative effect size showed a significant effect of vitamin D supplementation on reducing the severity of primary dysmenorrhea; however, due to the wide range of CI scores, the results are inconclusive. Sensitivity analysis based on the Jackknife method did not show the effect of small studies on cumulative effect size estimation. Based on the funnel diagram (Figure 4) and Egger's test (P=0.04), there is a probability of bias in the publications. However, no studies were included in the Fill & Trim analysis, confirming the absence of publication bias. Based on meta-regression results, the mean age of the participants was the only independent variable that predicted 11.51% of the variance considering the effect of vitamin D supplementation on primary dysmenorrhea. Other investigated variables did not affect size or heterogeneity. In two studies on 107 cases (intervention: n=46; control: n=61), the effect of vitamin D was investigated on secondary dysmenorrhea. Regarding the estimated cumulative effect size from the standardized mean difference, the severity of secondary dysmenorrhea in the intervention group with vitamin D supplementation, compared to the control group, was obtained at 0.66 (95% CI: -1.12 to 2.45), heterogeneity index was 93%, tau index (two times) was determined at 1.54, and the significance level was 0.47. According to the cumulative effect size estimation, the intensity of pain related to secondary dysmenorrhea was increased in the intervention group, compared to the control group, which was not statistically significant. Due to the death of research in this subgroup, further analysis was not performed. Side effects were not reported in four studies, and no complications were observed in two studies. In one study, the side effects, including nausea, vomiting, allergy, headache, and heartburn, were observed in the study groups, and the distribution of side effects did not differ significantly between the intervention and control groups.

Conclusion

This systematic review and meta-analysis showed that vitamin D supplementation (regardless of the dose or duration of administration) can reduce primary dysmenorrhea but not secondary dysmenorrhea. Due to the limited number of studies, the risk of methodological bias in the selected studies, the wide range of CI scores, and inconclusive results, there is a need to design more comprehensive methodological studies with larger sample sizes.

Please cite this article as follows: Hajnasiri H, Moafi Ghafari F, Alimoradi Z. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Severity of Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Avicenna J Nurs Midwifery Care*. 2023; 31(2): 144-154. DOI: [10.32592/ajnmc.31.2.144](https://doi.org/10.32592/ajnmc.31.2.144)

تأثیر مصرف مکمل ویتامین دی بر شدت دیسمنوره: یک مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز

حمیده حاج نصیری^۱ ID، فرنوش معافی غفاری^۱، زینب علی مرادی^۱ ID*

^۱ گروه مامایی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

چکیده

سابقه و هدف: اثربخشی مکمل‌های تغذیه‌ای برای تسکین درد دیسمنوره در برخی مطالعات بررسی شده است. هدف مطالعه حاضر، مرور و جمع‌بندی شواهد موجود درباره تأثیر مصرف مکمل ویتامین دی بر شدت دیسمنوره است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز حاضر، مطالعات کارآزمایی بالینی در صورت بررسی تأثیر دریافت مکمل ویتامین دی بر شدت دیسمنوره، واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. پایگاه‌های اطلاعاتی دانشگاهی شامل اسکوپوس، پابمد، آ‌اس‌آی و سیستم‌های ثبت کارآزمایی‌های بالینی بین‌المللی و همچنین گوگل اسکالر، از ابتدای تأسیس پایگاه‌های فوق تا جولای ۲۰۲۲ جست‌وجو شدند.

یافته‌ها: در ۵ مطالعه، با ۳۶۸ نفر (۱۸۵ نفر مداخله و ۱۸۳ نفر کنترل) اثر ویتامین دی بر دیسمنوره اولیه بررسی شده بود. اختلاف میانگین استاندارد شده شدت دیسمنوره اولیه برای گروه مداخله با مکمل ویتامین دی در مقایسه با گروه کنترل ۱/۵۷- با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر ۰/۶۷- تا ۲/۴۷- بود. بر اساس متارگرسیون، میانگین سن شرکت‌کنندگان تنها متغیر مستقلی بود که ۱۱/۵۱ درصد واریانس را در تأثیر مصرف مکمل ویتامین دی بر دیسمنوره اولیه پیش‌بینی کرد. در ۲ مطالعه با ۱۰۷ نفر (۴۶ نفر مداخله و ۶۱ نفر کنترل)، اثر ویتامین دی بر دیسمنوره ثانویه بررسی شده بود. اختلاف میانگین استاندارد شده شدت دیسمنوره ثانویه برای گروه مداخله با مکمل ویتامین دی در مقایسه با گروه کنترل ۰/۶۶- با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر ۱/۱۲- تا ۲/۴۵- بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به تعداد کم مطالعات و خطر سوگیری متدولوژیک در مطالعات منتخب و با توجه به گسترده بودن فاصله اطمینان و نتایج غیرقطعی، نیاز به طراحی مطالعات متدولوژیک قوی‌تر با حجم نمونه بیشتر وجود دارد.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۷/۲۱
تاریخ ویرایش مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۱۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۱۴
تاریخ انتشار مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۲۹

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: زینب علی مرادی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
ایمیل: z.alimoradi@qums.ac.ir
zainabalimoradi@yahoo.com

واژگان کلیدی: دیسمنوره، مکمل ویتامین دی، مرور سیستماتیک، متآنالیز

استناد: حاج نصیری، حمیده؛ معافی غفاری، فرنوش؛ علی مرادی، زینب. تأثیر مصرف مکمل ویتامین دی بر شدت دیسمنوره: یک مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز. مجله مراقبت پرستاری و مامایی ابن سینا، بهار ۱۴۰۲؛ ۳۱(۲): ۱۵۴-۱۴۴.

مقدمه

باروری است [۴، ۵]. بیماران مبتلا به دیسمنوره اغلب از محدودیت در روابط خانوادگی و دوستانه، محدودیت در فعالیت‌های اجتماعی، اضطراب، افسردگی، استرس و غیبت از کلاس و کار رنج می‌برند که عواقب بد اقتصادی و اجتماعی برای آن‌ها دارد [۶، ۷]. با توجه به اهمیت این مشکل حل‌نشده و تأثیرات آن بر تمامی ابعاد زندگی زنان، مطالعات بسیاری روی علت این مشکل به‌منظور یافتن راه‌حل انجام شده است. بر اساس این بررسی‌ها، عوامل متعدد اما با نتایج ناهماهنگ مانند سن [۸، ۹]، کیفیت خواب [۱۰]، وزن

دیسمنوره احساس گرفتگی و درد در قسمت تحتانی شکم در طول دوره قاعدگی است که اغلب با علائمی مانند کمردرد، تهوع، استفراغ، تعریق، سرگیجه، سردرد، اسهال و خستگی همراه است [۱]. دیسمنوره بسته به پاتوفیزیولوژی، به دو دسته دیسمنوره اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود [۲]. دیسمنوره اولیه بدون هیچ‌گونه پاتوفیزیولوژی آشکار لگنی رخ می‌دهد، اما دیسمنوره ثانویه ناشی از پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای لگن مانند اندومتریوز، فیبروم و غیره است [۳]. دیسمنوره با شیوع ۱۶ تا ۸۱ درصدی، یکی از مشکلات شایع زنان در سنین

کارآزمایی‌های تصادفی‌شده با گروه کنترل) بدون محدودیتی در زمان یا زبان انتشار، در صورتی واجد شرایط ورود بودند که تأثیر دریافت مکمل ویتامین دی (بدون محدودیت از نظر دُز تجویزی) را بر شدت دیسمنوره ارزیابی کرده بودند. محدودیتی در جمعیت مطالعه از نظر سن و تعداد بارداری در نظر گرفته نشد، اما ارزیابی شدت درد قاعدگی باید با مقیاس‌های معتبر و قابل اعتماد ارزیابی می‌شد.

منابع اطلاعاتی و استراتژی جست‌وجوی اطلاعات

مرور متون سیستماتیک در پایگاه‌های اطلاعاتی دانشگاهی شامل اسکوپوس (Scopus)، پایمد (PubMed Central)، آی‌اس‌آی (ISI Web of Science) و سیستم‌های ثبت کارآزمایی‌های بالینی شامل BMC، WHO، trials.gov و همچنین گوگل اسکالر انجام شد. جست‌وجوی نشریات با استفاده از کلمات کلیدی بر اساس سرفصل‌های موضوع پزشکی (Medical Subjects Headings: MESH) انجام شد. دوره جست‌وجو از ابتدای تأسیس پایگاه‌های فوق تا جولای ۲۰۲۲ بود. علاوه بر این، فهرست‌های مرجع مقالات مروری قبلی و مطالعات واردشده به مطالعه حاضر نیز به صورت دستی بررسی شدند تا امکان بازایی تمام مقالات مرتبط افزایش یابد. نحوه جست‌وجو بر اساس ویژگی‌های خاص جست‌وجوی پیشرفته برای هر پایگاه داده تنظیم شد. در مطالعه حاضر، عناصر کلیدی مداخله (ویتامین دی) و پیامد (تجربه دیسمنوره) انتخاب شدند. عملگرهای AND/OR برای تنظیم سینتکس جست‌وجو استفاده شد.

انتخاب مطالعه

عناوین و چکیده‌های مطالعات بازایی‌شده پس از حذف موارد تکراری بررسی شدند. سپس متن کامل مقالات برگزیده از نظر معیارهای واجد شرایط بودن بررسی شد.

استخراج داده

با استفاده از یک فرم از پیش تعریف‌شده، اطلاعات مربوط به نام نویسنده اول، سال انتشار، کشور محل تحصیل، حجم نمونه به تفکیک گروه‌های مداخله و کنترل، متوسط سن، میانگین سن قاعدگی، طراحی مطالعه، اندازه‌گیری شدت درد قاعدگی، سابقه خانوادگی، سابقه بارداری، دُزهای ویتامین دی از مطالعات مدنظر استخراج شد.

ارزیابی کیفیت مطالعات

در مطالعه حاضر، ابزار ارزیابی خطر سوگرایی کارکین (Cochrane Risk of Bias assessment toolkit) برای ارزیابی کیفیت متدولوژیک مطالعات منتخب استفاده شد. تولید توالی تصادفی، پنهان‌سازی تخصیص، کورسازی شرکت‌کنندگان و کارکنان، کورسازی ارزیاب پیامدها، داده‌های نتیجه ناقص و گزارش

[۹-۱۱]، وضعیت اجتماعی و اقتصادی [۸، ۹]، سیگار کشیدن [۹]، سابقه خانوادگی دیسمنوره [۸، ۱۱]، مصرف الکل [۹]، تغذیه [۱۲]، استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی [۹]، تعداد بارداری [۹] و سلامت روان [۶، ۱۰] با شدت دیسمنوره مرتبط هستند. مطالعات زیادی به بررسی اثربخشی روش‌های مختلف از جمله مکمل‌های تغذیه‌ای برای تسکین درد دیسمنوره پرداخته‌اند [۱۶-۱۳]. ویتامین دی یکی از مکمل‌های غذایی است که به‌منظور تخفیف دیسمنوره در برخی مطالعات استفاده شده است [۱۹-۱۷].

ویتامین دی یکی از مواد مغذی است که به دلیل سنتز آن در رحم و آندومتر انسان، نقش حیاتی در تولید مثل زنان دارد. به نظر می‌رسد این بخش‌های بدن هدف این ویتامین هستند [۲۰]. در زمینه کاهش درد، مطالعات متعددی بر مکانیسم‌های تأثیر ویتامین دی بر کاهش درد متمرکز شده‌اند [۲۴-۲۱]، اما اثربخشی ویتامین دی در پیشگیری یا درمان دیسمنوره نامشخص و نتایج مطالعات در این زمینه متناقض است [۲۵]. بنابراین، مرور سیستماتیک و متاآنالیز حاضر با هدف گردآوری شواهد موجود در زمینه تأثیر مصرف مکمل ویتامین دی بر شدت دیسمنوره انجام شد.

روش کار

طرح مطالعه و ثبت پروتکل

مطالعه حاضر یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز است که نتایج حاصل، بر اساس بیانیه موارد ترجیحی گزارش‌دهی برای مرورهای سیستماتیک و متاآنالیز (PRISMA) گزارش شده است. پروتکل مطالعه در وبسایت پراسپرو (PROSPERO) با کد مرجع CRD42020179763 ثبت شده است [۲۶].

پیامدهای مطالعه

پیامد اولیه در این مطالعه، شدت درد قاعدگی یا دیسمنوره بود. تجربه دیسمنوره را می‌توان به‌عنوان یک سؤال دوگانه بله و خیر یا سایر مقیاس‌های معتبر و قابل اعتماد مانند مقیاس آنالوگ دیداری (Visual Analog Scale: VAS) ارزیابی کرد که یک ابزار اندازه‌گیری تک‌بعدی روا و پایا برای بررسی شدت درد به‌طور عام و شدت دیسمنوره به صورت خاص است [۲۷]. مقیاس آنالوگ دیداری به صورت یک خط ۱۰ سانتی‌متری نشان داده می‌شود که نمره صفر به معنای بدون درد و نمره ۱۰ به معنای شدیدترین درد است. پیامدهای ثانویه در این مطالعه شامل ارزیابی ناهمگنی و منابع بالقوه ناهمگنی، ارزیابی متغیرهای مؤثر بر برآورد تجمعی میزان تأثیر مصرف مکمل ویتامین دی بر شدت دیسمنوره بر اساس تحلیل زیرگروه‌ها و ارزیابی سوگرایی انتشار بودند.

معیارهای ورود و خروج مطالعات

مطالعات کارآزمایی بالینی با هر طرحی (تک‌گروه قبل و بعد،

انتخابی، مواردی بودند که ارزیابی شدند و خطر سوگرایی به صورت زیاد، کم و نامشخص ارزیابی شد.

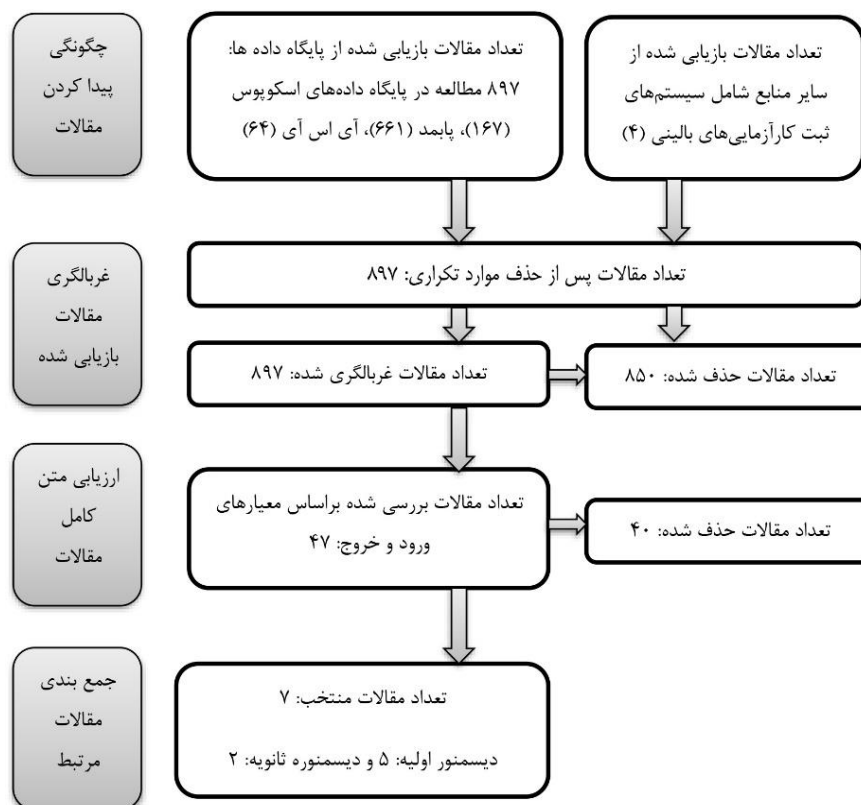
متارگریسیون استفاده شد.

نتایج

در جست‌وجوی اولیه، ۸۹۷ مطالعه در ۴ پایگاه داده شامل اسکوپوس (۱۶۷ مطالعه)، پایمد (۶۶۱ مطالعه)، آی‌اس‌آی (۶۴ مطالعه) و سیستم‌های ثبت کارآزمایی‌های بالینی (۴ مطالعه) بازبینی شدند. غربالگری بر اساس عنوان و چکیده، ۸۵۰ مقاله را حذف کرد. متن کامل ۴۷ مقاله باقی‌مانده بررسی شد. در این فرایند، ۷ مقاله بر اساس معیارهای واجد شرایط انتخاب شدند. ۵ مطالعه اثر مکمل ویتامین دی را بر دیسمنوره اولیه و دو مطالعه این اثر را بر دیسمنوره ثانویه بررسی کردند. شکل ۱ فرایند جست‌وجو را بر اساس فلوجارت PRISMA و جدول ۱ خلاصه ویژگی‌های مطالعات منتخب را نشان می‌دهد. خطر سوگیری متدولوژیک در مطالعات منتخب متغیر بود. در ۲۹ درصد (۲ از ۷) از مطالعات، خطر سوگیری کم و در بقیه، خطر سوگیری زیاد ارزیابی شد. مشکلات متدولوژیک اصلی شامل سوگیری انتخاب احتمالی به دلیل تولید توالی تصادفی نامناسب و عدم پنهان‌سازی تخصیص بود. همچنین برخی از مطالعات فاقد کورسازی ارزیابی‌کننده پایمد بودند که ممکن است منجر به سوگیری عملکرد شود. جزئیات ارزیابی متدولوژیک مطالعات منتخب در جدول ۲ ارائه شده است.

تحلیل داده‌ها

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار استیتا، نسخه ۱۴ و مدل اثر تصادفی [۲۸] تحلیل شدند. پیامد اولیه در این مطالعه، شدت درد قاعدگی یا دیسمنوره بود که با استفاده از مقیاس بینایی آنالوگ ارزیابی شده بود. اندازه اثر منتخب برای این مطالعه، تفاوت میانگین استاندارد شده (Standardized Mean Difference: SMD) همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بود. نحوه تفسیر اندازه اثر SMD به این صورت است که مقادیر بین ۰/۲ تا ۰/۵ به‌عنوان اندازه اثر کوچک، مقادیر ۰/۵ تا ۰/۸ به‌عنوان اندازه اثر متوسط و مقادیر بیشتر از ۰/۸ به‌عنوان اندازه اثر بزرگ در نظر گرفته می‌شوند [۲۹]. ناهمگنی آماری بین مطالعات با استفاده از شاخص I^2 برآورد شد و به صورت ناهمگنی خفیف (مقایر کمتر از ۲۵ درصد)، ناهمگنی متوسط (مقادیر بین ۲۵ تا ۵۰ درصد) و ناهمگنی شدید (مقادیر بیشتر از ۵۰ درصد) تفسیر می‌شود [۳۰، ۳۱]. احتمال سوگرایی انتشار با استفاده از نمودارهای کیفی و آزمون ایگر (Egger) ارزیابی شد [۳۲]. در صورت محتمل بودن سوگرایی انتشار، تصحیح نتایج با روش Fill and Trim انجام شد [۳۳]. برای ارزیابی اثر مطالعات کوچک از روش جک‌نایف (Jackknife) استفاده شد [۳۴]. برای یافتن منابع ناهمگنی و با توجه به تعداد کم مطالعات از روش



شکل ۱. نمودار پریسما نشان‌دهنده فرایند جست‌وجو و انتخاب مطالعات

جدول ۱. خلاصه ویژگی‌های مطالعات منتخب

نویسنده و سال	کشور	نوع دیسمنوره	طرح مطالعه	ابزار ارزیابی شدت دیسمنوره	حجم نمونه کل	میانگین سنی (سال)	میانگین سن منارک (سال)	پروتکل تجویز	گروه کنترل	عوارض جانبی
معینی، ۲۰۱۶	ایران	اولیه	کارآزمایی بالینی دوسوکور	مقیاس دیداری درد	۶۰	۲۵/۹۱	۱۲/۷۲	۵۰۰۰ واحد به صورت هفتگی برای ۸ هفته	کپسول‌های دارونمای مشابه	گزارش نشده
زنگنه، ۲۰۱۴	ایران	اولیه	کارآزمایی بالینی دو سو کور	مقیاس دیداری درد	۵۴	۲۲/۵۷	گزارش نشده	۳۰۰,۰۰۰ واحد به صورت تک‌دُز ماهانه برای ۳ ماه	کپسول‌های دارو نمای مشابه	گزارش نشده
لاسکو، ۲۰۱۲	ایتالیا	اولیه	کارآزمایی بالینی دوسوکور	مقیاس دیداری درد	۴۰	۲۷	گزارش نشده	۳۰۰,۰۰۰ واحد ماهانه برای دو ماه با تجویز ۵ روز قبل از شروع قاعدگی	کپسول‌های دارونمای مشابه	گزارش نشده
پاک‌نیت، ۲۰۱۶	ایران	اولیه	کارآزمایی بالینی یک‌سو کور	مقیاس دیداری درد	۱۰۰	۲۲/۷	۱۲/۸۷	۱۰۰۰ واحد ویتامین دی همراه با ۵۰۰ میلی‌گرم مفنمیک اسید	کپسول پلاسبو	تهوع، استفراغ، آلرژی، سردرد و سوزش سر دل بدون تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها
راهنمایی، ۲۰۲۱	ایران	اولیه	کارآزمایی بالینی دوسوکور	مقیاس دیداری درد	۱۱۴	۲۲/۷	۱۴	۵۰,۰۰۰ واحد به صورت هفتگی برای ۸ هفته	کپسول‌های دارونمای مشابه	عارضه مشاهده نشد
Nodler، ۲۰۲۰	آمریکا	ثانویه	کارآزمایی بالینی دوسوکور	مقیاس دیداری درد	۶۹	۲۰	گزارش نشده	۲۰۰۰ واحد روزانه برای ۶ ماه	کپسول زلاتین	عارضه مشاهده نشد
الماسی نوکیانی، ۲۰۱۶	ایران	ثانویه	کارآزمایی بالینی دوسوکور	مقیاس دیداری درد	۳۸	۲۹/۹	گزارش نشده	۵۰,۰۰۰ واحد به صورت هفتگی برای ۱۲ هفته	کپسول‌های دارونمای مشابه	گزارش نشده

ماه ۵۰۰۰، ۲۰۰,۰۰۰ و ۳۰۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی متغیر بود. ۴ مطالعه کپسول‌های ویتامین دی را با دارونماهای غیرفعال شیمیایی مقایسه کردند، در حالی که در یک مطالعه از ویتامین دی+مفنمیک اسید در مقابل دارونما+مفنمیک اسید استفاده شده بود. در ۴ مطالعه [۱۷، ۱۸، ۳۵، ۳۶]، مشارکت کنندگان با سطح سرمی کم ویتامین دی انتخاب شده بود.

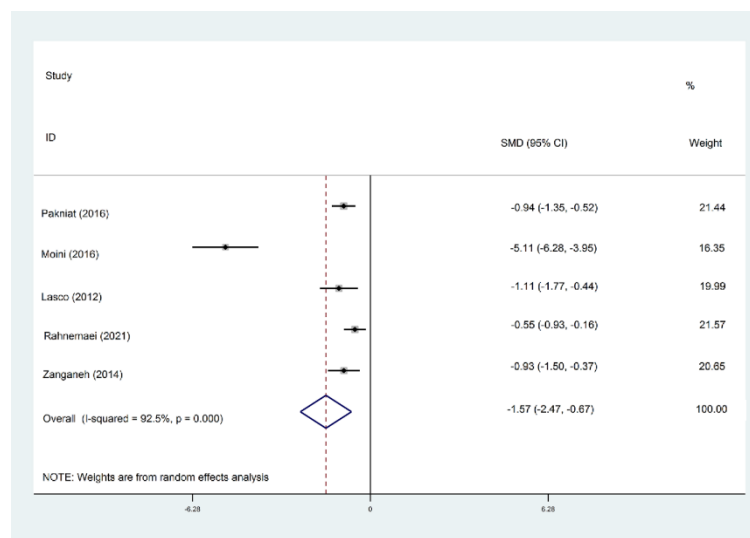
خلاصه شواهد حاصل از مطالعات مرتبط با دیسمنوره اولیه در این مطالعات، ۳۶۸ نفر [۱۷، ۱۸، ۳۷-۳۵] (۱۸۵ نفر مداخله و ۱۸۳ نفر کنترل) شرکت کردند. ۴ مطالعه از ایران و یک مطالعه از ایتالیا بود. یک مطالعه یک‌سو کور و بقیه مطالعات، کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده دوسوکور بودند. مدت درمان بین ۴، ۸ و ۱۲ هفته متغیر بود. کل دُز تجویز شده برای یک

برآورد اندازه اثر جمعی از اختلاف میانگین استاندارد شده شدت دیسمنوره اولیه برای گروه مداخله با مکمل ویتامین دی در مقایسه با گروه کنترل ۱/۵۷- با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر ۰/۶۷- تا ۲/۴۷-، شاخص هتروژنیته برابر ۹۲/۵ درصد و شاخص تاو دو برابر با ۰/۹۵ و سطح معنی‌داری ۰/۰۰۱ بود. اندازه اثر جمعی نشان‌دهنده تأثیر قابل توجه مکمل ویتامین دی بر کاهش شدت دیسمنوره اولیه بود، اما با توجه به گسترده بودن فاصله اطمینان، نتایج غیرقطعی است. نمودار انباشت در شکل ۲، اثر مصرف مکمل ویتامین دی را بر شدت دیسمنوره اولیه نشان می‌دهد. تحلیل

برآورد اندازه اثر جمعی از اختلاف میانگین استاندارد شده شدت دیسمنوره اولیه برای گروه مداخله با مکمل ویتامین دی در مقایسه با گروه کنترل ۱/۵۷- با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر ۰/۶۷- تا ۲/۴۷-، شاخص هتروژنیته برابر ۹۲/۵ درصد و شاخص تاو دو برابر با ۰/۹۵ و سطح معنی‌داری ۰/۰۰۱ بود. اندازه اثر جمعی نشان‌دهنده تأثیر قابل توجه مکمل ویتامین دی بر کاهش شدت دیسمنوره اولیه بود، اما با توجه به گسترده بودن فاصله اطمینان، نتایج غیرقطعی است. نمودار انباشت در شکل ۲، اثر مصرف مکمل ویتامین دی را بر شدت دیسمنوره اولیه نشان می‌دهد. تحلیل

جدول ۲. جزئیات وضعیت ارزیابی متدولوژیک مطالعات منتخب

نویسنده و سال	سوگرایی ریزش نمونه‌ها	سوگرایی شناسایی، کورسازی ارزیاب پیامدها	سوگرایی عملکرد، کورسازی مشارکت‌کنندگان و اجراکنندگان مداخله	سوگرایی گزارش نتایج انتخابی	سوگرایی انتخاب، تولید توالی تخصیص	سوگرایی پنهان‌سازی توالی تخصیص
Nodler ۲۰۲۰	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر زیاد
معینی، ۲۰۱۶	خطر کم	خطر زیاد	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر زیاد
زنگنه، ۲۰۱۴	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر زیاد	خطر زیاد
لاسکو، ۲۰۱۶	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر زیاد	خطر زیاد
الماسی نوکیانی، ۲۰۱۶	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر زیاد	خطر زیاد
پاک‌نیت، ۲۰۱۶	خطر کم	خطر زیاد	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر زیاد
راهنمایی، ۲۰۲۱	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر کم	خطر کم



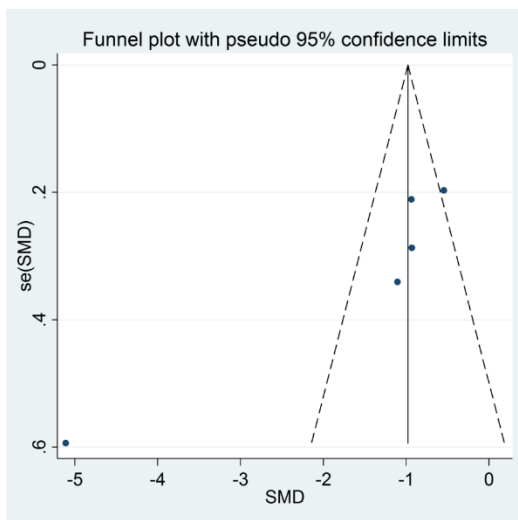
شکل ۲. نمودار انباشت نشان‌دهنده تفاوت میانگین استاندارد شده تأثیر تجویز مکمل ویتامین دی در مقابل کنترل برای شدت دیسمنوره اولیه

کنترل) شرکت کردند که یکی در ایران و یکی در آمریکا انجام شده بود. هر دو کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده دوسوکور

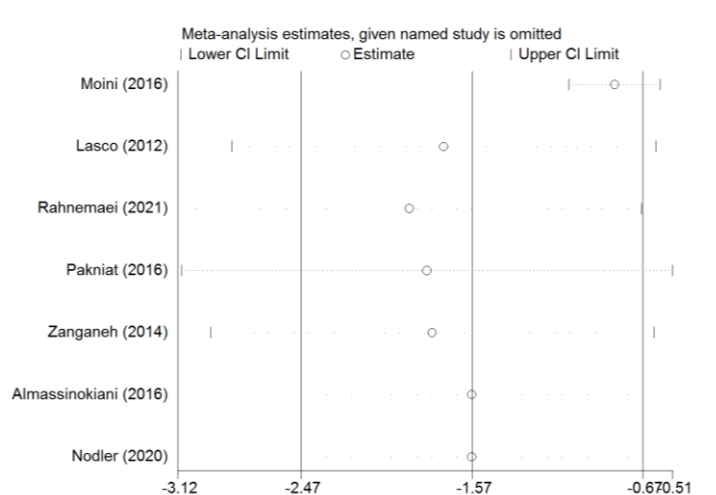
خلاصه شواهد حاصل از مطالعات مرتبط با دیسمنوره ثانویه در این مطالعات [۱۹، ۳۸]، ۱۰۷ نفر (۴۶ نفر مداخله و ۶۱ نفر

مطالعه کپسول‌های ویتامین دی را با دارونماهای غیرفعال شیمیایی مقایسه کرده بودند. برآورد اندازه اثر تجمعی از اختلاف میانگین

بودند. مدت درمان ۱۲ و ۲۴ هفته متغیر بود. کل دُز تجویز شده برای یک ماه ۶۰,۰۰۰ و ۲۰۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی بود. هر دو



شکل ۳. نمودار کیفی ارزیابی سوگیری انتشار در مطالعات تجویز مکمل ویتامین دی در مقابل کنترل برای دیسمنوره اولیه



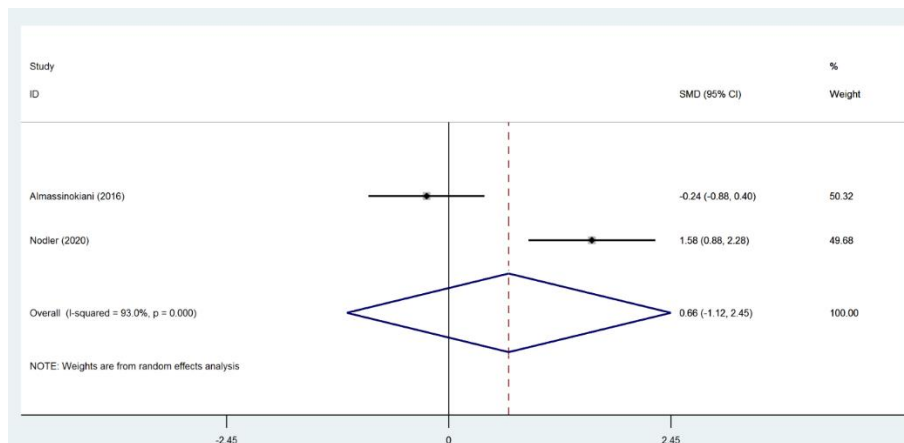
شکل ۴. نتیجه تحلیل حساسیت برای ارزیابی اثر مطالعه کوچک در اندازه اثر تجمعی تأثیر تجویز مکمل ویتامین دی در مقابل کنترل بر شدت دیسمنوره اولیه

جدول ۳.

متغیرها	تعداد مطالعات	ضریب بتا	انحراف معیار	سطح معنی‌داری	درصد هتروژنیته باقی‌مانده	درصد تبیین واریانس	واریانس بین مطالعات
کورسازی	۵	۰/۹۴	۲/۳۳	۰/۷۲	۹۴/۳۸	-۳۱/۶۵	۴/۱۶
نوع گروه کنترل	۵	۰/۹۴	۲/۳۳	۰/۷۲	۹۴/۳۸	-۳۱/۶۵	۴/۱۶
میانگین سنی	۵	-۰/۴۷	۰/۴۰	۰/۳۱	۹۲/۳۸	۱۱/۵۱	۲/۷۹
میانگین سن منارک	۳	۲/۳۲	۲/۷۳	۰/۵۵	۹۷/۸۵	-۱۹/۱۰	۷/۲۱
دُز ویتامین دی	۵	۰/۶۸	۰/۷۰	۰/۴۰	۹۴/۳۹	-۴/۳۳	۳/۲۹
طول مدت درمان	۵	-۰/۰۰۰۲	۰/۳۸	۱	۹۴/۳۹	-۳۹/۰۴	۴/۳۹
مجموع دُز ویتامین دی در یک ماه	۵	۱/۰۱	۱/۱۴	۰/۴۴	۹۴/۳۹	-۹/۳۸	۳/۴۵
کشور	۵	۰/۳۵	۱/۱۹	۰/۷۸	۹۴/۳۷	-۳۴/۳۵	۴/۲۴
سطح سرمی ویتامین دی قبل از مداخله	۵	-۰/۹۴	۲/۳۳	۰/۷۲	۹۴/۳۸	-۳۱/۶۵	۴/۱۶

ثانویه در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود. نمودار انباشت در شکل ۵ اثر مکمل ویتامین دی را بر شدت دیسمنوره ثانویه نشان می‌دهد. به دلیل تعداد بسیار کم مطالعات در این زیرگروه، تجزیه و تحلیل بیشتر انجام نشد.

استاندارد شده شدت دیسمنوره ثانویه برای گروه مداخله با مکمل ویتامین دی در مقایسه با گروه کنترل ۰/۶۶ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر ۱/۱۲- تا ۲/۴۵، شاخص هتروژنیته برابر با ۹۳ درصد و شاخص تاو دو برابر ۱/۵۴ و سطح معنی‌داری ۰/۴۷ بود. بنابراین برآورد تجمعی اندازه اثر، شدت درد مربوط به دیسمنوره



شکل ۵. نمودار انباشت نشان‌دهنده تفاوت میانگین استاندارد شده تجویز مکمل ویتامین دی در مقایسه با گروه کنترل برای شدت دیسمنوره ثانویه

پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها و پروستاگلاندین‌ها در زمان قاعدگی از طریق مسیر سیکلواکسیژناز شروع می‌شود [۲۲]. سطح بالای پروستاگلاندین‌ها باعث افزایش انقباض میومتر و به صورت متعاقب، ایجاد هیپوکسی و ایسکمی عضله رحم می‌شود که نتیجه ایسکمی میومتر، درک درد به صورت دیسمنوره است [۲۳]. بنابراین، ویتامین دی با تداخل در این مکانیسم [۲۰، ۲۱]، شدت درد را کاهش می‌دهد.

همچنین ویتامین دی ممکن است اثرات ضدالتهابی مانند کاهش سطح اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور داشته باشد [۲۱]، [۲۴]. در ۴ مورد از مطالعات منتخب در این مرور سیستماتیک، سطح سرمی ویتامین دی قبل از مداخله ارزیابی شده بود و همه شرکت‌کنندگان کمبود ویتامین دی (سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی کمتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) داشتند [۱۷، ۱۸، ۲۵، ۲۶]. با اینکه بیشتر مطالعات این گروه روی زنان دارای کمبود ویتامین دی انجام شده بود، در تحلیل متارگرسیون این متغیر، تأثیر معنی‌داری در اندازه اثر برآورد شده نداشت.

برخلاف تأثیر مثبت و معنی‌دار ویتامین دی در کاهش شدت دیسمنوره اولیه، نتایج این مطالعه حاکی از افزایش شدت درد در زنان دچار دیسمنوره ثانویه‌ای بود که ویتامین دی دریافت کرده بودند. در واقع، تنها ۲ مطالعه در این زمینه یافت شد که هر دو روی زنان مبتلا به آندومتریوز انجام شده بودند [۱۹، ۳۸]. در هر دو مطالعه، شرکت‌کنندگان از میان زنانی انتخاب شده بودند که به واسطه جراحی یا لاپاراسکوپی، تحت تشخیص و درمان آندومتریوز قرار گرفته بودند. در هر دو مطالعه، شدت درد پس از گذشت مدت زمان مداخله یافته بود. در مطالعه آلماسی نوکیانی و همکاران،

عوارض جانبی

عوارض جانبی در ۴ مطالعه گزارش نشده بود [۱۷، ۱۸، ۳۵]. در ۲ مطالعه عارضه‌ای مشاهده نشده بود [۱۹، ۳۵]. تنها در یک مطالعه، عوارض جانبی شامل حالت تهوع، استفراغ، آلرژی، سردرد و سوزش سر دل در گروه‌های مطالعه مشاهده شد که توزیع عوارض جانبی تفاوت معنی‌داری بین گروه مداخله و کنترل نداشت [۳۷].

بحث

دیسمنوره یکی از شایع‌ترین بیماری‌های زنان در سنین باروری است که با وجود شیوع زیاد، اغلب تشخیص داده نمی‌شود، به طور کافی درمان نمی‌شود یا ممکن است به‌عنوان علائم طبیعی قاعدگی توسط بیماران در نظر گرفته شود [۲۳]. با توجه به نتایج مطالعه حاضر که با رویکرد مرور سیستماتیک و متاآنالیز به گردآوری شواهد موجود پرداخت، مصرف مکمل ویتامین دی با وجود تفاوت در دز و طول مدت تجویز، به‌طور معنی‌داری دیسمنوره اولیه را کاهش می‌دهد، اما تأثیر معنی‌داری بر دیسمنوره ثانویه مشاهده نشد. از آنجاکه آنزیم ۱-هیدروکسیلاز و سنتز ۱/۲۵ دی‌هیدروکسی کوله کلسیفرول به‌طور گسترده در بافت آندومتر وجود دارد، به نظر می‌رسد آندومتر یک منطقه هدف برای ویتامین دی باشد [۲۰]. در آندومتر، ویتامین دی بیان آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ را سرکوب می‌کند و در نتیجه، تولید پروستاگلاندین را کاهش می‌دهد. پروستاگلاندین غیرفعال با تنظیم بالای ۱۵ هیدروکسی پروستاگلاندین دهیدروژناز، بیان‌گیرنده پروستاگلاندین را تنظیم می‌کند [۲۱]. دیسمنوره با ترشح پروستاگلوئیدهایی مانند

بود که در تفسیر یافته‌ها باید به آن‌ها توجه شود. با توجه به اینکه در زنان مبتلا به دیسمنوره ثانویه، علت اصلی درد قبل از مداخله درمان شده بود و همچنین سطح سرمی ویتامین دی در ابتدای مطالعات بررسی نشده بود، به مطالعات بیشتر با طراحی متدولوژیک قوی‌تر در این زمینه نیاز است.

نتیجه‌گیری

این بررسی سیستماتیک و متاآنالیز نشان داد مصرف مکمل ویتامین دی (صرف نظر از دُز یا مدت تجویز) با کاهش دیسمنوره اولیه و نه ثانویه همراه است. با توجه به تعداد کم مطالعات و خطر سوگیری متدولوژیک در مطالعات منتخب و با توجه به گسترده بودن فاصله اطمینان و نتایج غیرقطعی، طراحی مطالعات متدولوژیک قوی‌تر با حجم نمونه بیشتر نیاز است.

تشکر و قدردانی

مصدق ندارد.

تضاد منافع

بین نویسندگان هیچ تعارضی در منافع وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بررسی و با دریافت کد اخلاق (IR.QUMS.REC.1399.257) تأیید شد. پروتکل مطالعه در وبسایت پراسپرو با کد مرجع CRD42020179763 ثبت شده است.

سهم نویسندگان

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی قزوین با مشارکت نویسندگان در تمام مراحل پژوهش است.

حمایت مالی

معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین حامی مالی این پژوهش است.

این کاهش در هر دو گروه مداخله و کنترل معنادار بود، اما بین دو گروه تفاوت معناداری یافت نشد [۲۸]. در مطالعه Nodler و همکاران، کاهش شدت درد تنها در گروه ویتامین دی معنادار بود، اما تفاوت بین گروه‌ها نیز در این مطالعه معنادار نبود [۱۹].

با توجه به انجام لاپاراسکوپی و جراحی تشخیصی و درمانی در ابتدای هر دو مطالعه و برداشتن بافت‌های اندومتر خارج رحمی، کاهش درد در هر دو گروه قابل انتظار است. ویتامین دی با اتصال به پروتئین متصل‌شونده به ویتامین دی، سبب فیبروز و آپوپتوز در استرومای بافت‌های مبتلا به آندومتریوز می‌شود [۳۹، ۴۰]. با توجه به درمان در ابتدای مطالعه، در واقع بافتی که قرار بود ویتامین دی روی آن تاثیر داشته باشد، برداشته شد و در نتیجه تأثیر مداخله ویتامین دی را تحت شعاع قرار داد. در مطالعه آلماسی نوکیانی و همکاران، سطح ویتامین دی پیش از مداخله بررسی نشده بود. با توجه به نظر پژوهشگران این مطالعه، ممکن است دُز تجویز شده و مدت‌زمان مداخله تنها برای درمان کمبود ویتامین دی کافی بوده باشد و نه کاهش درد. از سوی دیگر، مصرف داروهای ضد درد دیگر که ممکن است شرکت‌کنندگان استفاده کرده باشند نیز بررسی نشده بود [۳۸].

نقاط قوت و ضعف مطالعه

مطالعه حاضر با استفاده از رویکرد مرور سیستماتیک تلاش کرد دیتابیس‌های آکادمیک اصلی و متون شامل سیستم‌های ثبت کارآزمایی‌های بالینی را به صورت کامل برای بازیابی مطالعات مرتبط جست‌وجو کند. استفاده از رویکرد تحلیل کمی با متاآنالیز نقطه قوت دیگری برای این مطالعه است. تعداد کم مطالعات بازیابی شده، تفاوت در دُز و مدت‌زمان تجویز ویتامین دی، مشخص نبودن وضعیت سطح سرمی ویتامین دی مشارکت‌کنندگان قبل از مداخله در برخی از مطالعات، نداشتن اطلاعات درباره سایر متغیرهای مخدوش‌کننده در مطالعات منتخب مانند عادات تغذیه‌ای، وضعیت مصرف سیگار و الکل، فعالیت فیزیکی و وضعیت سلامت روان مشارکت‌کنندگان از جمله محدودیت‌های این مطالعه

REFERENCES

- Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA, Lobo RA. Comprehensive gynecology. Elsevier Health Sciences; 2021.
- Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ*. 2006;**332**(7550):1134-8. PMID: 16690671. DOI: 10.1136/bmj.332.7550.1134
- Harada T. Dysmenorrhea and endometriosis in young women. *Yonago acta med*. 2013;**56**(4):81. PMID: 24574576
- Lathe P, Lathe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC public health*. 2006;**6**(1):1-7. PMID: 16824213. DOI: 10.1186/1471-2458-6-177
- Soltani F, Artimani T. Evaluation the relationship between menarche age & menstrual disorders. *Avicenna J Nurs Midwifery Care*. 2009;**17**(12):46-56.
- Bajalan Z, Moafi F, MoradiBaglooei M, Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019;**40**(3):185-94. PMID: 29745745. DOI: 10.1080/0167482X.2018.1470619
- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015;**21**(6):762-78. PMID: 26346058. DOI: 10.1093/humupd/dmv039
- Hu Z, Tang L, Chen L, Kaminga AC, Xu H. Prevalence and risk factors associated with primary dysmenorrhea among Chinese female university students: a cross-sectional study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;**33**(1):15-22. PMID: 31539615. DOI: 10.1016/j.jpaa.2019.09.004
- Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*. 2013;**36**(1):104-13. PMID: 24284871. DOI: 10.1093/epirev/mxt009
- Wang L, Yan Y, Qiu H, Xu D, Zhu J, Liu J, et al. Prevalence and risk factors of primary dysmenorrhea in students: a meta-analysis. *Value Health*. 2022;**25**(10):1678-84. PMID: 35523614. DOI: 10.1016/j.jval.2022.03.023
- Hajnasiri H, Bahrami N, Allen KA, Alimoradi Z.

- Association of body mass index and dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Womens Health Rev.* 2022;**18**(3):13-24. DOI: [10.2174/1573404817666210714113537](https://doi.org/10.2174/1573404817666210714113537)
12. Bajalan Z, Alimoradi Z, Moafi F. Nutrition as a potential factor of primary dysmenorrhea: a systematic review of observational studies. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;**84**(3):209-24. PMID: [30630172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630172/). DOI: [10.1159/000495408](https://doi.org/10.1159/000495408)
 13. Yu A. Complementary and alternative treatments for primary dysmenorrhea in adolescents. *Nurse Pract.* 2014;**39**(11):1-12. PMID: [25325520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25325520/). DOI: [10.1097/01.NPR.0000454984.19413.28](https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000454984.19413.28)
 14. Guo Y, Liu FY, Shen Y, Xu JY, Xie LZ, Li SY, et al. Complementary and alternative medicine for dysmenorrhea caused by endometriosis: a review of utilization and mechanism. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;**2021**. PMID: [34306150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34306150/). DOI: [10.1155/2021/6663602](https://doi.org/10.1155/2021/6663602)
 15. Samba Conney C, Akwo Kretchy I, Asiedu-Danso M, Allotey-Babington GL. Complementary and alternative medicine use for primary dysmenorrhea among senior high school students in the western region of Ghana. *Obstet Gynecol Int.* 2019;**2019**:8059471. PMID: [31885598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31885598/). DOI: [10.1155/2019/8059471](https://doi.org/10.1155/2019/8059471)
 16. Abubakar U, Zulkarnain Al, Samri F, Hisham SR, Alias A, Ishak M, et al. Use of complementary and alternative therapies for the treatment of dysmenorrhea among undergraduate pharmacy students in Malaysia: a cross sectional study. *BMC Complement Med Ther.* 2020;**20**(1):1-8. PMID: [32948163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32948163/). DOI: [10.1186/s12906-020-03082-4](https://doi.org/10.1186/s12906-020-03082-4)
 17. Lasco A, Catalano A, Benvenga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med.* 2012;**172**(4):366-7. PMID: [22371927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371927/). DOI: [10.1001/archinternmed.2011.715](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.715)
 18. Moini A, Ebrahimi T, Shirzad N, Hosseini R, Radfar M, Bandarian F, et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2016;**32**(6):502-5. PMID: [27147120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147120/). DOI: [10.3109/09513590.2015.1136617](https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1136617)
 19. Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, et al. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2020;**112**(1):229-36. PMID: [32453393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32453393/). DOI: [10.1093/ajcn/nqaa096](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa096)
 20. Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol.* 2006;**36**(3):415-24. PMID: [16720713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720713/). DOI: [10.1677/jme.1.01946](https://doi.org/10.1677/jme.1.01946)
 21. Bertone-Johnson ER, Manson JE. Vitamin d for menstrual and pain-related disorders in women: comment on "improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin d". *Arch Intern Med.* 2012;**172**(4):367-9. PMID: [22371928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371928/). DOI: [10.1001/archinte.172.4.367](https://doi.org/10.1001/archinte.172.4.367)
 22. Gutman G, Nunez AT, Fisher M. Dysmenorrhea in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;**52**(5):101186. PMID: [35523674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35523674/). DOI: [10.1016/j.cppeds.2022.101186](https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101186)
 23. Kho KA, Shields JK. Diagnosis and management of primary dysmenorrhea. *JAMA.* 2020;**323**(3):268-9. PMID: [31855238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855238/). DOI: [10.1001/jama.2019.16921](https://doi.org/10.1001/jama.2019.16921)
 24. Nonn L, Peng L, Feldman D, Peehl DM. Inhibition of p38 by vitamin D reduces Interleukin-6 production in normal prostate cells via Mitogen-activated protein Kinase Phosphatase 5: implications for prostate cancer prevention by vitamin D. *Cancer Res.* 2006;**66**(8):4516-24. PMID: [16618780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16618780/). DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-05-3796](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3796)
 25. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaeili H, Tayefi M, Ghasemi F, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2018;**34**(8):659-63. PMID: [29447494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447494/). DOI: [10.1080/09513590.2017.1423466](https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1423466)
 26. Hajnasiri H, Alimoradi Z, Moafi F, Taherpour M. Investigating the effect of vitamin D on Severity of Menstrual Pain: Protocol for a Systematic Review and meta-analysis. National Institute for Health Research; 2020.
 27. Zahedifard T, Firozi M. Assessment of the articles related to primary dysmenorrhea in dimension of menstrual pain assessment tools. *Iran J Obstet Gynecol Infertil.* 2016;**19**(4):17-27. DOI: [10.22038/IJOGI.2016.6900](https://doi.org/10.22038/IJOGI.2016.6900)
 28. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res synth methods.* 2010;**1**(97):11. PMID: [26061376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061376/). DOI: [10.1002/jrsm.12](https://doi.org/10.1002/jrsm.12)
 29. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;**141**(1):2. PMID: [21823805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21823805/). DOI: [10.1037/a0024338](https://doi.org/10.1037/a0024338)
 30. Olashore AA, Akanni OO, Fela-Thomas AL, Khutsafalo K. The psychological impact of COVID-19 on health-care workers in African countries: a systematic review. *Asian J Soc Health Behav.* 2021;**4**(3):85. DOI: [10.4103/shb.shb_32_21](https://doi.org/10.4103/shb.shb_32_21)
 31. Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic review of interventions. The Cochrane Collaboration; 2011.
 32. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics.* 2000;**56**(2):455-63. PMID: [10877304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10877304/). DOI: [10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x](https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x)
 33. Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M. Publication bias in meta-analysis. Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment and adjustments; 2005.
 34. Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Academic press; 2014.
 35. Rahnemaei FA, Gholamrezaei A, Afrakhteh M, Zayeri F, Vafa MR, Rashidi A, et al. Vitamin D supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol Sci.* 2021;**64**(4):353-63. PMID: [34010550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34010550/). DOI: [10.5468/ogs.20316](https://doi.org/10.5468/ogs.20316)
 36. Zangene M, Veisi F, Nankali A, Rezaei M, Ataee M. Evaluation of the effects of oral vitamin-D for Pelvic pain reduction in primary dysmenorrhea. *Iran J Obstet Gynecol Infertil.* 2014;**16**(88):14-20. DOI: [10.22038/IJOGI.2014.2512](https://doi.org/10.22038/IJOGI.2014.2512)
 37. Pakniat H, Chegini V, Ranjesh F, Hosseini MA. Comparison of the effect of vitamin E, vitamin D and ginger on the severity of primary dysmenorrhea: a single-blind clinical trial. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;**62**(6):462-8. PMID: [31777743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777743/). DOI: [10.5468/ogs.2019.62.6.462](https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.6.462)
 38. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Med Sci Monit.* 2016;**22**:4960-6. PMID: [27986972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986972/). DOI: [10.12659/MSM.901838](https://doi.org/10.12659/MSM.901838)
 39. Abbas MA, Taha MO, Disi AM, Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol.* 2013;**715**(1-3):72-5. PMID: [23810684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810684/). DOI: [10.1016/j.ejphar.2013.06.016](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.06.016)
 40. Hwang JH, Wang T, Lee KS, Joo JK, Lee HG. Vitamin D binding protein plays an important role in the progression of endometriosis. *Int J Mol Med.* 2013;**32**(6):1394-400. PMID: [24064663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064663/). DOI: [10.3892/ijmm.2013.1506](https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1506)