

تأثیر غنی سازی آرد با آهن بر شاخص های بیوشیمیایی کم خونی و فقر آهن: فراتحلیل مطالعات مداخله ای

ژیلا صدیقی^{۱*}، سحرناز نجات^۲، راحله رستمی^۱

۱. مرکز تحقیقات سنجش سلامت، پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی، تهران، ایران
۲. دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشریه پایش

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۸/۲۴

سال شانزدهم، شماره ششم، آذر - دی ۱۳۹۶ صص ۶۷۷-۷۱۳
[نشر الکترونیک پیش از انتشار - ۲۷ آبان ۹۶]

چکیده

مقدمه: غنی سازی مواد غذایی یکی از مهم ترین راهبردهای مقابله با کم خونی و فقر آهن در دنیا بوده و استان هایی از ایران نیز تحت پوشش برنامه غنی سازی آرد با آهن و اسید فولیک قرار گرفته اند. در این راستا مطالعه حاضر با هدف فراتحلیل اثر مداخلات غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین، میانگین فریتین، کم خونی (کمبود هموگلوبین)، فقر آهن (کمبود فریتین) و کم خونی فقر آهن (کمبود هموگلوبین و کمبود فریتین) انجام شد.

روش مطالعه: این مطالعه از نوع مرور نظام مند و فراتحلیل بود که در تاریخ ۱۳۹۵ انجام شد. تمامی مقالات مرتبط تا انتهای سال ۲۰۱۳ (برای مقالات انگلیسی) و انتهای سال ۱۳۹۲ (برای مقالات فارسی) بررسی شدند. جزییات روش مرور نظام مند در مقاله دیگری ارائه شده است. کیفیت مقالات با استفاده از معیارهای کوکران تعیین شد. فراتحلیل نتایج و تحلیل زیر گروه ها با استفاده از نرم افزار Comprehensive Meta Analysis انجام شده و اندازه اثر به علت ناهمگونی (هتروژنیته) بالا بین مطالعات، با استفاده از Random effects model گزارش گردید. سوگیری انتشار مطالعات توسط آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و رگرسیون خطی ایگر بررسی شد.

نتایج: در مطالعه حاضر ۴۲ مقاله (شامل ۸۰ بازوی مداخله) وارد مطالعه شدند. غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات قبل و بعد" باعث افزایش میانگین هموگلوبین ($p < 0.001$, 95% CI: $0.468 \sim 0.216$ g/dl, $p < 0.001$)، افزایش میانگین فریتین ($p < 0.001$, 95% CI: $1.782 \sim 6.213$), کاهش شیوع کم خونی ($p = 0.005$, 95% CI: $-0.18 \sim -0.097$), کاهش شیوع فقر آهن ($p = 0.001$, 95% CI: $-0.32 \sim -0.114$)، کاهش شیوع فقر آهن ناشی از کم خونی فقر آهن نداشته است. غنی سازی آرد با آهن در مطالعات "مداخله ای شاهددار" باعث افزایش میانگین هموگلوبین ($p < 0.001$, 95% CI: $0.480 \sim 0.146$ g/dl, $p < 0.001$)، افزایش میانگین فریتین ($p < 0.001$, 95% CI: $1.246 \sim 1.0$)، کاهش شیوع کم خونی ($p = 0.002$, 95% CI: $-0.27 \sim -0.123$), کاهش شیوع فقر آهن و همچنین شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است. نتایج تحلیل زیر گروه ها نشان داد که اثربخشی غنی سازی آرد با آهن در مطالعات قبل و بعد، بیشتر در مقالات با "کیفیت پایین" و در مطالعات مداخله ای شاهددار بیشتر در مقالات با "کیفیت بالا" گزارش شده است. در ضمن ترکیب شیمیایی NaFeEDTA مهم ترین عامل در اثربخشی غنی سازی آرد با آهن بوده است.

نتیجه گیری: غنی سازی آرد با آهن منجر به بهبود میانگین هموگلوبین و بهبود میانگین فریتین و کاهش شیوع کم خونی شده و تا حدی نیز بر کاهش شیوع فقر آهن موثر بوده اما تاثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است. البته مطالعات مداخله ای شاهددار نتایج ارزشمندتری را نسبت به مطالعات قبل و بعد در اختیار گذاشته اند و همچنین نوع ترکیب شیمیایی آهن از عوامل مهم در اثربخشی غنی سازی آرد با آهن است.

کلیدواژه ها: غنی سازی آرد، فراتحلیل، هموگلوبین، فریتین، کم خونی، فقر آهن، کم خونی فقر آهن، ایران

کد اخلاق: IR.ACECR.IBCRC.REC.1394.36

* نویسنده پاسخگو: تهران، خیابان انقلاب، خیابان شهید وحید نظری، پلاک ۲۳

تلفن: ۶۶۴۸۰۸۰۴

sadighi@acecr.ac.ir

مقدمه

کم خونی از بیماری های شایع در دنیا است. شیوع کم خونی در کودکان حدود ۴۳ درصد، در زنان غیرباردار ۲۹ درصد، در زنان باردار ۳۸ درصد و برای کل زنان سنین باروری حدود ۲۹ درصد برآورد شده است. در سال ۲۰۱۱ حدود ۲۷۳ میلیون کودک، ۴۹۶ میلیون زن غیرباردار و ۳۲ میلیون نفر زن باردار در جهان مبتلا به کم خونی بوده اند. بیشترین شیوع کم خونی در مناطق جنوب شرقی آسیا، مدیترانه شرقی و آفریقا بوده است. در کشور ایران نیز شیوع کم خونی طبق گزارش سازمان سلامت جهانی در سال ۲۰۱۱ در کودکان (۶ تا ۵۹ ماه) ۳۲ درصد، در زنان غیرباردار ۲۸ درصد، در زنان باردار ۲۶ درصد و در کل زنان سنین باروری ۲۸ درصد گزارش شده است [۱]. وخیم ترین نتایج کم خونی شامل پیامدهای نامطلوب بارداری، اختلال رشد فیزیکی و شناختی و افزایش خطر ابتلا به بیماری در کودکان و کاهش بهره وری کار در بزرگسالان است. کم خونی علت ۲۰ درصد از کل مرگ مادران باردار است [۲]. حدود ۴۲ درصد از کم خونی های کودکان و ۵۰ درصد از کم خونی های زنان به علت فقر آهن (کمبود فریتین) است [۱]. فقر آهن شایعترین و گسترده ترین اختلال تغذیه ای در جهان است [۲]. کم خونی و فقر آهن از مشکلات تغذیه ای شایع در ایران نیز است. نتایج مطالعه منتشر شده در سال ۱۳۸۱ نشان داد که در کشور ایران، شیوع کم خونی ۳۳٪، شیوع فقر آهن ۵۰٪ و شیوع کم خونی فقر آهن (کمبود هموگلوبین و کمبود فریتین) ۱۶/۶٪ است [۳]. همچنین یک مطالعه مرور نظام مند در ایران نشان داد که شیوع کم خونی در زنان باردار ایرانی ۱۳/۶٪ است [۴]. سازمان سلامت جهانی در سال ۲۰۱۲ شش هدف را برای بهبود سوءتغذیه در جهان تعریف کرده است که یکی از آن ها شامل ۵۰ درصد کاهش کم خونی در زنان سنین باروری تا سال ۲۰۲۵ میلادی است [۵]. دسترسی به ۵۰ درصد کاهش شیوع کم خونی در زنان سنین باروری نیازمند کاهش حدود ۶ درصد شیوع کم خونی در سال است. راهبردهای پیشنهادی برای پیشگیری و کنترل کم خونی شامل غنی سازی مواد غذایی با آهن و اسید فولیک و سایر ریزمغذی ها، ارتقای تنوع غذایی، توزیع مکمل های آهن و کنترل عفونت ها و مالاریا است. غنی سازی مواد غذایی می تواند به صورت غنی سازی همگانی باشد که با اضافه کردن آهن به غذاهای اصلی و پرمصرف مردم (مانند آرد گندم، آرد ذرت، غلات، برنج و ادویه جات) انجام می شود یا می تواند به صورت غنی سازی

هدفمند باشد که به صورت اضافه کردن آهن به غذای جمعیت در معرض خطر کم خونی (مانند بیسکویت های غنی شده برای دانش آموزان، جوانان و زنان) است [۶]. حامل غذایی مناسب باید در دسترس و ارزان بوده و با افزودن مواد مغذی تغییری در خواص آن ایجاد نشود. از آنجائی که مصرف نان در بسیاری از کشورهای مدیترانه شرقی بالا است، غنی سازی آرد با آهن به عنوان یکی از راهبردهای موثر جهت کاهش کم خونی فقر آهن مطرح شده است [۷].

در ایران نیز برنامه "غنی سازی آرد با آهن و اسید فولیک" از سال ۱۳۸۰ در برخی استان ها اجرا شده و آرد این استان ها با پرمیکس حاوی ۳۰ ppm آهن (فرو سولفات) و ۱/۵ ppm اسید فولیک غنی شده است. در این راستا یک مرور نظام مند جهت بررسی اثربخشی مداخلات غنی سازی آرد با آهن در ایران و سایر کشورهای جهان انجام شد [۸] و مطالعه حاضر جهت فراتحلیل نتایج مطالعه مذکور طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش کار

این مطالعه از نوع مرور نظام مند و فراتحلیل بوده که در تاریخ ۱۳۹۵ انجام شده است. مقالات تا انتهای سال ۲۰۱۳ (برای مقالات انگلیسی) و انتهای سال ۱۳۹۲ (برای مقالات فارسی) بررسی شدند. نتایج مرور نظام مند (راهبرد جستجو، معیارهای انتخاب، فرآیند بررسی و انتخاب مقالات) قبلاً در مقاله دیگری ارائه شده است [۸]. به طور خلاصه پیامدها عبارت از میانگین هموگلوبین، میانگین فریتین، کم خونی (کمبود هموگلوبین)، فقر آهن (کمبود فریتین)، کم خونی فقر آهن (کمبود هموگلوبین و کمبود فریتین) بوده و معیارهای ورود عبارت بودند از: الف) گروه های مختلف سنی و جنسیتی که از آرد غنی شده به اشکال مختلف مصرف کرده اند؛ ب) مطالعات مداخله ای شاهدهار و مطالعات مداخله ای قبل و بعد؛ ج) غنی سازی انواع آرد با آهن و همچنین غنی سازی آرد با آهن و سایر املاح و یا ویتامین ها.

۱- استخراج داده ها و آماده کردن مقالات برای فراتحلیل:

ابتدا یک کاربرگ داده تهیه شده و داده های استخراج شده از مقالات وارد آن شدند. سپس مقالاتی که دارای بازوهای مداخلاتی مختلف بودند به چند مطالعه تبدیل شدند. این نوع مقالات عبارت بودند از مقالاتی که ترکیبات متفاوت آهن را با یکدیگر مقایسه کرده بودند (اطلاعات هر ترکیب شیمیایی آهن به یک مطالعه

۳- روش تحلیل:

ابتدا مقالات از نظر وابسته یا مستقل بودن گروه های مطالعه به دو دسته تقسیم شدند. سپس داده های متنوع مقالات با استفاده از فرمول های مرتبط به داده های مورد نیاز برای فراتحلیل تبدیل شدند [۱۲]. متغیر وابسته در مطالعاتی که به صورت طراحی قبل و بعد (مطالعات با طراحی قبل و بعد و همچنین بازوهای قبل و بعد در مطالعات مداخله ای شاهددار) بودند، عبارت از "تغییر بین قبل و بعد از مداخله" (و خطای معیار تغییر) و در مطالعاتی که به صورت طراحی مداخله ای شاهددار بودند، عبارت از اختلاف "تغییر بین قبل و بعد از مداخله" در گروه مداخله با گروه شاهد (و خطای معیار اختلاف) بود. در مطالعاتی که میانه هموگلوبین و میانه فریتین گزارش شده بود، میانه ها به میانگین هموگلوبین و میانگین فریتین تبدیل شد. مقالاتی که میانگین را به صورت حسابی و هندسی گزارش کرده بودند، به صورت جداگانه وارد فراتحلیل شدند زیرا تبدیل میانگین هندسی به حسابی مقدور نیست. خطای معیار در مطالعات کارآزمایی cluster نیز تعدیل شد.

فراتحلیل با استفاده از ویرایش دوم نرم افزار Comprehensive Meta Analysis – CMA2 انجام شد. نتایج فراتحلیل به صورت نمودار جنگلی (Forest plot) و اندازه اثر (Effect size) و ناهمگونی یا هتروژنیته ارائه شدند. مقادیر p کمتر از پنج درصد، از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. اندازه اثر به علت ناهمگونی بالا بین مطالعات، با استفاده از Random effects model گزارش شد. البته اغلب توصیه شده در شرایطی که ناهمگونی بالا است، فراتحلیل و ترکیب نتایج مطالعات انجام نشده و نتیجه هر مقاله به صورت جداگانه ارائه شود اما با توجه به این که قرار است نتایج مطالعه برای سیاست گذاری استفاده شود لذا فراتحلیل انجام شد [۱۳].

ناهمگونی مطالعات با استفاده از مقادیر I^2 و Q -value تحلیل گردید. مقدار I^2 بیان کننده مقدار درصدی از واریانس بین مطالعات است که مربوط به اختلاف واقعی اندازه اثر مطالعات با یکدیگر است. تحلیل زیرگروه ها برای یافتن علت ناهمگونی انجام شد. زیرگروه ها شامل کیفیت مطالعات (کیفیت پایین، کیفیت بالا)، گروه هدف (کودکان، نوجوان و شیرخواران، زنان، تمام گروه های جنسیتی و سنی)، نوع مداخله (اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی، اضافه کردن آهن به آرد به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها) و ترکیب شیمیایی آهن بودند. شایان ذکر است همه این متغیرها در تمامی مطالعات

تبدیل شد)، مقالاتی که مطالعه را به تفکیک در مناطق جغرافیایی متفاوت انجام داده بودند (اطلاعات هر منطقه جغرافیایی به یک مطالعه تبدیل شد) و مقالاتی که مطالعه را در گروه های جمعیتی متفاوت انجام داده بودند (اطلاعات هر گروه جمعیتی به یک مطالعه تبدیل شد). در این شرایط، اگر گروه های مقایسه دارای گروه شاهد بودند، هر مداخله (بازوی مطالعاتی) با گروه شاهد، به عنوان یک مطالعه کارآزمایی شاهددار مجزا در نظر گرفته شد. اگر گروه های مقایسه، فاقد گروه شاهد بودند آن گاه هر بازوی مطالعاتی به صورت مطالعه قبل و بعد، مورد بررسی قرار گرفت.

در مرحله بعد تمامی مطالعات مداخله ای شاهددار یکبار به صورت مطالعه قبل و بعد (برای هر بازوی مداخله) و یکبار به صورت مطالعه مداخله ای شاهددار در نظر گرفته شدند.

۲- کیفیت مقالات:

معیارهای ارزیابی کیفیت مقالات با استفاده از راهنمای پیشنهادی یکی از سازمان های کوکران تحت عنوان (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care – EPOC) انجام شد [۹]. کیفیت هر مقاله از نظر سوگیری (Bias) با استناد به این معیارها در یکی از سه گروه "کیفیت بالا یا کم خطر" و "کیفیت پایین یا پرخطر" و "خطر نامشخص" قرار گرفت. برای مشخص شدن مصادیق هر کدام از سه گروه از "کتاب راهنمای کوکران برای مرور نظام مند مداخلات" نیز استفاده گردید [۱۰]. تعیین کیفیت نهایی هر مقاله با در نظر گرفتن تعداد و همچنین اهمیت معیار پرخطر و میزان تاثیر گذاری آن بر صحت نتایج مطالعه انجام شد [۱۱]. معیارهای مورد استفاده برای قضاوت درباره میزان خطر سوگیری مطالعات و تعیین کیفیت مقالات به شرح ذیل بوده اند: (۱) توالی انتخاب نمونه ها تا چه اندازه تصادفی انجام شده است؛ (۲) انتساب نمونه ها به گروه های مختلف تا چه اندازه از نمونه ها پنهان بوده است؛ (۳) کورسازی برای نمونه ها و محققان تا چه اندازه انجام شده است؛ (۴) آیا داده های پیامد به صورت ناکافی گزارش شده اند؛ (۵) یافته های مطالعه تا چه اندازه به صورت انتخابی گزارش شده است؛ (۶) مشخصات اولیه گروه های مداخله و شاهد تا چه اندازه شبیه به یکدیگر بوده اند؛ (۷) پیامدهای قبل از مداخله بین گروه های مداخله و شاهد تا چه اندازه شبیه به یکدیگر بوده یا به کفایت شبیه سازی شده است؛ (۸) تا چه اندازه از تداخل گروه های مداخله و شاهد در طی مطالعه اجتناب شده است؛ (۹) آیا سوگیری های دیگری واقع شده است.

به پیامدهای متفاوتی که در هر مطالعه مورد بررسی قرار گرفته بود و با توجه به فقدان برخی از داده های مورد نیاز متفاوت بوده است.

۱-۳- اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین (گرم در دسی لیتر) - مطالعات قبل و بعد:

تغییرات میانگین هموگلوبین بین قبل و بعد از غنی سازی آرد با آهن در ۶۵ مطالعه گزارش شده است. تعداد کل نمونه ها در مطالعات فوق ۱۷۴۵۲ نفر بعد از مداخله بود (حجم نمونه در دو مطالعه مشخص نبود). آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار قیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود ندارد ($p = 0/38$). رگرسیون خطی ایگر نیز این نتایج را تایید کرد.

ناهمگونی (هتروژنی) معنی دار بین مطالعات وجود داشت ($p < 0/001$, $I^2 = 96/9\%$). نتایج طبق جدول شماره ۳ و نمودار شماره ۱ نشان می دهد که غنی سازی آرد با آهن بطور معنی دار باعث افزایش (بهبود) میانگین هموگلوبین شده است ($p < 0/001$), $\text{Effect size} = 0/342$, $95\% \text{ CI}: 0/216 \sim 0/468$.

نتایج تحلیل زیرگروه ها در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین در گروه "مطالعات با کیفیت بالا" با گروه "مطالعات با کیفیت پایین" تفاوت معنی دار دارد ($p < 0/001$). غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات با کیفیت پایین" باعث افزایش میانگین هموگلوبین شده و در "مطالعات با کیفیت بالا" تاثیری بر میانگین هموگلوبین نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین در گروه های هدف مختلف با یکدیگر تفاوت معنی دار داشت ($p < 0/001$). غنی سازی آرد با آهن باعث افزایش میانگین هموگلوبین در گروه کودکان و در گروه نوپا و شیرخواران شده اما تاثیری بر میانگین هموگلوبین در گروه زنان نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند، با یکدیگر تفاوت معنی دار داشتند ($p = 0/019$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که فقط از آهن برای غنی سازی آرد از "آهن همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" استفاده کرده اند باعث افزایش میانگین هموگلوبین شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین در بین

قابل دسترس نبوده و گاهی امکان بررسی برخی از این متغیرها مقدور نشد. همچنین مقالاتی که یافته های پرت داشتند، به ترتیب از فراتحلیل حذف و اضافه شدند تا بتوان تاثیر آن ها بر نتیجه نهایی و استواری یافته ها را بررسی کرد.

سوگیری انتشار مطالعات توسط آزمون همبستگی رتبه بندی بگز (Begg and Mazumdar Rank Correlation Test) و رگرسیون خطی ایگر (Egger's linear regression) بررسی شد. سوگیری انتشار مطالعات به صورت نمودار قیفی بگز (Begg's funnel plot) نیز بررسی گردید.

یافته ها

۱- آماده کردن مقالات:

فرآیند انتخاب مطالعات طبق دیاگرام Preferred - PRISMA Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses در مقاله دیگری ارائه شده است [۸]. در حین آماده سازی مطالعات برای فراتحلیل، مشخص شد که دو مورد از مقالاتی که قبلاً انتخاب شده بودند، دارای معیار ورود به مطالعه نبوده و از لیست مقالات حذف شدند. در مطالعه حاضر ۴۲ مقاله واجد شرایط مرور نظام مند بوده و جهت ورود به فرآیند فراتحلیل تبدیل به ۸۰ بازوی مداخله شدند که مشخصات آن ها در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در مرحله آماده سازی مقالات برای فراتحلیل نیز دو مقاله به علت فقدان داده های مورد نیاز یا عدم امکان تبدیل آماره های آن ها به آماره های مورد نیاز، نتوانستند وارد فرآیند فراتحلیل شوند. در برخی از مطالعات نیز فقط تعدادی از داده ها وارد فراتحلیل شدند زیرا امکان تبدیل برخی آماره ها به آماره های مورد نیاز مقدور نبوده و یا فاقد داده های مورد نیاز برای فراتحلیل بودند.

۲- کیفیت مقالات:

کیفیت مقالات منتخب برای فراتحلیل در جدول شماره ۲ ارائه شده است. خطر سوگرایی زیاد با علامت منفی (به معنای کیفیت پایین)، خطر سوگرایی کم با علامت مثبت (به معنای کیفیت بالا) و نامشخص بودن با علامت سوال نشان داده شده است.

۳- فراتحلیل اثر غنی سازی آرد با آهن:

فراتحلیل به تفکیک هر پیامد انجام شده و نتایج آن ها در قسمت های جداگانه ارائه شده است. تعداد مطالعات در هر قسمت با توجه

و نمودار کیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار مطالعات وجود ندارد ($p=0/09$). رگرسیون خطی ایگر نیز این نتایج را تایید کرد.

ناهمگونی معنی دار بین مطالعات وجود داشت ($p<0/001$)، $I^2=99/1$. نتایج طبق جدول شماره ۴ و نمودار شماره ۲ نشان می دهد که غنی سازی آرد با آهن بطور معنی دار باعث افزایش (بهبود) میانگین فریتین شده است ($p<0/001$)، $6/213 \sim$ (Effect size= $3/997$ ، 95% CI: $1/782$).

تحلیل زیرگروه ها در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین، در گروه "مطالعات با کیفیت بالا" با گروه "مطالعات با کیفیت پایین" تفاوت معنی دار دارد ($p=0/008$). غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات با کیفیت بالا" باعث افزایش میانگین فریتین شده است و در "مطالعات با کیفیت بالا" تاثیری بر میانگین فریتین نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین، در گروه های هدف مختلف با یکدیگر تفاوت معنی دار دارد ($p<0/001$). غنی سازی آرد با آهن باعث افزایش میانگین فریتین در گروه کودکان و در گروه زنان شده است اما تاثیری بر میانگین فریتین در گروه نوجوان و شیرخواران نداشته است و از طرفی میانگین فریتین در این گروه کاهش یافته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند، با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشتند. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که فقط از آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند و همچنین در مطالعاتی که برای غنی سازی آرد از "آهن همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" استفاده کرده اند باعث افزایش میانگین فریتین شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین در بین مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، با یکدیگر تفاوت معنی دار داشتند ($p=0/019$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب *Ferrous sulphate* یا *NaFeEDTA* استفاده کرده بودند، باعث افزایش میانگین فریتین شده است. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب *Electrolytic iron* یا *Ferrous fumarate* یا *H-reduced elemental iron* استفاده کرده اند، تاثیری بر میانگین فریتین نداشته است. همچنین غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که تحت

مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، با یکدیگر تفاوت معنی دار داشتند ($p=0/019$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب *Electrolytic iron* یا *Ferrous fumarate* یا *NaFeEDTA* استفاده کرده بودند، باعث افزایش میانگین هموگلوبین شده است. همچنین غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که تحت عنوان *Other* بودند (استفاده از *Ferric orthophosphate* در دو مطالعه و *Ferrous bisglycinate* در دو مطالعه و *Ferrous gluconate* در دو مطالعه و استفاده بیش از یک نوع ترکیب آهن در دو مطالعه) باعث افزایش میانگین هموگلوبین شده است. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب *Ferrous sulphate* یا *H-reduced elemental iron* استفاده کرده بودند یا در مطالعاتی که ترکیب آهن آن ها نامشخص بود، تاثیری بر میانگین هموگلوبین نداشته است.

۳-۲- اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هندسی هموگلوبین (گرم در دسی لیتر) - مطالعات قبل و بعد:

تغییرات میانگین هندسی (ژئومتریک) هموگلوبین بین قبل و بعد از غنی سازی آرد با آهن در ۳ مطالعه گزارش شده است. تعداد کل نمونه ها در مطالعات فوق ۳۷۰ نفر بعد از مداخله بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار مطالعات وجود ندارد ($p=1$). رگرسیون خطی ایگر نیز این نتایج را تایید کرد. ناهمگونی معنی دار بین مطالعات وجود داشت ($p<0/001$)، $I^2=93/5$ و نتایج نشان داد که غنی سازی آرد با آهن تاثیری بر میانگین هموگلوبین هندسی نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هندسی هموگلوبین در گروه های هدف مختلف با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشت. هر سه مطالعه دارای کیفیت پایین بوده و از "آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند و هم چنین فقط از ترکیب *Electrolytic iron* برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند لذا امکان تحلیل به تفکیک این زیرگروه ها مقدور نشد.

۳-۳- اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین (نانوگرم در میلی لیتر) - مطالعات قبل و بعد:

تغییرات میانگین فریتین بین قبل و بعد از غنی سازی آرد با آهن در ۴۱ مطالعه گزارش شده است. تعداد کل نمونه ها در مطالعات فوق ۵۲۸۱ نفر بعد از مداخله بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز

پایین" بطور معنی دار باعث کاهش شیوع کم خونی شده و در "مطالعات با کیفیت بالا" تاثیری بر شیوع کم خونی نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی در بین گروه های هدف مختلف با یکدیگر تفاوت معنی دار دارد ($p < 0.001$). غنی سازی آرد با آهن باعث کاهش شیوع کم خونی در گروه کودکان و در گروه "تمام گروه های جنسیتی و سنی" شده است اما تاثیری بر شیوع کم خونی در گروه نوپا و شیرخواران و گروه زنان نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند، دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که فقط از آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، تاثیری بر شیوع کم خونی نداشته است ولی در مطالعاتی که برای غنی سازی آرد از "آهن همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" استفاده کرده اند، باعث کاهش شیوع کم خونی شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی در بین مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب Ferrous fumarate یا NaFeEDTA استفاده کرده بودند، باعث کاهش شیوع کم خونی شده است. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب Electrolytic iron یا Ferrous sulphate یا H-reduced elemental iron استفاده کرده اند، تاثیری بر شیوع کم خونی نداشته است. همچنین غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که تحت عنوان Other بودند (استفاده از Ferric pyrophosphate در یک مطالعه و Ferrous bisglycinate در یک مطالعه و استفاده از بیش از یک نوع ترکیب آهن در دو مطالعه) یا در مطالعاتی با ترکیب آهن نامشخص، تاثیری بر شیوع کم خونی نداشته است.

۳-۶. اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن (کمبود فریتین) - مطالعات قبل و بعد:

تغییرات شیوع فقر آهن بین قبل و بعد از غنی سازی آرد با آهن در ۴۰ مطالعه گزارش شده است. تعداد کل نمونه ها در مطالعات فوق ۵۵۱۸ نفر بعد از مداخله بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود ندارد ($p = 0.972$). رگرسیون خطی ایگر نیز این نتایج را تایید کرد.

عنوان Other بودند (استفاده از Ferrous bisglycinate) یا در مطالعاتی با ترکیب آهن نامشخص، تاثیری بر میانگین فریتین نداشته است.

۳-۴. اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هندسی فریتین (نانوگرم در میلی لیتر) - مطالعات قبل و بعد:

تغییرات میانگین هندسی (ژئومتریک) فریتین بین قبل و بعد از غنی سازی آرد با آهن در ۷ مطالعه گزارش شده است. تعداد کل نمونه ها در مطالعات فوق ۹۷۹ نفر بعد از مداخله بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار مطالعات وجود ندارد ($p = 0.38$). رگرسیون خطی ایگر نیز این نتایج را تایید کرد.

ناهمگونی معنی دار بین مطالعات وجود نداشت ($p = 0.261$), $I^2 = 22.1\%$ نتایج نشان داد که غنی سازی آرد با آهن تاثیری بر میانگین هندسی فریتین نداشته است ($p = 0.778$), $95\% \text{ CI: } -1.657$ تا 0.212 , Effect size = 0.278). تحلیل زیرگروه ها نشان داد که اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هندسی فریتین، در بین هر کدام از زیرگروه ها دارای اختلاف معنی دار نبوده است. در هر کدام از زیرگروه ها نیز غنی سازی آرد با آهن تاثیری بر میانگین هندسی فریتین نداشته است.

۳-۵. اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی (کمبود هموگلوبین) - مطالعات قبل و بعد:

تغییرات شیوع کم خونی بین قبل و بعد از غنی سازی آرد با آهن در ۵۱ مطالعه گزارش شده است. تعداد کل نمونه ها در مطالعات فوق ۱۶۴۸۶ نفر بعد از مداخله بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود دارد ($p = 0.13$). اما رگرسیون خطی ایگر وجود سوگیری انتشار را تایید نکرد ($p = 0.83$).

ناهمگونی معنی دار بین مطالعات وجود داشته ($p < 0.001$), 99.9% و نتایج طبق جدول شماره ۵ و نمودار شماره ۳ نشان می دهد که غنی سازی آرد با آهن بطور معنی دار باعث کاهش شیوع کم خونی شده است ($p = 0.005$), $95\% \text{ CI: } -0.097$ تا -0.18 , Effect size = -0.058).

تحلیل زیرگروه ها در جدول شماره ۵ نشان داده شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی بین گروه "مطالعات با کیفیت بالا" با گروه "مطالعات با کیفیت پایین" دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات با کیفیت

۷-۳- اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن

(کمبود هموگلوبین و کمبود فریتین) - مطالعات قبل و بعد:

تغییرات شیوع کم خونی فقر آهن بین قبل و بعد از غنی سازی آرد با آهن در ۱۶ مطالعه گزارش شده است. تعداد کل نمونه ها در مطالعات فوق ۳۴۴۶ نفر بعد از مداخله بود. آزمون همبستگی رتبه بندی و نمودار کیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود دارد ($p=0/027$). اما رگرسیون خطی ایگر وجود سوگیری انتشار در مطالعات را تایید نکرد ($p=0/435$). ناهمگونی معنی دار بین مطالعات وجود داشت ($p<0/001$), $I^2=100\%$. نتایج طبق جدول شماره ۷ و نمودار شماره ۵ نشان می دهد که غنی سازی آرد با آهن تاثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است ($p=0/181$, $95\% \text{ CI: } -0/390 \sim 0/073$, $\text{Effect size} = -0/158$).

تحلیل زیرگروه ها در جدول شماره ۷ نشان داده شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن، در گروه مطالعات با کیفیت بالا با گروه مطالعات با کیفیت پایین، دارای اختلاف معنی دار بوده است ($p=0/002$). غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات با کیفیت پایین" بطور معنی دار باعث کاهش شیوع کم خونی فقر آهن شده است ولی در "مطالعات با کیفیت بالا" تاثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن در گروه های هدف مختلف با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشته است. غنی سازی آرد با آهن تاثیری بر شیوع فقر آهن در گروه کودکان و گروه نوپا و شیرخواران و گروه زنان نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املح و یا ویتامین ها" استفاده کرده بودند، دارای اختلاف معنی دار بود ($p=0/004$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، باعث کاهش شیوع کم خونی فقر آهن شده است ولی در مطالعاتی که از "آهن همراه سایر املح و یا ویتامین ها" استفاده کرده اند، تاثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن در بین مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، دارای اختلاف معنی دار نبود و هیچ کدام از ترکیبات آهن نیز تاثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشتند.

ناهمگونی معنی دار بین مطالعات وجود داشت ($p<0/001$), $I^2=99/9\%$. نتایج طبق جدول شماره ۶ و نمودار شماره ۴ نشان می دهد که غنی سازی آرد با آهن بطور معنی دار باعث کاهش شیوع فقر آهن شده است ($p=0/001$, $95\% \text{ CI: } -0/114 \sim -0/032$, $\text{Effect size} = -0/073$).

تحلیل زیرگروه ها در جدول شماره ۶ نشان داده شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن، در گروه "مطالعات با کیفیت بالا" با گروه "مطالعات با کیفیت پایین" دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات با کیفیت پایین" بطور معنی دار باعث کاهش شیوع فقر آهن شده است ولی در "مطالعات با کیفیت بالا" تاثیری بر شیوع فقر آهن نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن در گروه های هدف مختلف با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشتند. غنی سازی آرد با آهن باعث کاهش شیوع فقر آهن در گروه نوپا و شیرخواران و گروه زنان شده است اما تاثیری بر شیوع فقر آهن در گروه "تمام گروه های سنی و جنسیتی" و گروه کودکان نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند، دارای اختلاف معنی دار بود ($p=0/01$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که فقط از آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند و همچنین در مطالعاتی که برای غنی سازی آرد از "آهن همراه سایر املح و یا ویتامین ها" استفاده کرده اند، باعث کاهش شیوع فقر آهن شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن بین مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، دارای اختلاف معنی دار بود ($p<0/001$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب Ferrous sulphate یا NaFeEDTA استفاده کرده بودند، باعث کاهش شیوع فقر آهن شده است. همچنین غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که تحت عنوان Other بودند (استفاده از Ferric orthophosphate در یک مطالعه و bisglycinate در یک مطالعه) باعث کاهش شیوع فقر آهن شده است. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب Electrolytic iron یا Ferrous fumarate یا H-reduced elemental iron استفاده کرده یا در مطالعاتی که ترکیب آهن آن ها نامشخص بود، تاثیری بر شیوع فقر آهن نداشته است.

۸-۳- اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین (گرم در دسی لیتر) - مطالعات مداخله ای شاهددار:

میانگین هموگلوبین در ۳۸ مطالعه مداخله ای شاهددار گزارش شده است. "اندازه اثر" در این مطالعات به معنای اختلاف "تغییر میانگین هموگلوبین بین قبل و بعد از مداخله" در گروه های مداخله با گروه های شاهد است. تعداد کل نمونه ها بعد از مداخله شامل ۴۵۳۰ نفر در گروه مداخله و ۴۲۵۴ نفر در گروه شاهد بود (حجم نمونه در دو تا از مطالعات مذکور مشخص نبود). آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود دارد ($p = ۰/۰۰۶$). اما رگرسیون خطی ایگر وجود سوگیری انتشار در این مطالعات را تایید نکرد ($p = ۰/۲۸۲$).

ناهمگونی معنی دار بین مطالعات وجود داشت ($p < ۰/۰۰۱$) ، $I^2 = ۹۳/۵$ و نتایج طبق جدول شماره ۸ و نمودار شماره ۶ نشان می دهد که غنی سازی آرد با آهن بطور معنی دار باعث افزایش میانگین هموگلوبین شده است ($p < ۰/۰۰۱$) ، $۰/۴۸۰ \sim ۰/۱۴۶$ ، Effect size= $۰/۳۱۳$, 95% CI:).

تحلیل زیرگروه ها در جدول شماره ۸ نشان داده شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین، در گروه "مطالعات با کیفیت بالا" با گروه "مطالعات با کیفیت پایین" تفاوت معنی دار نداشت. غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات با کیفیت پایین" و همچنین در "مطالعات با کیفیت بالا" باعث افزایش میانگین هموگلوبین شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین در گروه های هدف مختلف با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشت. غنی سازی آرد با آهن باعث افزایش میانگین هموگلوبین در گروه کودکان شده است اما تاثیری بر میانگین هموگلوبین در گروه نوبا و شیرخواران و گروه زنان و گروه "تمام گروه های جنسیتی و سنی" نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند، با یکدیگر اختلاف معنی دار نداشتند. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که فقط از آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، باعث افزایش میانگین هموگلوبین شده است اما در مطالعاتی که برای غنی سازی آرد از "آهن همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" استفاده شده بود، تاثیری بر میانگین هموگلوبین

نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین بین مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، با یکدیگر تفاوت معنی دار داشتند ($p = ۰/۰۰۵$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب Ferrous sulphate یا NaFeEDTA استفاده کرده بودند، باعث افزایش میانگین هموگلوبین شده است. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب Electrolytic iron یا Ferrous fumarate یا H-reduced elemental iron استفاده کرده بودند و همچنین در مطالعاتی که تحت عنوان Other بودند (استفاده از Ferric orthophosphate در دو مطالعه و Ferrous bisglycinate در یک مطالعه و gluconate در دو مطالعه)، تاثیری بر میانگین هموگلوبین نداشته است.

۹-۳- اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین (نانوگرم در میلی لیتر) - مطالعات مداخله ای شاهددار:

میانگین فریتین در ۲۲ مطالعه مداخله ای شاهددار گزارش شده است. "اندازه اثر" در این مطالعات به معنای اختلاف "تغییر میانگین فریتین بین قبل و بعد از مداخله" در گروه های مداخله با گروه های شاهد است. تعداد کل نمونه ها بعد از مداخله شامل ۲۶۸۸ نفر در گروه مداخله و ۲۴۲۳ نفر در گروه شاهد بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود ندارد ($p = ۰/۶۳۱$). رگرسیون خطی ایگر نیز این نتیجه را تایید کرد.

ناهمگونی معنی دار بین مطالعات وجود داشت ($p < ۰/۰۰۱$) ، $I^2 = ۹۶/۴$ و نتایج طبق جدول شماره ۹ و نمودار شماره ۷ نشان می دهد که غنی سازی آرد با آهن بطور معنی دار باعث افزایش میانگین فریتین شده است ($p < ۰/۰۰۱$) ، $۱۰/۲۴۶ \sim ۶/۶۹۴$ ، Effect size= $۸/۴۷۰$, 95% CI:).

تحلیل زیرگروه ها در جدول شماره ۹ نشان داده شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین، در گروه "مطالعات با کیفیت بالا" با گروه "مطالعات با کیفیت پایین" دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن در مطالعات با کیفیت پایین و همچنین در مطالعات با کیفیت بالا باعث افزایش میانگین فریتین شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین در گروه های هدف مختلف با یکدیگر تفاوت معنی دار دارد ($p = ۰/۰۴۳$). غنی سازی آرد با آهن باعث افزایش میانگین فریتین

نبوده است. در هر کدام از زیرگروه ها نیز غنی سازی آرد با آهن تأثیری بر میانگین هندسی فریتین نداشته است.

۱۱-۳- اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی- مطالعات مداخله ای شاهددار:

شیوع کم خونی در ۱۹ مطالعه مداخله ای شاهددار گزارش شده است. اندازه اثر در این مطالعات به معنای اختلاف "تغییر شیوع کم خونی بین قبل و بعد از مداخله" در گروه های مداخله با گروه های شاهد است. تعداد کل نمونه ها در بعد از مداخله شامل ۲۹۸۴ نفر در گروه مداخله و ۲۶۶۷ نفر در گروه شاهد بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود ندارد ($p=1$). رگرسیون خطی ایگر نیز این نتیجه را تأیید کرد.

ناهمگونی معنی دار بین این مطالعات وجود داشت ($p<0.001$), $I^2=99/8$. نتایج طبق جدول شماره ۱۰ و نمودار شماره ۸ نشان می دهد که غنی سازی آرد با آهن بطور معنی دار باعث کاهش شیوع کم خونی شده است ($p=0.002$, $p=0.027$ ~ 0.123). Effect size = -0.075 , 95% CI:

تحلیل زیرگروه ها در جدول شماره ۱۰ نشان داده شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی، در گروه "مطالعات با کیفیت بالا" با گروه "مطالعات با کیفیت پایین" دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات با کیفیت پایین" تأثیری بر شیوع کم خونی نداشته است اما در "مطالعات با کیفیت بالا" باعث کاهش شیوع کم خونی شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی در گروه های هدف مختلف با یکدیگر اختلاف معنی دار نداشتند. غنی سازی آرد با آهن باعث کاهش شیوع کم خونی در گروه کودکان و در گروه زنان و شیرخواران شده است اما تأثیری بر شیوع کم خونی در گروه زنان نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند، دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که فقط از آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، تأثیری بر شیوع کم خونی نداشته ولی در مطالعاتی که برای غنی سازی آرد از "آهن همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" استفاده کرده اند، باعث کاهش شیوع کم خونی شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی بین

در گروه کودکان و گروه زنان شده است اما تأثیری بر میانگین فریتین در گروه نوپا و شیرخواران نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند، با یکدیگر تفاوت نداشتند. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که فقط از آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند و همچنین در مطالعاتی که برای غنی سازی آرد از "آهن همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" استفاده کرده اند باعث افزایش میانگین فریتین شده است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین بین مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، با یکدیگر تفاوت معنی دار داشتند ($p<0.001$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب Ferrous fumarate یا Ferrous sulphate یا NaFeEDTA استفاده کرده بودند، باعث افزایش میانگین فریتین شده است. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از H-reduced elemental iron استفاده کرده اند یا در گروه مطالعاتی که تحت عنوان Other بودند (استفاده از Ferrous bisglycinate)، تأثیری بر میانگین فریتین نداشته است.

۱۰-۳- اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هندسی فریتین (نانوگرم در میلی لیتر)- مطالعات مداخله ای شاهددار:

میانگین هندسی (ژئومتریک) فریتین در ۴ مطالعه مداخله ای شاهددار گزارش شده بود. "اندازه اثر" در این مطالعات به معنای اختلاف "تغییر میانگین هندسی فریتین بین قبل و بعد از مداخله" در گروه های مداخله با گروه های شاهد است. تعداد کل نمونه ها بعد از مداخله شامل ۳۵۴ نفر در گروه مداخله و ۳۴۱ نفر در گروه شاهد بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند که عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود ندارد ($p=0.308$). رگرسیون خطی ایگر این نتیجه را تأیید کرد. ناهمگونی معنی دار بین این مطالعات وجود نداشت ($p=0.854$), $I^2=0.0$. نتایج نشان داد که غنی سازی آرد با آهن تأثیری بر میانگین هندسی فریتین نداشته است ($p=0.827$, $p=0.801$ ~ 0.036). Effect size = $8/882$, 95% CI: $-7/036$. تحلیل زیرگروه ها نشان داد که اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هندسی فریتین، در بین هر کدام از زیرگروه ها دارای اختلاف معنی دار

برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، دارای اختلاف معنی دار بود ($p < 0/01$). غنی سازی آرد با آهن فقط در مطالعاتی که از ترکیب NaFeEDTA استفاده کرده بودند، باعث کاهش شیوع فقر آهن شده است ($p = 0/001$ ، $95\% \text{ CI: } -0/435 \sim -0/116$ ، $\text{Effect size} = -0/275$).

۱۳-۳- اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن - مطالعات مداخله ای شاهددار:

شیوع کم خونی فقر آهن در ۱۰ مطالعه مداخله ای شاهددار گزارش شده است. اندازه اثر در این مطالعات به معنای اختلاف "تغییر شیوع کم خونی فقر آهن بین قبل و بعد از مداخله" در گروه های مداخله با گروه های شاهد است. تعداد کل نمونه ها بعد از مداخله شامل ۱۷۵۱ نفر در گروه مداخله و ۱۵۴۲ نفر در گروه شاهد بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود ندارد ($p = 0/654$). رگرسیون خطی ایگر نیز این نتیجه را تایید کرد.

ناهمگونی معنی دار بین این مطالعات وجود داشت ($p < 0/001$ ، $I^2 = 100\%$). نتایج نشان داد که غنی سازی آرد با آهن تاثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است. تحلیل زیرگروه ها نیز نشان داد که اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن، در گروه "مطالعات با کیفیت بالا" با گروه "مطالعات با کیفیت پایین" دارای اختلاف معنی دار است ($p < 0/001$). غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات با کیفیت پایین" بطور معنی دار باعث کاهش شیوع کم خونی فقر آهن شده ($p < 0/001$ ، $95\% \text{ CI: } -0/426 \sim -0/767$).

$\text{Effect size} = -0/596$ ، $95\% \text{ CI: } -0/749 \sim -0/443$) ولی در "مطالعات با کیفیت بالا" تاثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن در گروه های هدف مختلف دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن تاثیری بر شیوع فقر آهن در گروه کودکان و گروه نوپا و شیرخواران و زنان زنان نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند "با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند، دارای اختلاف معنی دار بود ($p = 0/015$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، باعث کاهش شیوع کم خونی فقر آهن شده است ($p < 0/001$ ، $\text{Effect size} = -0/483$ ، $95\% \text{ CI: } -0/749 \sim -0/216$).

مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده اند، دارای اختلاف معنی دار بود ($p < 0/001$). غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب Ferrous fumarate یا NaFeEDTA استفاده کرده بودند، باعث کاهش شیوع کم خونی شده است. غنی سازی آرد با آهن در مطالعاتی که از ترکیب Electrolytic iron یا Ferrous sulphate یا H-reduced elemental iron استفاده کرده اند، تاثیری بر شیوع کم خونی نداشته است.

۱۲-۳- اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن - مطالعات مداخله ای شاهددار:

شیوع فقر آهن در ۱۵ مطالعه مداخله ای شاهددار گزارش شده است. "اندازه اثر" در این مطالعات به معنای اختلاف "تغییر شیوع فقر آهن بین قبل و بعد از مداخله" در گروه های مداخله با گروه های شاهد است. تعداد کل نمونه ها بعد از مداخله شامل ۲۱۸۲ نفر در گروه مداخله و ۱۸۸۷ نفر در گروه شاهد بود. آزمون همبستگی رتبه بندی بگز و نمودار کیفی بگز نشان دادند عدم تقارن و سوگیری در انتشار این مطالعات وجود ندارد ($p = 0/488$). رگرسیون خطی ایگر نیز این نتیجه را تایید کرد.

ناهمگونی معنی دار بین مطالعات وجود داشت ($p < 0/001$ ، $I^2 = 99/9\%$). نتایج نشان داد که غنی سازی آرد با آهن تاثیری بر شیوع فقر آهن نداشته است. تحلیل زیرگروه ها نشان داده که اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن، در گروه "مطالعات با کیفیت بالا" با گروه "مطالعات با کیفیت پایین" دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن در "مطالعات با کیفیت پایین" و همچنین در در "مطالعات با کیفیت بالا" تاثیری بر شیوع فقر آهن نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن در گروه های هدف مختلف با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشتند. غنی سازی آرد با آهن در گروه کودکان، گروه نوپا و شیرخواران و گروه زنان، تاثیری بر کاهش شیوع فقر آهن نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن در مطالعاتی که فقط از "آهن" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند با مطالعاتی که از "آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" برای غنی کردن آرد استفاده کرده بودند، دارای اختلاف معنی دار نبود. غنی سازی آرد با آهن در هیچکدام از این گروه ها تاثیری بر کاهش شیوع فقر آهن نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن بین مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن

اند، دارای اختلاف معنی دار نبود و هیچ کدام از ترکیبات آهن تأثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشتند.

در مطالعاتی که از "آهن همراه سایر املاح و یا ویتامین ها" استفاده کرده اند، تأثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است. اندازه اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن بین مطالعاتی که از ترکیب های مختلف آهن برای غنی سازی آرد استفاده کرده

جدول ۱: مشخصات مطالعات انتخاب شده برای مرور منظم و فراتحلیل اثر غنی سازی آرد با آهن در جهان

ردیف	نویسنده اول (بازوی مداخله)، سال [منبع]	کشور	جمعیت مطالعه	نوع مطالعه	نوع مداخله*	ترکیب شیمیایی آهن
۱	Hund **, 2013 [۱۴]	ازبکستان	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Ferrous sulphate
۲	Araujo, 2013 [۱۵]	برزیل	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Unknown
۳	Rahman, 2013 [۱۶]	بنگلادش	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Hydrogen-reduced elemental iron
۴	Muthayya, 2012 [۱۷]	هندوستان	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron	NaFeEDTA
۵	Huo, 2012 [۱۸]	چین	زنان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Electrolytic iron
۶	Assunção, 2012 [۱۹]	برزیل	نوپا	مطالعه قبل و بعد	Iron	Ferrous fumarate, Ferrous sulfate
۷	Fujimori, 2011 [۲۰]	برزیل	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Unknown
۸	Stuetz, 2012 [۲۱]	تایلند	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Unknown
۹	Huo, 2011 [۲۲]	چین	زنان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Electrolytic iron
۱۰	Sadighi(1), 2009 [۲۳]	ایران (استان بوشهر)	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Ferrous sulphate
۱۱	Sadighi(2), 2009 [۲۳]	ایران (استان گلستان)	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Ferrous sulphate
۱۲	Huang(1), 2009 [۲۴]	چین	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron	Electrolytic iron
۱۳	Huang(2), 2009 [۲۴]	چین	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron	FeSO4
۱۴	Huang(3), 2009 [۲۴]	چین	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron	NaFeEDTA
۱۵	Tazhibayev(1), 2008 [۲۵]	آذربایجان	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Electrolytic iron
۱۶	Tazhibayev(2), 2008 [۲۵]	آذربایجان	کودکان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Electrolytic iron
۱۷	Tazhibayev(3), 2008 [۲۵]	قزاقستان	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Electrolytic iron
۱۸	Tazhibayev(4), 2008 [۲۵]	قزاقستان	کودکان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Electrolytic iron
۱۹	Tazhibayev(5), 2008 [۲۵]	مغولستان	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Electrolytic iron

ترکیب شیمیایی آهن	نوع مداخله *	نوع مطالعه	جمعیت مطالعه	کشور	نویسنده اول (بازوی مداخله)، سال [منبع]	ردیف
Electrolytic iron	Iron + Others	مطالعه قبل و بعد	کودکان	مغولستان	Tazhibayev(6), 2008 [۲۵]	۲۰
Electrolytic iron	Iron + Others	مطالعه قبل و بعد	زنان	تاجیکستان	Tazhibayev(7), 2008 [۲۵]	۲۱
Electrolytic iron	Iron + Others	مطالعه قبل و بعد	کودکان	تاجیکستان	Tazhibayev (8), 2008 [۲۵]	۲۲
Electrolytic iron	Iron + Others	مطالعه قبل و بعد	زنان	ازبکستان	Tazhibayev(9), 2008 [۲۵]	۲۳
Electrolytic iron	Iron + Others	مطالعه قبل و بعد	کودکان	ازبکستان	Tazhibayev(10),2008[۲۵]	۲۴
Elemental Fe (H2-reduced Fe)	Iron + Others	مطالعه قبل و بعد	کودکان	برزیل	Miglioranza, 2009 [۲۶]	۲۵
Ferrous sulphate	Iron + Others	کارآزمایی شاهددار	زنان	ایران	Sadighi, 2008 [۲۷]	۲۶
high-dose NaFeEDTA	Iron + Others	کارآزمایی شاهددار	کودکان	کنیا	Andang'o(1), 2007 [۲۸]	۲۷
low-dose NaFeEDTA	Iron + Others	کارآزمایی شاهددار	کودکان	کنیا	Andang'o(2), 2007 [۲۸]	۲۸
Electrolytic iron	Iron + Others	کارآزمایی شاهددار	کودکان	کنیا	Andang'o(3), 2007 [۲۸]	۲۹
NaFeEDTA	Iron	کارآزمایی شاهددار	کودکان	چین	Sun(1), 2007 [۲۹]	۳۰
FeSO4	Iron	کارآزمایی شاهددار	کودکان	چین	Sun(2), 2007 [۲۹]	۳۱
Electrolytic iron	Iron	کارآزمایی شاهددار	کودکان	چین	Sun(3), 2007 [۲۹]	۳۲
Electrolytic iron	Iron	کارآزمایی شاهددار	نوپا	سريلانكا	Nestel(1), 2004 [۳۰]	۳۳
Electrolytic iron	Iron	کارآزمایی شاهددار	کودکان	سريلانكا	Nestel(2), 2004 [۳۰]	۳۴
Electrolytic iron	Iron	کارآزمایی شاهددار	زنان	سريلانكا	Nestel(3), 2004 [۳۰]	۳۵
Reduced iron	Iron	کارآزمایی شاهددار	نوپا	سريلانكا	Nestel(4),2004 [۳۰]	۳۶
Reduced iron	Iron	کارآزمایی شاهددار	کودکان	سريلانكا	Nestel(5), 2004 [۳۰]	۳۷
Reduced iron	Iron	کارآزمایی شاهددار	زنان	سريلانكا	Nestel(6), 2004 [۳۰]	۳۸
Ferrous bisglycinate	Iron + Others	کارآزمایی شاهددار	کودکان	آفريقای جنوبی	van Stuijvenberg(1), 2006 [۳۱]	۳۹
Electrolytic Fe	Iron + Others	کارآزمایی شاهددار	کودکان	آفريقای جنوبی	van Stuijvenberg(2), 2006 [۳۱]	۴۰
NaFeEDTA	Iron + Others	کارآزمایی شاهددار	کودکان	آفريقای جنوبی	van Stuijvenberg(1)***, 2008 [۳۲]	۴۱
Ferrous fumarate	Iron + Others	کارآزمایی شاهددار	کودکان	آفريقای جنوبی	van Stuijvenberg(2)***, 2008 [۳۲]	۴۲
Electrolytic Fe	Iron + Others	کارآزمایی شاهددار	کودکان	آفريقای جنوبی	van Stuijvenberg(3)***, 2008 [۳۲]	۴۳
Ferrous sulfate, Ferrous fumarate, Reduced Fe, ...	Iron	مطالعه قبل و بعد	زنان	برزیل	da Silva, 2012 [۳۳]	۴۴

ردیف	نویسنده اول (بازوی مداخله)، سال [منبع]	کشور	جمعیت مطالعه	نوع مطالعه	نوع مداخله*	ترکیب شیمیایی آهن
۴۵	Hieu, 2012 [۳۴]	ویتنام	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Ferrous fumarate
۴۶	Gibson, 2011 [۳۵]	زامبیا	شیرخواران	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Ferrous fumarate
۴۷	Ziegler(1), 2011 [۳۶]	آمریکا	شیرخواران	کارآزمایی بدون شاهد (قبل و بعد)	Iron + Others	Electrolytic iron
۴۸	Ziegler(2), 2011 [۳۶]	آمریکا	شیرخواران	کارآزمایی بدون شاهد (قبل و بعد)	Iron + Others	Ferrous fumarate
۴۹	Biebinger(1), 2009 [۳۷]	کویت	زنان	کارآزمایی شاهددار	Iron	H-reduced Fe (Nutra- Finee RS)
۵۰	Biebinger(2), 2009 [۳۷]	کویت	زنان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Encapsulated FeSO4
۵۱	Davidsson(1), 2009 [۳۸]	بنگلادش	نوپا	کارآزمایی بدون شاهد (قبل و بعد)	Iron + Others	Ferrous fumarate
۵۲	Davidsson(2), 2009 [۳۸]	بنگلادش	نوپا	کارآزمایی بدون شاهد (قبل و بعد)	Iron + Others	Ferric pyrophosphate
۵۳	Davidsson(3), 2009 [۳۸]	بنگلادش	نوپا	کارآزمایی بدون شاهد (قبل و بعد)	Iron + Others	Ferrous sulfate
۵۴	Nga, 2009 [۳۹]	ویتنام	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Ferrous fumarate
۵۵	Faber, 2005 [۴۰]	آفریقای جنوبی	شیرخواران	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Ferrous fumarate
۵۶	Van Stuijvenberg, 1999 [۴۱]	آفریقای جنوبی	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Ferrous fumarate
۵۷	Van Stuijvenberg, 2001 [۴۲]	آفریقای جنوبی	کودکان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Ferrous fumarate
۵۸	Walter(1), 1993 [۴۳]	شیلی	شیرخواران (شیرخشک قبل از ۴ ماهگی)	کارآزمایی شاهددار	Iron	Electrolytic iron
۵۹	Walter(2), 1993 [۴۳]	شیلی	شیرخواران (شیرمادر تا ۴ ماهگی)	کارآزمایی شاهددار	Iron	Electrolytic iron
۶۰	Varea, 2012 [۴۴]	آرژانتین	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Ferrous sulfate
۶۱	Varea(1), 2011 [۴۵]	آرژانتین	نوپا	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Unknown
۶۲	Varea(2), 2011 [۴۵]	آرژانتین	کودکان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Unknown

ردیف	نویسنده اول (بازوی مداخله)، سال [منبع]	کشور	جمعیت مطالعه	نوع مطالعه	نوع مداخله*	ترکیب شیمیایی آهن
۶۳	Layrisse, 1996 [۴۶]	ونزوئلا	کودکان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Ferrous fumarate
۶۴	Gershoff(1), 1977 [۴۷]	آمریکا	زنان	کارآزمایی شاهددار	Iron	Ferric orthophosphate
۶۵	Gershoff(2), 1977 [۴۷]	آمریکا	تمام گروه ها	کارآزمایی شاهددار	Iron	Ferric orthophosphate
۶۶	Kamien, 1975 [۴۸]	استرالیا	تمام گروه ها	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Ferrous sulphate
۶۷	Hamdouchi(1), 2013 [۴۹]	موروکو	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Electrolytic elemental iron
۶۸	Hamdouchi(2), 2013 [۴۹]	موروکو	کودکان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Electrolytic elemental iron
۶۹	Rohner(1), 2010 [۵۰] فقط چهار بازوی مداخله دارای بیسکویت، بررسی شد	ساحل عاج	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron	Electrolytic iron
۷۰	Rohner(2), 2010 [۵۰] فقط چهار بازوی مداخله دارای بیسکویت، بررسی شد.	ساحل عاج	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Electrolytic iron
۷۱	Rohner(3), 2010 [۵۰] فقط چهار بازوی مداخله دارای بیسکویت، بررسی شد.	ساحل عاج	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Electrolytic iron
۷۲	Rohner(4), 2010 [۵۰] فقط چهار بازوی مداخله دارای بیسکویت، بررسی شد.	ساحل عاج	کودکان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Electrolytic iron
۷۳	Seal(1), 2008 [۵۱]	زامبیا	کودکان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Elemental iron
۷۴	Seal(2), 2008 [۵۱]	زامبیا	نوپا	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Elemental iron
۷۵	Seal(3), 2008 [۵۱]	زامبیا	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Elemental iron
۷۶	Elwood(1), 1963 [۵۲] یکی از بازوها (قرص آهن و ویتامین C) بررسی نشد.	انگلستان	زنان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Ferrum redactum (ferrous gluconate)
۷۷	Elwood(2), 1963 [۵۲] یکی از بازوها (قرص آهن و ویتامین C) بررسی نشد.	انگلستان	زنان	کارآزمایی شاهددار	Iron + Others	Ferrum redactum (ferrous gluconate)
۷۸	Malpeli, 2013 [۵۳]	آرژانتین	زنان	مطالعه قبل و بعد	Iron + Others	Unknown
۷۹	Giorgini, 2001 [۵۴]	برزیل	کودکان	مطالعه قبل و بعد	Iron	bis-glycinate chelate
۸۰	صفوی، ۱۳۷۹ [۵۵]	ایران	تمام گروه ها	مطالعه قبل و بعد	Iron	Ferrous sulphate

* گزینه های نوع مداخله عبارت از اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی (Iron) و اضافه کردن آهن به همراه سایر املاح و یا ویتامین ها (Iron + Others) است.

** این مقاله به علت فقدان داده های مورد نیاز (داده های قبل از مداخله)، وارد فرآیند فراتحلیل نشد.

*** این مقاله به علت عدم امکان تبدیل برخی آماره های آن (مانند عدم امکان تبدیل اثر مداخله)، وارد فرآیند فراتحلیل نشد.

جدول ۲: کیفیت مقالات منتخب برای فراتحلیل اثر غنی سازی آرد با آهن در جهان

ردیف	نویسنده اول، سال [منبع]	انتخاب نمونه ها	تصادفی بودن توالی	نمونه ها بین گروه ها	پنهان بودن انتساب	کور سازی	شباهت پیمادهای اولیه بین گروه ها	شباهت مشخصات اولیه بین گروه ها	در خصوص پیمادهای گزارش ناکافی	اجتناب از تداخل بین گروه ها	گزارش انتخابی یافته ها	سایر سوگرایی ها	کیفیت مقاله
۱	Hund *, 2013 [۱۴]	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-
۲	Araújo, 2013 [۱۵]	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-
۳	Rahman, 2013 [۱۶]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
۴	Muthayya, 2012 [۱۷]	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+
۵	Huo, 2012 [۱۸]	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
۶	Assunção, 2012 [۱۹]	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
۷	Fujimori, 2011 [۲۰]	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-
۸	Stuetz, 2012 [۲۱]	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+
۹	Huo, 2011 [۲۲]	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-
۱۰	Sadighi, 2009 [۲۳]	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
۱۱	Huang, 2009 [۲۴]	؟	؟	؟	+	؟	+	-	+	+	-	+	-
۱۲	Tazhibayev, 2008 [۲۵]	-	-	-	+	+	+	-	؟	+	-	-	-
۱۳	Miglioranza, 2009 [۲۶]	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
۱۴	Sadighi, 2008 [۲۷]	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
۱۵	Andang'o, 2007 [۲۸]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
۱۶	Sun, 2007 [۲۹]	؟	؟	؟	+	+	+	-	+	+	-	+	-
۱۷	Nestel, 2004 [۳۰]	؟	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
۱۸	van Stuijvenberg, 2006 [۳۱]	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+
۱۹	van Stuijvenberg**, 2008 [۳۲]	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
۲۰	da Silva, 2012 [۳۳]	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
۲۱	Hieu, 2012 [۳۴]	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
۲۲	Gibson, 2011 [۳۵]	؟	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
۲۳	Ziegler, 2011 [۳۶]	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
۲۴	Biebinger, 2009 [۳۷]	؟	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
۲۵	Davidsson, 2009 [۳۸]	؟	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
۲۶	Nga, 2009 [۳۹]	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+

ردیف	نویسنده اول، سال [منبع]	انتخاب نمودن نمونه ها	تصادفی بودن توانی	نمونه ها بین گروه ها	پنهان بودن انتساب	کورسازی	اولیه بین گروه ها	شباهت پيامدهای	شباهت مشخصات	درخصوص پيامدها	گزارش ناکافی	اجتناب از تداخل بین گروه ها	گزارش انتخابی یافته ها	سایر سوگرایی ها	کیفیت مقاله
۲۷	Faber, 2005 [۴۰]	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
۲۸	Van Stuijvenberg, 1999 [۴۱]	-	-	+	+	?	+	+	+	+	+	+	-	-	-
۲۹	Van Stuijvenberg, 2001 [۴۲]	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
۳۰	Walter, 1993 [۴۳]	?	?	?	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-
۳۱	Varea, 2012 [۴۴]	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
۳۲	Varea, 2011 [۴۵]	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
۳۳	Layrisse, 1996 [۴۶]	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
۳۴	Gershoff, 1977 [۴۷]	?	?	?	+	?	+	+	+	-	+	+	+	+	-
۳۵	Kamien, 1975 [۴۸]	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
۳۶	Hamdouchi, 2013 [۴۹]	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
۳۷	Rohner, 2010 [۵۰]	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
۳۸	Seal, 2008 [۵۱]	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
۳۹	Elwood, 1963 [۵۲]	?	?	?	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
۴۰	Malpeli, 2013 [۵۳]	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
۴۱	Giorgini, 2001 [۵۴]	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-
۴۲	صفوی، ۱۳۷۹ [۵۵]	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-

* این مقاله به علت فقدان داده های مورد نیاز (داده های قبل از مداخله)، وارد فرآیند فراتحلیل نشد.

** این مقاله به علت عدم امکان تبدیل برخی آماره های آن، وارد فرآیند فراتحلیل نشد.

جدول ۳: اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین (گرم در دسی لیتر) به طور کلی و به تفکیک زیرگروه ها (مطالعات قبل و بعد)

P-value بین زیرگروه ها	آزمون هتروژنیته I^2	اثر غنی سازی آرد با آهن (Random effects model and 95% CI)				تعداد مطالعات	تغییر میانگین هموگلوبین بین قبل و بعد از مداخله
		P-value	حد بالا	حد پایین	اندازه اثر		
-	۹۶/۹	<۰/۰۰۱	۰/۴۶۸	۰/۲۱۶	۰/۳۴۲	۶۵	کل
<۰/۰۰۱							کیفیت مطالعات
	۹۷/۱	<۰/۰۰۱	۰/۷۶۵	۰/۴۱۲	۰/۵۸۹	۳۴	کیفیت پایین
	۹۶	۰/۳۰۰	۰/۲۷۱	-۰/۰۸۴	۰/۰۹۴	۳۱	کیفیت بالا
۰/۰۰۱							گروه هدف
	۸۹/۷	۰/۰۰۱	۱/۵۸۹	۰/۴۰۹	۰/۹۹۹	۳	تمام گروه های جنسیتی و سنی
	۹۷/۶	<۰/۰۰۱	۰/۶۲۱	۰/۲۹۳	۰/۴۵۷	۳۱	کودکان
	۸۴/۶	۰/۰۰۲	۰/۷۸۷	۰/۱۷۳	۰/۴۸۰	۹	نویا و شیرخواران
	۸۹/۲	۰/۷۸۴	۰/۲۲۹	-۰/۱۷۳	۰/۰۲۸	۲۲	زنان
۰/۰۱۹							نوع مداخله
	۹۷/۹	<۰/۰۰۱	۰/۷۶۶	۰/۳۳۳	۰/۵۵۰	۲۳	اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی
	۹۵/۵	۰/۰۰۶	۰/۳۸۹	۰/۰۶۶	۰/۲۲۸	۴۲	اضافه کردن آهن به آرد به همراه املاح و یا ویتامین ها
۰/۰۱۹							ترکیب شیمیایی آهن
	۹۲/۰۵۲	۰/۰۰۱	۰/۵۱۱	۰/۱۳۲	۰/۳۲۱	۲۸	Electrolytic iron
	۹۸/۲۱۷	۰/۰۲۴	۰/۸۴۰	۰/۰۵۸	۰/۴۴۹	۶	Ferrous fumarate
	۹۷/۶۰۶	۰/۴۹۵	۰/۴۹۷	-۰/۲۴۰	۰/۱۲۸	۷	Ferrous sulphate
	۶۵/۸۷۴	۰/۵۷۳	۰/۵۷۱	-۰/۳۱۶	۰/۱۲۸	۵	H-reduced elemental iron
	۹۸/۵۹۱	<۰/۰۰۱	۱/۴۳۲	۰/۵۷۵	۱/۰۰۴	۵	NaFeEDTA
	۹۶/۶۳۹	۰/۰۰۸	۰/۸۳۳	۰/۱۲۶	۰/۴۸۰	۸	Other
	۸۹/۵۰۵	۰/۹۹۷	۰/۳۹۴	-۰/۳۹۵	-۰/۰۰۱	۶	Unknown

جدول ۴: اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین (نانوگرم در میلی لیتر) به طور کلی و به تفکیک زیرگروه ها (مطالعات قبل و بعد)

P-value بین زیرگروه ها	آزمون هتروژنیته	اثر غنی سازی آرد با آهن (Random effects model and 95% CI)				تعداد مطالعات	تغییر میانگین فریتین بین قبل و بعد از مداخله
		P-value	حد بالا	حد پایین	اندازه اثر		
-	۹۹/۱	<۰/۰۰۱	۶/۲۱۳	۱/۷۸۲	۳/۹۹۷	۴۱	کل
۰/۰۰۸							کیفیت مطالعات
	۹۵/۸	<۰/۰۰۱	۱۰/۵۳۸	۴/۰۱۵	۷/۲۷۷	۲۰	کیفیت پایین
	۹۹/۴	۰/۳۹۲	۴/۲۵۸	-۱/۶۷۰	۱/۲۹۴	۲۱	کیفیت بالا
<۰/۰۰۱							گروه هدف
	۹۹/۲	۰/۰۰۱	۷/۷۶۹	۲/۱۶۶	۴/۹۶۷	۲۶	کودکان
	۹۸/۱	<۰/۰۰۱	-۸/۶۱۰	-۲۸/۴۳۵	-۱۸/۵۲۲	۳	نوپا و شیرخواران
	۹۵/۸	۰/۰۰۸	۱۰/۵۵۸	۱/۵۹۳	۶/۰۷۵	۱۲	زنان
۰/۱۳۳							نوع مداخله
	۹۹	۰/۰۰۱	۱۰/۲۶۶	۲/۷۱۴	۶/۴۹۰	۱۰	اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی
	۹۸/۲	۰/۰۰۸	۵/۴۰۷	۰/۷۹۵	۳/۱۰۱	۳۱	اضافه کردن آهن به آرد به همراه املاح و یا ویتامین ها
۰/۰۱۹							ترکیب شیمیایی آهن
	۹۵/۱	۰/۱۱۰	۵/۵۱۵	-۰/۵۶۳	۲/۴۷۶	۱۹	Electrolytic iron
	۹۸/۹	۰/۸۳۱	۴/۹۵۴	-۶/۱۶۵	-۰/۶۰۵	۵	Ferrous fumarate
	۶۳/۳	<۰/۰۰۱	۱۴/۴۳۰	۴/۵۱۴	۹/۴۷۲	۶	Ferrous sulphate
	۷۱	۰/۱۸۸	۱۴/۰۴۸	-۲/۷۵۲	۵/۶۴۸	۲	H-reduced elemental iron
	۹۹/۷	۰/۰۰۱	۱۳/۹۴۸	۳/۴۸۹	۸/۷۱۸	۵	NaFeEDTA
	۹۴/۵	۰/۲۰۶	۱۳/۵۲۵	-۲/۹۱۹	۵/۳۰۳	۲	Other
	۰/۰	۰/۳۷۰	۴/۳۸۴	-۱۱/۷۸۴	-۳/۷۰۰	۲	Unknown

جدول ۵: اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی به طور کلی و به تفکیک زیرگروه ها (مطالعات قبل و بعد)

P-value بین زیرگروه ها	آزمون هتروژنیته	اثر غنی سازی آرد با آهن (Random effects model and 95% CI)				تعداد مطالعات	تغییر شیوع کم خونی بین قبل و بعد از مداخله
		P-value	حد بالا	حد پایین	اندازه اثر		
-	۹۹/۹	۰/۰۰۵	-۰/۰۱۸	-۰/۰۹۷	-۰/۰۵۸	۵۱	کل
۰/۸۱۴							کیفیت مطالعات
	۹۹/۸	۰/۰۲۸	-۰/۰۰۷	-۰/۱۱۸	-۰/۰۶۲	۲۷	کیفیت پایین
	۹۹/۹	۰/۰۶۶	۰/۰۰۴	-۰/۱۰۹	-۰/۰۵۳	۲۴	کیفیت بالا
۰/۶۵۲							گروه هدف
	۰/۰	۰/۶۲۹	۰/۱۴۸	-۰/۲۴۶	-۰/۰۴۹	۲	تمام گروه های جنسیتی و سنی
	۹۹/۹	۰/۰۰۹	-۰/۰۲۰	-۰/۱۴۰	-۰/۰۸۰	۲۲	کودکان
	۹۹/۹	۰/۱۳۶	۰/۰۲۱	-۰/۱۵۴	-۰/۰۶۷	۱۰	نوپا و شیرخواران
	۹۵/۳	۰/۵۸۵	۰/۰۵۲	-۰/۰۹۲	-۰/۰۲۰	۱۷	زنان
۰/۶۵							نوع مداخله
	۹۹/۷	۰/۴۳۱	۰/۰۵۶	-۰/۱۳۲	-۰/۰۳۸	۹	اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی
	۹۹/۹	۰/۰۰۷	-۰/۰۱۷	-۰/۱۰۷	-۰/۰۶۲	۴۲	اضافه کردن آهن به آرد به همراه املاح و یا ویتامین ها
۰/۳۷۱							ترکیب شیمیایی آهن
	۹۹/۹	۰/۱۰۲	۰/۰۱۰	-۰/۱۱۲	-۰/۰۵۱	۲۴	Electrolytic iron
	۱۰۰	۰/۰۱۱	-۰/۰۳۳	-۰/۲۴۵	-۰/۱۳۹	۷	Ferrous fumarate
	۹۸/۴	۰/۷۸۱	۰/۱۳۳	-۰/۱۰۰	۰/۰۱۶	۶	Ferrous sulphate
	۰/۰	۰/۹۰۰	۰/۲۹۹	-۰/۲۶۳	۰/۰۱۸	۱	H-reduced elemental iron
	۹۹/۹	۰/۰۳۵	-۰/۰۱۲	-۰/۳۳۷	-۰/۱۷۵	۳	NaFeEDTA
	۹۹/۸	۰/۷۳۷	۰/۱۱۹	-۰/۱۶۹	-۰/۰۲۵	۴	Other
	۷۰/۴	۰/۵۸۳	۰/۰۸۶	-۰/۱۵۴	-۰/۰۳۴	۶	Unknown

جدول ۶: اثر غني سازی آرد با آهن بر شيوع فقر آهن به طور کلی و به تفکیک زیرگروه ها (مطالعات قبل و بعد)

P-value بين زیرگروه ها	آزمون هتروژنيته	اثر غني سازی آرد با آهن (Random effects model and 95% CI)				تعداد مطالعات	تغيير شيوع فقر آهن بين قبل و بعد از مداخله
		P-value	حد بالا	حد پايين	اندازه اثر		
-	۹۹/۹	۰/۰۰۱	--/۰۳۲	--/۱۱۴	--/۰۷۳	۴۰	کل
۰/۱۵۵							کیفیت مطالعات
	۹۹/۷	۰/۰۰۱	--/۰۴۵	--/۱۶۷	--/۱۰۶	۱۹	کیفیت پايين
	۹۹/۹	۰/۰۸۶	۰/۰۰۷	--/۱۰۱	--/۰۴۷	۲۱	کیفیت بالا
۰/۴۸۱							گروه هدف
	۰/۰	۰/۲۶۶	۰/۱۲۴	--/۴۴۸	--/۱۶۲	۱	تمام گروه های جنسیتی و سنی
	۹۹/۹	۰/۱۴۰	۰/۰۱۴	--/۱۰۲	--/۰۴۴	۲۱	کودکان
	۹۹/۹	۰/۰۳۷	--/۰۰۸	--/۲۴۳	--/۱۲۵	۵	نوپا و شیرخواران
	۹۷/۵	۰/۰۱۶	--/۰۱۸	--/۱۷۷	--/۰۹۷	۱۳	زنان
۰/۰۱							نوع مداخله
	۱۰۰	<۰/۰۰۱	--/۰۹۵	--/۲۹۲	--/۱۹۴	۵	اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی
	۹۹/۸	۰/۰۰۷	--/۰۱۵	--/۰۹۳	--/۰۵۴	۳۵	اضافه کردن آهن به آرد به همراه املاح و يا ويتامين ها
<۰/۰۰۱							ترکیب شيميايي آهن
	۹۵/۲	۰/۳۸۱	۰/۰۸۴	--/۰۳۲	۰/۰۲۶	۱۵	Electrolytic iron
	۹۹/۹	۰/۰۶۱	۰/۰۰۳	--/۱۵۹	--/۰۷۸	۶	Ferrous fumarate
	۹۷/۶	<۰/۰۰۱	--/۰۶۴	--/۲۱۷	--/۱۴۰	۷	Ferrous sulphate
	۹۹/۸	۰/۱۴۴	۰/۰۲۸	--/۱۹۵	--/۰۸۳	۳	H-reduced elemental iron
	۱۰۰	<۰/۰۰۱	--/۱۰۱	--/۳۲۴	--/۲۱۲	۳	NaFeEDTA
	۹۹/۹	<۰/۰۰۱	--/۱۴۶	--/۴۲۰	--/۲۸۳	۲	Other
	۸۱/۷	۰/۹۶۱	۰/۱۰۶	--/۱۱۱	--/۰۰۳	۴	Unknown

جدول ۷: اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن به طور کلی و به تفکیک زیرگروه ها (مطالعات قبل و بعد)

P-value بین زیرگروه ها	آزمون هتروژنیته	اثر غنی سازی آرد با آهن (Random effects model and 95% CI)				تعداد مطالعات	تغییر شیوع کم خونی فقر آهن بین قبل و بعد از مداخله
		P-value	حد بالا	حد پایین	اندازه اثر		
-	۱۰۰	۰/۱۸۱	۰/۰۷۳	-۰/۳۹۰	-۰/۱۵۸	۱۶	کل
۰/۰۰۲							کیفیت مطالعات
	۱۰۰	<۰/۰۰۱	-۰/۲۶۱	-۰/۸۰۲	-۰/۵۳۲	۴	کیفیت پایین
	۹۹/۶	۰/۶۸۲	۰/۱۲۴	-۰/۱۹۰	-۰/۰۳۳	۱۲	کیفیت بالا
۰/۷۷۳							گروه هدف
	۱۰۰	۰/۱۵۳	۰/۰۸۲	-۰/۵۲۱	-۰/۲۲۰	۱۱	کودکان
	۰/۰	۰/۹۳۱	۰/۹۵۵	-۱/۰۴۳	-۰/۰۴۴	۱	نوپا و شیرخواران
	۳۸/۸	۰/۹۴۶	۰/۴۸۳	-۰/۵۱۷	-۰/۰۱۷	۴	زنان
۰/۰۰۴							نوع مداخله
	۱۰۰	<۰/۰۰۱	-۰/۲۳۵	-۰/۸۰۵	-۰/۵۲۰	۴	اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی
	۹۹/۸	۰/۶۶۳	۰/۱۲۹	-۰/۲۰۲	-۰/۰۳۷	۱۲	اضافه کردن آهن به آرد به همراه املاح و یا ویتامین ها
۰/۹۶۹							ترکیب شیمیایی آهن
	۱۰۰	۰/۷۱۲	۰/۳۸۹	-۰/۵۶۹	-۰/۰۹۰	۴	Electrolytic iron
	۸۸/۰	۰/۸۲۰	۰/۴۹۰	-۰/۶۱۹	-۰/۰۶۴	۳	Ferrous fumarate
	۹۹/۹	۰/۵۲۴	۰/۳۲۳	-۰/۶۳۴	-۰/۱۵۵	۴	Ferrous sulphate
	۰/۰	۰/۷۷۹	۰/۸۱۹	-۱/۰۹۳	-۰/۱۳۷	۱	H-reduced elemental iron
	۱۰۰	۰/۲۱۴	۰/۱۷۵	-۰/۷۸۱	-۰/۳۰۳	۴	NaFeEDTA

جدول ۸: اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین (گرم در دسی لیتر) به طور کلی و به تفکیک زیرگروه ها (مطالعات مداخله ای شاهددار)

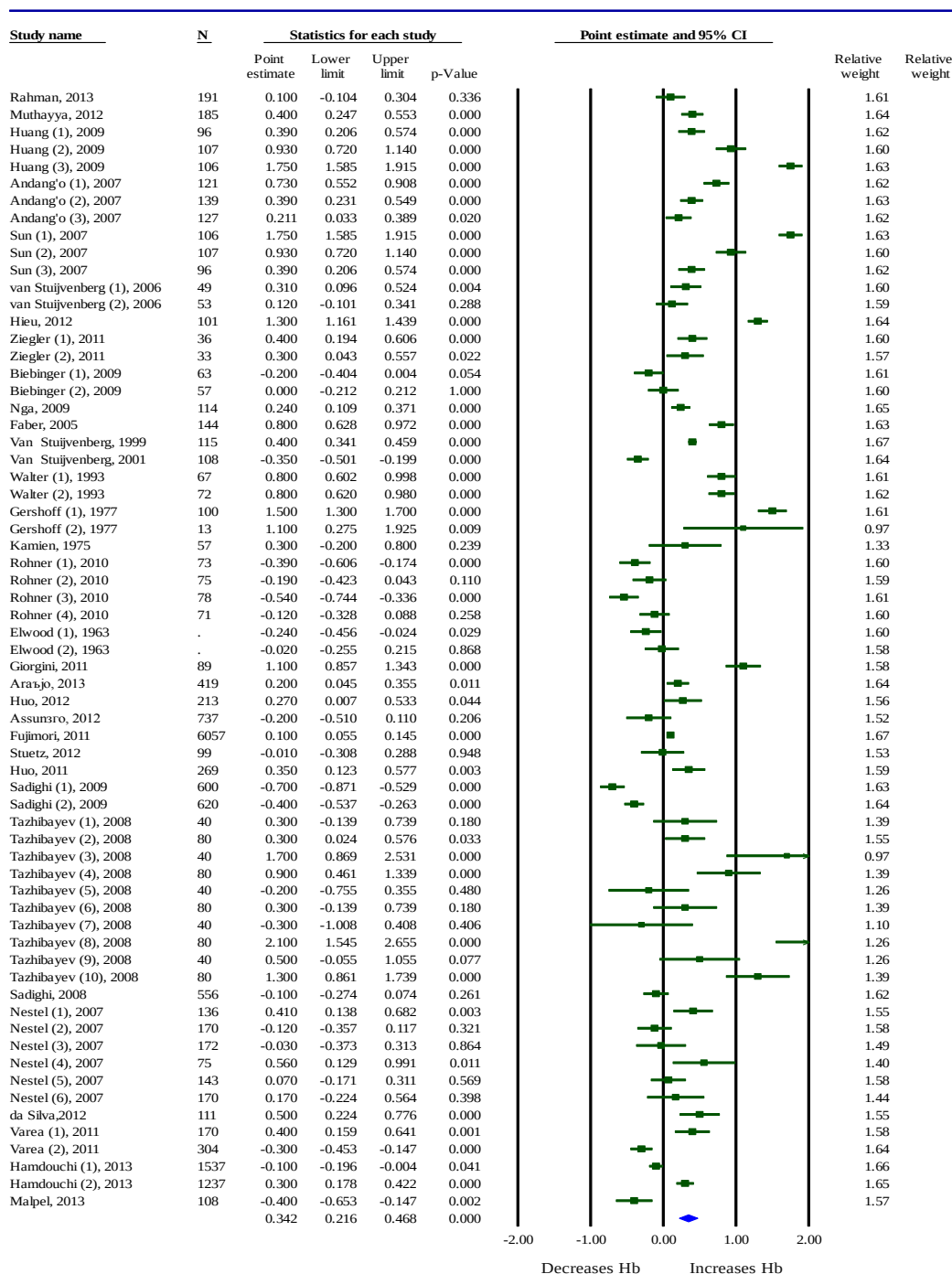
P-value بین زیرگروه ها	آزمون هتروژنیته	اثر غنی سازی آرد با آهن (Random effects model and 95% CI)					اختلاف "تغییر میانگین هموگلوبین بین قبل و بعد از مداخله" در گروه مداخله با گروه شاهد
		I ^۲	P-value	حد بالا	حد پایین	اندازه اثر	تعداد مطالعات
-	۹۳/۵	<۰/۰۰۱	۰/۴۸۰	۰/۱۴۶	۰/۳۱۳	۳۸	کل
۰/۶۹							کیفیت مطالعات
	۹۵/۶	۰/۰۰۶	۰/۵۹۹	۰/۱۰۰	۰/۳۵۰	۱۸	کیفیت پایین
	۸۸/۲	۰/۰۱۷	۰/۵۱۲	۰/۰۴۹	۰/۲۸۰	۲۰	کیفیت بالا
۰/۱۶۳							گروه هدف
	۸۴/۵	۰/۵۱۴	۰/۵۵۲	-۱/۱۰۳	-۰/۲۷۶	۲	تمام گروه های جنسیتی و سنی
	۹۵/۷	<۰/۰۰۱	۰/۶۷۴	۰/۲۳۹	۰/۴۵۶	۲۲	کودکان
	۸۸/۱	۰/۴۵۷	۰/۶۴۹	-۰/۲۹۲	۰/۱۷۹	۵	نوپا و شیرخواران
	۵/۶	۰/۵۱۲	۰/۴۶۹	-۰/۲۳۴	۰/۱۱۸	۹	زنان
۰/۱۵۵							نوع مداخله
	۹۵/۷	<۰/۰۰۱	۰/۶۵۷	۰/۲۰۸	۰/۴۳۳	۱۹	اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی
	۶۷/۹	۰/۰۶۵	۰/۴۲۳	-۰/۰۱۳	۰/۲۰۵	۱۹	اضافه کردن آهن به آرد به همراه املاح و یا ویتامین ها
۰/۰۰۵							ترکیب شیمیایی آهن
	۸۹/۷	۰/۰۶۲	۰/۴۶۳	-۰/۰۱۱	۰/۲۲۶	۱۵	Electrolytic iron
	۸۵/۷	۰/۰۷۴	۰/۸۴۵	-۰/۰۳۹	۰/۴۰۳	۴	Ferrous fumarate
	۸۸/۱	۰/۰۱۷	۱/۰۰۵	۰/۰۹۹	۰/۵۵۲	۴	Ferrous sulphate
	۰/۰	۰/۹۱۳	۰/۴۰۳	-۰/۴۵۰	-۰/۰۲۴	۵	H-reduced elemental iron
	۹۷/۶	<۰/۰۰۱	۱/۳۴۳	۰/۵۴۶	۰/۹۴۵	۵	NaFeEDTA
	۵۹/۷	۰/۷۷۹	۰/۳۷۲	-۰/۴۹۷	-۰/۰۶۲	۵	Other

جدول ۹: اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین (نانوگرم در میلی لیتر) به طور کلی و به تفکیک زیرگروه ها (مطالعات مداخله ای شاهددار)

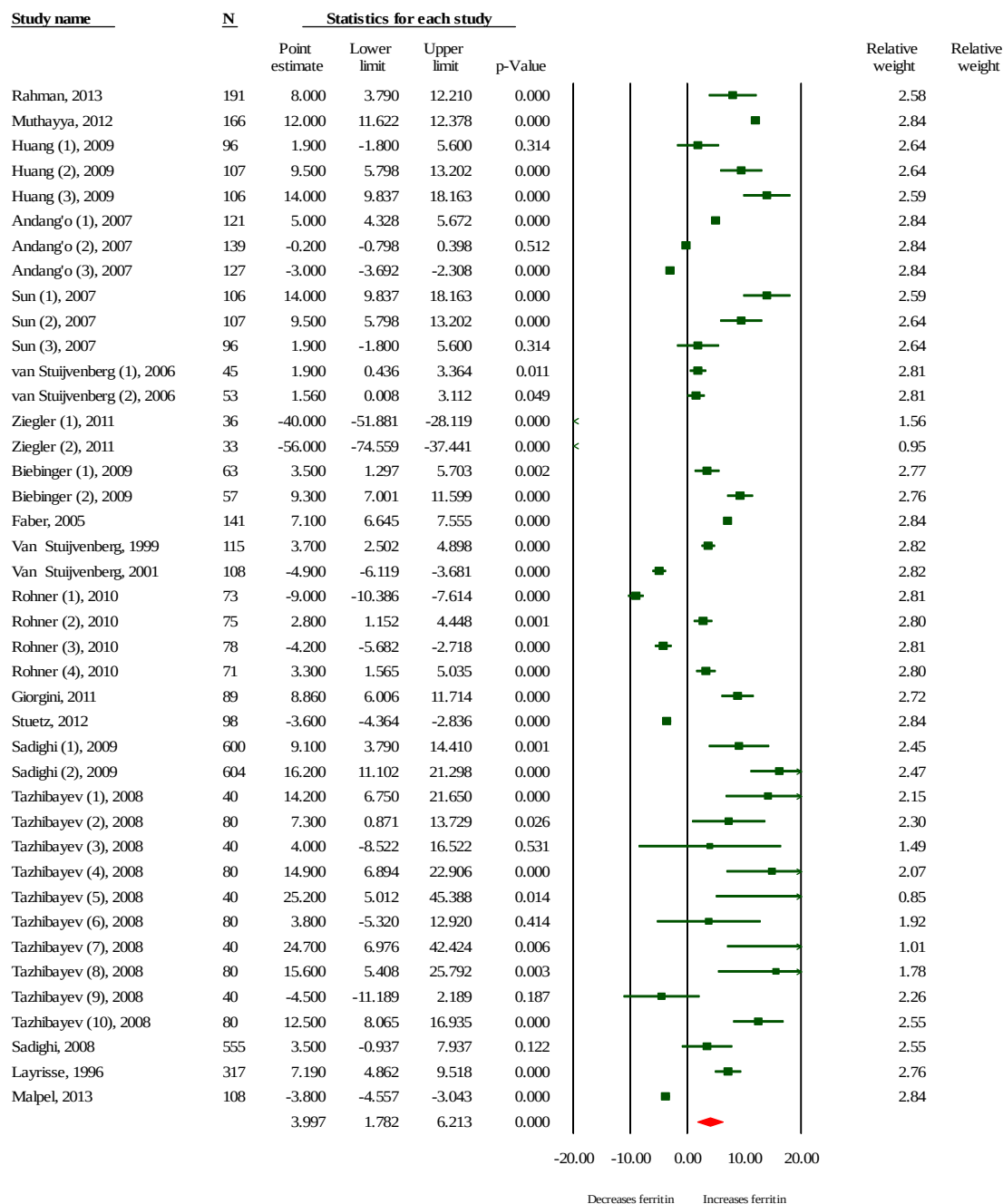
P-value بین زیرگروه ها	آزمون هتروژنیته	اثر غنی سازی آرد با آهن (Random effects model and 95% CI)				اختلاف "تغییر میانگین فریتین بین قبل و بعد از مداخله" در گروه مداخله با گروه شاهد	
		I ²	P-value	حد بالا	حد پایین	اندازه اثر	تعداد مطالعات
-	۹۶/۴	<۰/۰۰۱	۱۰/۲۴۶	۶/۶۹۴	۸/۴۷۰	۲۲	کل
۰/۱۱۵							کیفیت مطالعات
	۷۰/۵	<۰/۰۰۱	۱۴/۲۹۲	۷/۳۹۱	۱۰/۸۴۱	۷	کیفیت پایین
	۹۷/۵	<۰/۰۰۱	۹/۶۸۹	۵/۴۹۸	۷/۵۹۳	۱۵	کیفیت بالا
۰/۰۴۳							گروه هدف
	۹۵/۸	<۰/۰۰۱	۱۱/۴۸۱	۷/۴۳۷	۹/۴۵۹	۱۸	کودکان
	۰/۰	۰/۰۶۴	۱۵/۲۴۲	-۰/۴۴۲	۷/۴۰۰	۱	نوپا و شیرخواران
	۷۶/۷	۰/۳۷۷	۷/۵۵۱	-۲/۸۶۱	۲/۳۴۵	۳	زنان
۰/۹۹							نوع مداخله
	۹۳/۱	<۰/۰۰۱	۱۱/۷۶۱	۵/۰۹۶	۸/۴۲۸	۹	اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی
	۹۷/۲	<۰/۰۰۱	۱۱/۰۶۵	۵/۸۴۷	۸/۴۵۶	۱۳	اضافه کردن آهن به آرد به همراه املاح و یا ویتامین ها
<۰/۰۰۱							ترکیب شیمیایی آهن
	۹۴/۵	<۰/۰۰۱	۱۰/۶۵۵	۵/۴۹۴	۸/۰۷۴	۸	Electrolytic iron
	۹۵/۸	<۰/۰۰۱	۱۴/۵۱۴	۵/۰۰۶	۹/۷۶۰	۲	Ferrous fumarate
	۶۴/۰	<۰/۰۰۱	۱۲/۰۷۵	۳/۶۳۶	۷/۸۵۶	۴	Ferrous sulphate
	۰/۰	۰/۸۰۴	۴/۸۷۶	-۶/۲۹۱	-۰/۷۰۸	۲	H-reduced elemental iron
	۹۴/۳	<۰/۰۰۱	۱۶/۹۱۹	۱۰/۴۰۵	۱۳/۶۶۲	۵	NaFeEDTA
	۰/۰	۰/۶۷۴	۸/۳۱۵	-۵/۳۷۵	۱/۴۷۰	۱	Other

جدول ۱۰: اثر غني سازی آرد با آهن بر شيوع کم خونی به طور کلی و به تفکیک زیرگروه ها (مطالعات مداخله ای شاهددار)

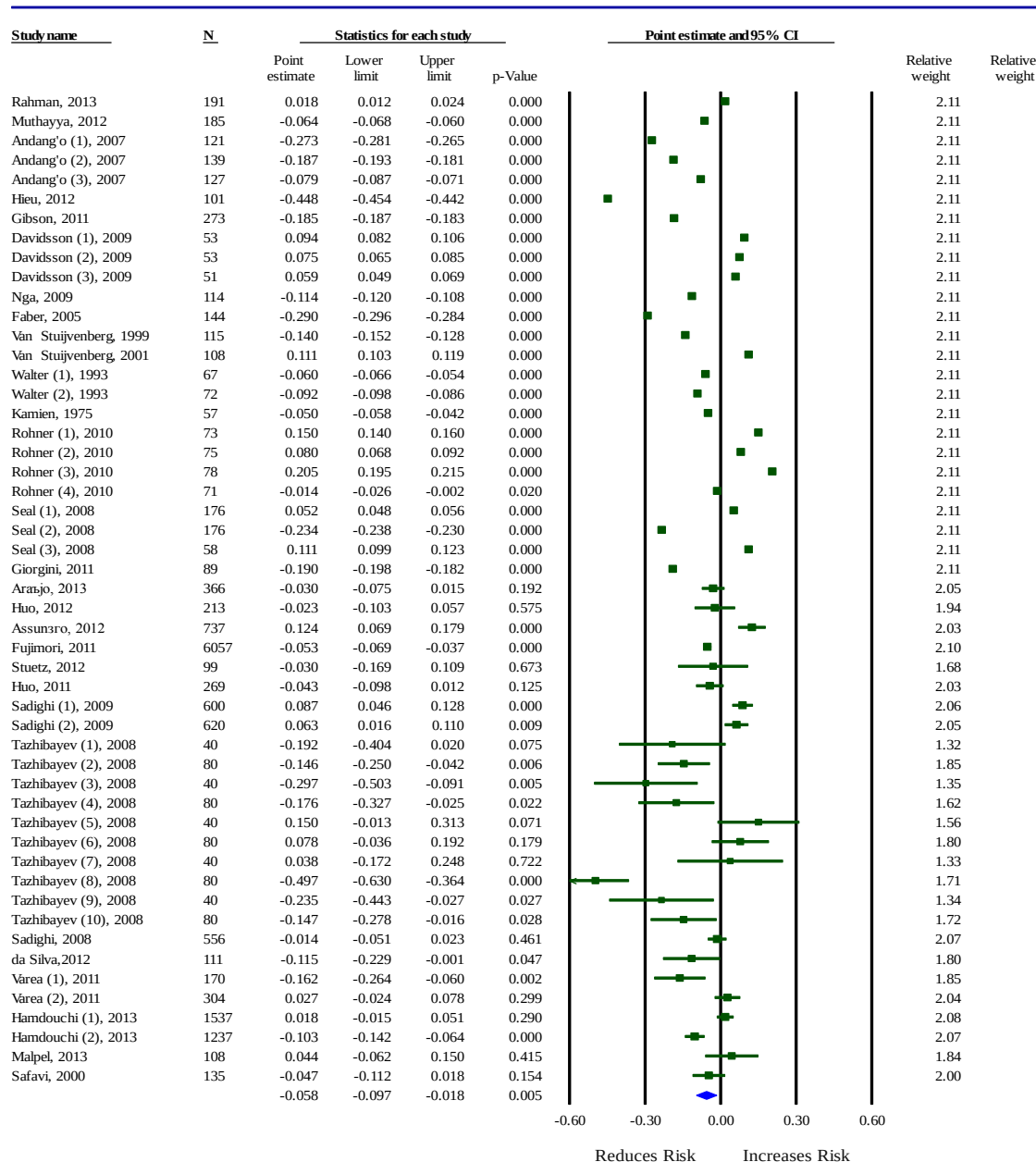
P-value بين زیرگروه ها	اثر غني سازی آرد با آهن (Random effects model and ۹۵% CI)						اختلاف "تغيير شيوع کم خونی بين قبل و بعد از مداخله" در گروه مداخله با گروه شاهد
	I ^۲	P-value	حد بالا	حد پايين	اندازه اثر	تعداد مطالعات	زیرگروه ها
-	۹۹/۸	۰/۰۰۲	-۰/۰۲۷	-۰/۱۲۳	-۰/۰۷۵	۱۹	کل
۰/۴۳۹							کیفیت مطالعات
	۹۶/۴	۰/۴۴۲	۰/۰۶۲	-۰/۱۴۱	-۰/۰۴۰	۴	کیفیت پایین
	۹۹/۸	۰/۰۰۱	-۰/۰۳۳	-۰/۱۳۷	-۰/۰۸۵	۱۵	کیفیت بالا
۰/۴۶							گروه هدف
	۹۹/۶	۰/۰۲۰	-۰/۰۱۰	-۰/۱۲۳	-۰/۰۶۷	۱۲	کودکان
	۹۹/۹	۰/۰۱۱	-۰/۰۲۸	-۰/۲۲۴	-۰/۱۲۶	۴	نویا و شیرخواران
	۰/۰	۰/۵۹۲	۰/۰۹۰	-۰/۱۵۸	-۰/۰۳۴	۳	زنان
۰/۳۶۸							نوع مداخله
	۹۹/۵	۰/۵۳۱	۰/۰۷۰	-۰/۱۳۷	-۰/۰۳۳	۴	اضافه کردن آهن به آرد به تنهایی
	۹۹/۸	۰/۰۰۲	-۰/۰۳۲	-۰/۱۴۱	-۰/۰۸۷	۱۵	اضافه کردن آهن به آرد به همراه املاح و یا ویتامین ها
<۰/۰۰۱							ترکیب شیمیایی آهن
	۹۸/۵	۰/۲۱۸	۰/۰۱۶	-۰/۰۷۰	-۰/۰۲۷	۹	Electrolytic iron
	۹۹/۷	<۰/۰۰۱	-۰/۱۰۹	-۰/۲۱۸	-۰/۱۶۴	۵	Ferrous fumarate
	۰/۰	۰/۷۱۳	۰/۱۱۷	-۰/۱۷۱	-۰/۰۲۷	۱	Ferrous sulphate
	۰/۰	۰/۲۴۲	۰/۱۹۵	-۰/۰۴۹	۰/۰۷۳	۱	H-reduced elemental iron
	۹۸/۸	<۰/۰۰۱	-۰/۰۵۹	-۰/۲۰۰	-۰/۱۲۹	۳	NaFeEDTA



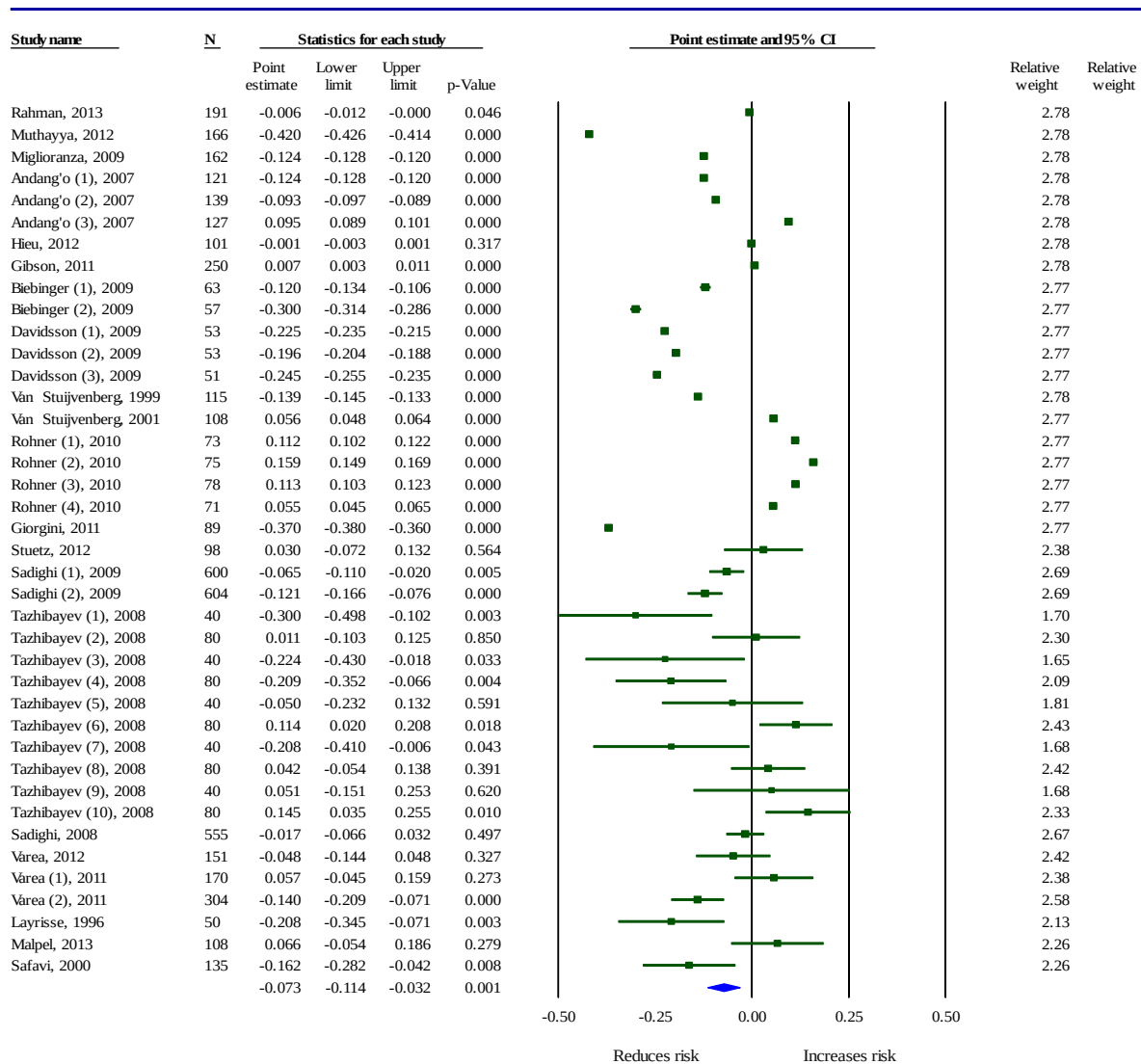
نمودار ۱: اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین (گرم بر دسی لیتر) در مطالعات قبل و بعد



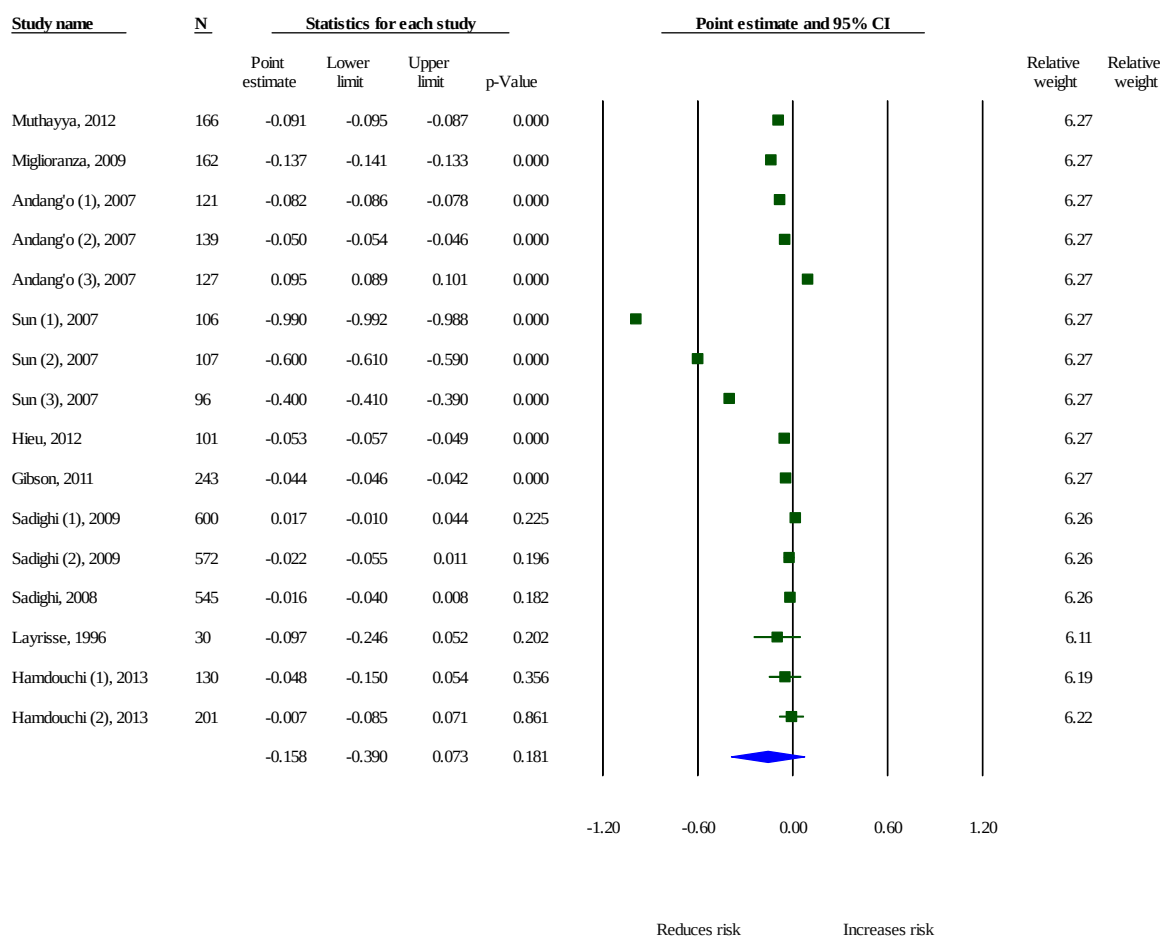
نمودار ۲: اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین (نانوگرم در میلی لیتر) در مطالعات قبل و بعد



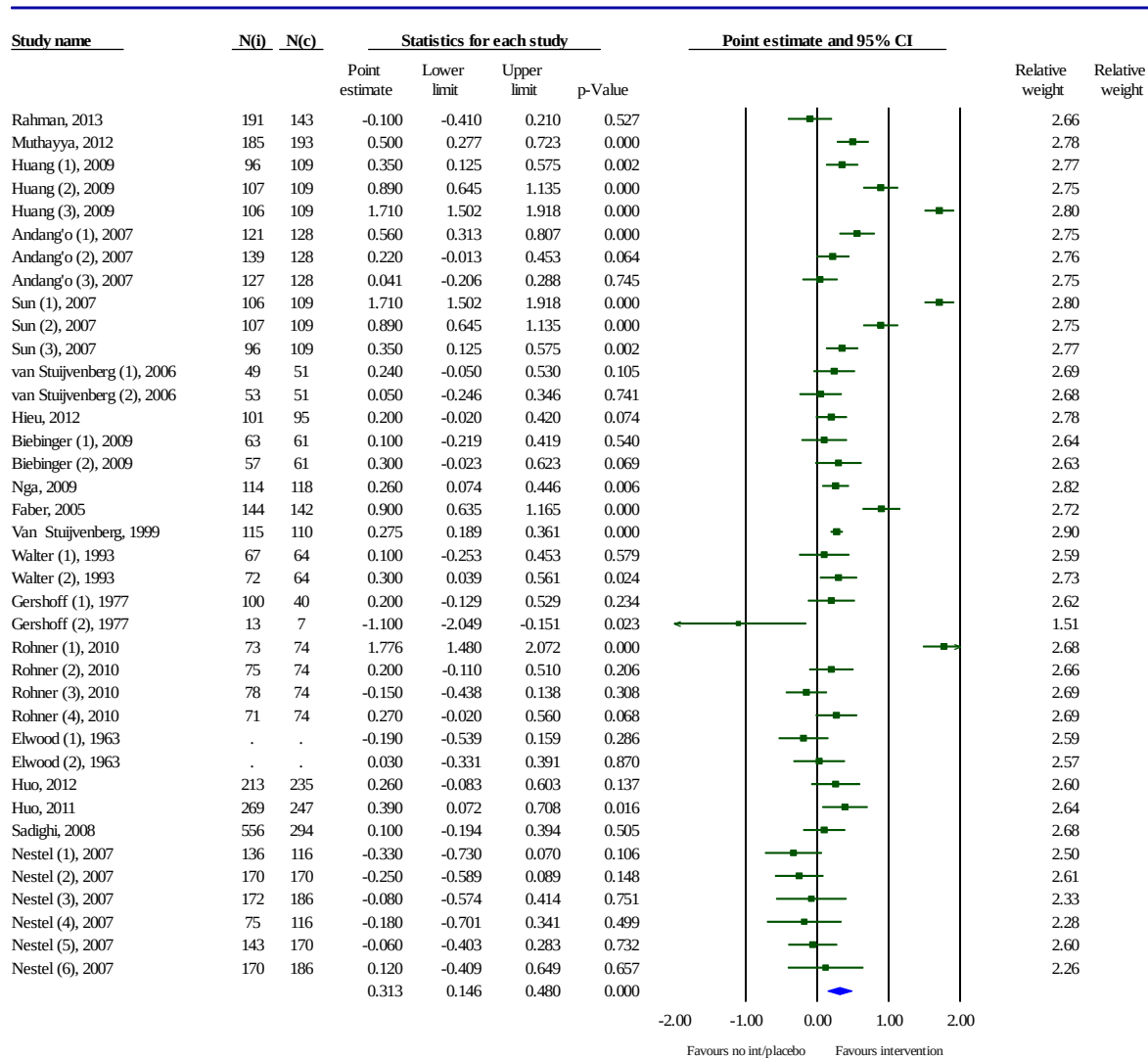
نمودار ۳: اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی در مطالعات قبل و بعد



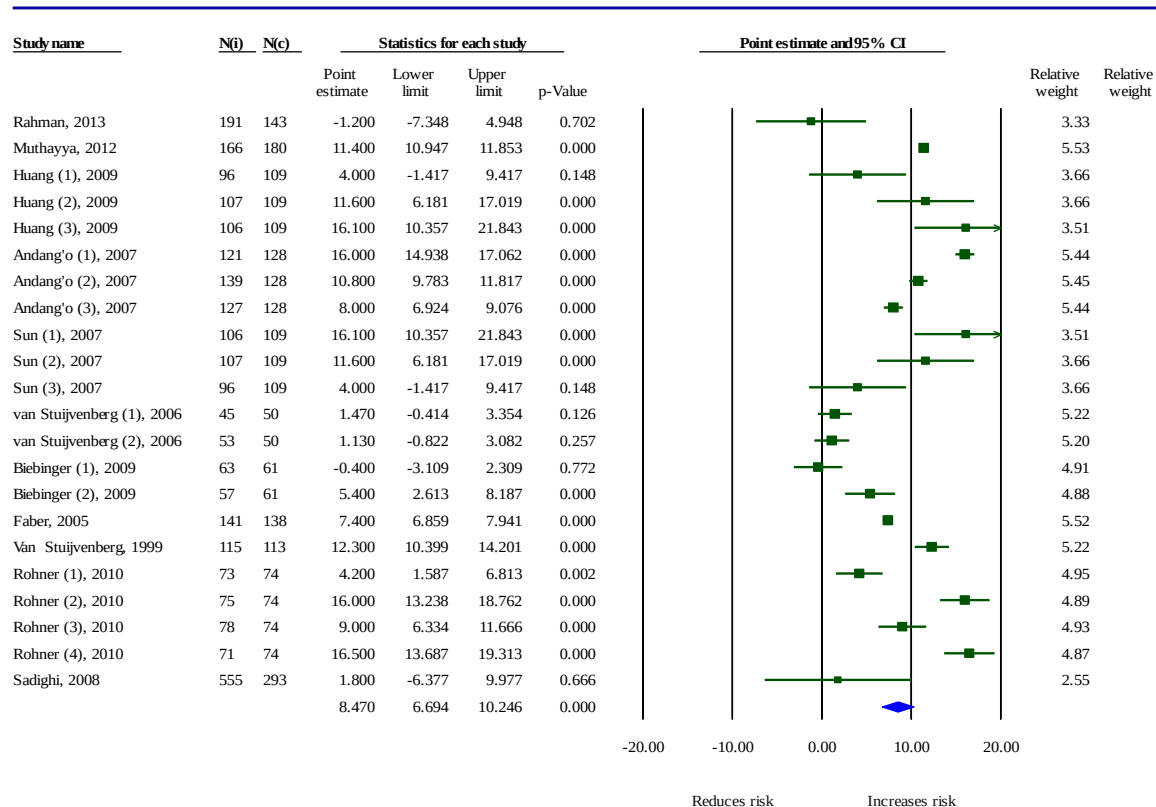
نمودار ۴: اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع فقر آهن در مطالعات قبل و بعد



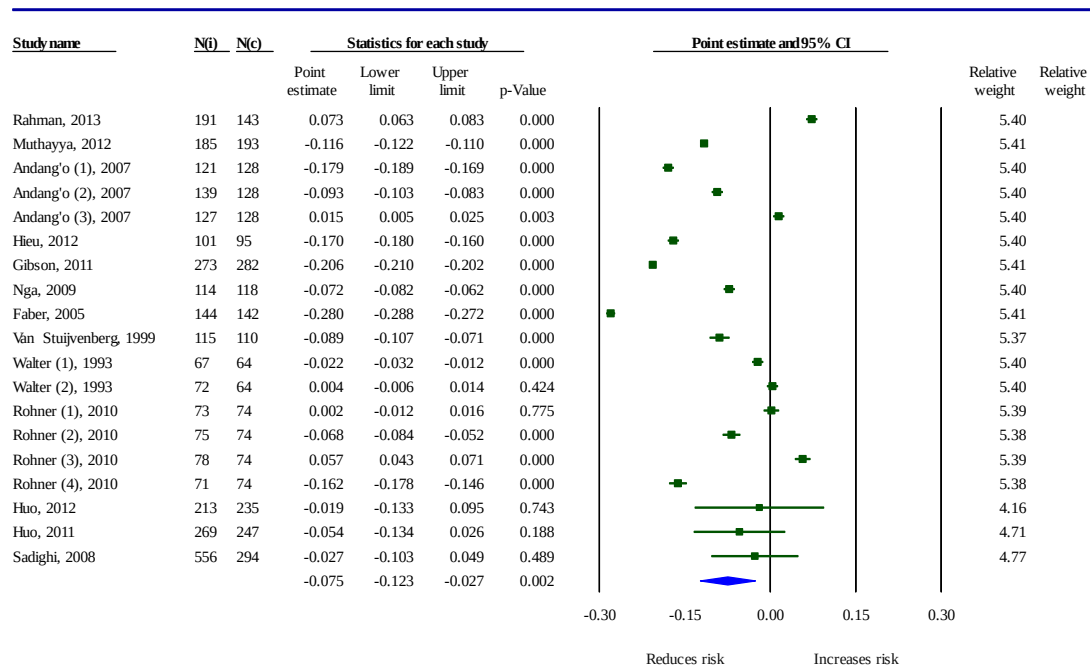
نمودار ۵ : اثر غنی سازی آرد با آهن بر شیوع کم خونی فقر آهن در مطالعات قبل و بعد



نمودار ۶: اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین (گرم بر دسی لیتر) در مطالعات مداخله ای شاهددار



نمودار ۷: اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین فریتین (نانوگرم در میلی لیتر) در مطالعات مداخله ای شاهددار



نمودار ۸: اثر غني سازی آرد با آهن بر شيوع کم خونی در مطالعات مداخله ای شاهددار

بحث و نتیجه‌گیری

غنی سازی مواد غذایی یکی از رویکردهای سلامت همگانی برای کنترل فقر آهن در جوامع است. آرد گندم در اغلب برنامه های غنی سازی به عنوان حامل استفاده می شود و اخیرا در ۸۲ کشور غنی سازی آرد گندم با آهن اجباری شده است. موفقیت برنامه غنی سازی مواد غذایی به چندین عامل شامل "وجود قوانین و مقررات مناسب"، "پایش و پی گیری اجرای برنامه"، "مصرف کافی مواد غذایی غنی شده با ریزمغذی ها" و "زیست دسترسی بالای مواد غذایی غنی شده با ریزمغذی ها" وابسته است [۵۶].

حدود ۵۴۰ میلیون نفر در سال ۲۰۰۷ به آرد گندم غنی شده با آهن دسترسی داشته اند ولی با این وجود، مرکز پیشگیری و کنترل بیماری ها در آمریکا توصیه کرده است که میزان پوشش آرد غنی شده در دنیا باید افزایش یابد تا بتوان بیشتر کم خونی را کنترل نمود [۵۷]. بدیهی است که اجرای چنین توصیه هایی در کشورهای در حال توسعه که منابع محدودی در اختیار دارند، زمانی مقرون به صرفه خواهد بود که برنامه های غنی سازی مواد غذایی دارای اثر بخشی لازم باشند. سیاستگذاران کشور ایران، آرد را به عنوان حامل مناسب برای غنی سازی با آهن و مقابله با کم خونی و فقر آهن در جمعیت کشور انتخاب کرده اند. بنابراین مطالعه حاضر، با هدف مرور نظام مند و فراتحلیل اثر مداخله غنی سازی آرد با آهن در دنیا انجام شد تا بتواند راه گشای سیاست گذاری های آتی در کشور باشد.

محدودیت های مطالعه حاضر عبارت بودند از: الف) با وجود ناهمگونی (هتروژنیته) زیاد بین مطالعات، انجام فراتحلیل و ارائه تخمین تجمیعی (اندازه اثر) با پیش فرض امکان استفاده از Random effects model و با احتیاط انجام شده است؛ ب) تفسیر نتایج در برخی زیرگروه ها به علت تعداد اندک مطالعات در زیرگروه مربوطه، باید با احتیاط انجام پذیرد؛ ج) کیفیت مطالعات با توجه اطلاعات موجود در مقالات تعیین شده است و چه بسا که مطالعات از کیفیت بالاتری برخوردار بوده اند ولی تمامی اطلاعات را ارائه نکرده و در نتیجه در گروه مقالات با کیفیت پایین قرار گرفته باشند؛ د) با وجودیکه استخراج داده ها توسط دو فرد مستقل انجام شده است اما ارزیابی کیفیت مقالات توسط یک نفر انجام شده است؛ ه) گردآوری داده های تمامی متغیرهای مستقل (Covariate) به علت تفاوت داده های مطالعات، مقدور نشد لذا

تحلیل زیرگروه ها فقط برای متغیرهای معدودی مقدور شد. به عنوان مثال، مقدار مصرف آرد غنی شده با آهن توسط گروه های تحت مطالعه و مقدار آهن افزوده به آرد، از موارد مهمی هستند که داده های آن ها در تمامی مطالعات در دسترس نبود؛ و تحلیل اثر غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هندسی هموگلوبین و میانگین هندسی فریتین، به علت کمبود حجم نمونه در این مطالعات، باید با احتیاط انجام پذیرد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد غنی سازی آرد با آهن بر میانگین هموگلوبین، میانگین فریتین، شیوع کم خونی، شیوع فقر آهن (فقط در مطالعات قبل و بعد) تاثیر داشته است و تاثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است. یک مطالعه مرور نظام مند نشان داده است که مصرف غذاهای غنی شده با آهن منجر به بهبود هموگلوبین، فریتین سرم و کاهش خطر کم خونی و فقر آهن شده است [۵۸].

مطالعه ای در سال ۲۰۱۵ نشان داده که برنامه غنی سازی آرد گندم در بهبود وضعیت آهن و کاهش کم خونی موفق بوده است [۵۹]. همچنین غنی سازی مواد غذایی با چند ریزمغذی شامل ویتامین A، آهن و سایر ریز مغذی ها منجر به بهبود مقدار هموگلوبین در کودکان و منجر به بهبود فریتین و هموگلوبین در زنان سنین باروری و زنان باردار شده است [۶۰]. یک مطالعه مرورری دیگر نیز نشان داد که مصرف مواد غذایی غنی شده با آهن منجر به بهبود هموگلوبین در کودکان زیر دو سال شده است [۶۱]. البته طبق شواهد یک مطالعه مرورری نظام مند، غنی سازی آرد با آهن چندان تاثیری بر کاهش شیوع کم خونی نداشته و بیشتر بر کاهش شیوع فقر آهن در زنان موثر بوده است [۶۲].

نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان داد در مطالعاتی که طراحی "قبل و بعد" داشتند، اثربخشی غنی سازی آرد با آهن در مقالات با "کیفیت پایین" بوده و در مطالعاتی که طراحی مداخله ای شاهددار داشتند، اثربخشی در مقالات با "کیفیت بالا" بوده است. همچنین ترکیب شیمیایی NaFeEDTA بیشترین نقش را در اثربخشی غنی سازی آرد با آهن داشته است.

البته مطالعات نیز نشان داده اند که فقط برخی از برنامه های غنی سازی مواد غذایی موثر بوده است و برنامه های غیرموثر اغلب از "ترکیبات آهن با زیست دسترسی پایین" استفاده کرده اند یا مقدار آهن مورد استفاده برای غنی سازی، اندک بوده است [۵۶].

سپم نویسندگان

ژيلا صديقي: مجری طرح و نگارش مقاله
سحرناز نجات: همکاری در تحليل داده ها و نوشتن مقاله
راحله رستمی: همکاری در استخراج داده ها

تشکر و قدردانی

اعتبار این طرح پژوهشی توسط معاونت پژوهش و فناوری جهاد دانشگاهی تامین شده است.

بطور کلی می توان نتیجه گرفت که غني سازی آرد با آهن منجر به بهبود میانگین هموگلوبین، بهبود میانگین فریتین و کاهش شیوع کم خونی شده و تا حدودی بر کاهش شیوع فقر آهن موثر بوده و اصلا تأثیری بر شیوع کم خونی فقر آهن نداشته است. البته باید دقت نمود که مطالعات مداخله ای شاهددار نتایج ارزشمندتری را نسبت به مطالعات قبل و بعد، در اختیار گذاشته اند و همچنین نوع ترکیب شیمیایی آهن از عوامل مهم در اثربخشی غني سازی آرد با آهن بوده است.

منابع

1. World Health Organization (WHO). The global prevalence of anaemia in 2011. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/ [accessed Oct 2017]
2. World Health Organization (WHO). Micronutrient deficiencies. Iron deficiency anaemia. Available at: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/> [accessed Oct 2017]
3. Sheykh Aleslam R, Abdollahi Z, Jamshidbeigi E, Salehian P, Malek Afzali H. A study of the prevalence of anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia among of child bearing age women (15-49) in Iran's urban rural areas. *Teb va Tazkieh* 2000; 47: 37 – 44 [in Persian]
4. Esmat B, Mohammad R, Behnam S, Shahrzad M, Soodabeh T, Minoo A, Saman S, Ali-Akbar H. Prevalence of Iron Deficiency Anemia among Iranian Pregnant Women; a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal Reprod Infertil* 2010; 11:17-24.
5. World Health Organization (WHO). Global Nutrition Targets 2025: Policy brief series. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_overview/en/ [accessed Oct 2017]
6. WHO/NMH/NHD/14.4 - World Health Organization. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148556/1/WHO_NMH_NHD_14.4_eng.pdf [accessed Oct 2017]
7. Regional Committee for the Eastern Mediterranean. Progress report on flour fortification in the Eastern Mediterranean Region. RC48/INF.DOC.6. 48th Sessions. Riyadh, Saudi Arabia: WHO; 2001
8. Sadighi J, Jahangiri K, Goshtasebi A, Rostami R. Effectiveness of flour fortification with iron on anemia and iron deficiency: a systematic review. *PAYESH* 2015; 14: 269-296 [in Persian]
9. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPoC). Suggested risk of bias criteria for EPoC reviews. Available at: <http://epoc.cochrane.org/epoc-specific-resources-review-authors> [accessed 11 Oct 2017]
10. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1 (2011). part2: General methods for Cochrane reviews. chapter8: Assessing risk of bias in included studies. 8.5. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. Available at: <http://handbook-5-1.cochrane.org/> [accessed 11 Oct 2017]
11. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal* 2011; 343: d5928
12. Fu R, Vandermeer BW, Shamliyan TA, O'Neil ME, Yazdi F, Fox SH, Morton SC. Handling Continuous Outcomes in Quantitative Synthesis. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews*. AHRQ Publication No. 13-EHC103-EF.

Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2013 Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0077775/> [accessed Oct 2017]

13. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. Section 4, Chapter 33, Meta-analysis. 2008. Lippincott Williams & Wilkins

14. Hund L, Northrop-Clewes CA, Nazario R, Suleymanova D, Mirzoyan L, Irisova M, Pagano M, Valadez JJ. A novel approach to evaluating the iron and folate status of women of reproductive age in Uzbekistan after 3 years of flour fortification with micronutrients. *PLoS One* 2013 19; 8:e79726

15. Araújo CR, Uchimura TT, Fujimori E, Nishida FS, Veloso GB, Szarfarc SC. Hemoglobin levels and prevalence of anemia in pregnant women assisted in primary health care services, before and after fortification of flour. *Rev Bras Epidemiol.* 2013; 16:535-45

16. Rahman AS, Ahmed T, Ahmed F, Alam MS, Wahed MA, Sack DA. Double-blind cluster randomised controlled trial of wheat flour chapatti fortified with micronutrients on the status of vitamin A and iron in school-aged children in rural Bangladesh. *Matern Child Nutrition* 2013; 25

17. Muthayya S, Thankachan P, Hirve S, Amalrajan V, Thomas T, Lubree H, Agarwal D, Srinivasan K, Hurrell RF, Yajnik CS, Kurpad AV. Iron fortification of whole wheat flour reduces iron deficiency and iron deficiency anemia and increases body iron stores in Indian school-aged children. *Journal of Nutrition* 2012; 142:1997-2003

18. Huo J, Sun J, Huang J, Li W, Wang L, Selenje L, Gleason GR, Yu X. Effectiveness of fortified flour for enhancement of vitamin and mineral intakes and nutrition status in northwest Chinese villages. *Food and Nutrition Bulletin* 2012; 33:161-8

19. Assuncao MC, Santos IS, Barros AJ, Gigante DP, Victora CG. Flour fortification with iron has no impact on anaemia in urban Brazilian children. *Public Health Nutrition* 2012; 15:1796-801

20. Fujimori E, Sato AP, Szarfarc SC, Veiga GV, Oliveira VA, Colli C, Moreira-Araújo RS, Arruda IK, Uchimura TT, Brunken GS, Yuyama LK, Muniz PT, Priore SE, Tsunehiro MA, Frazão Ad, Passoni CR, Araújo CR. Anemia in Brazilian pregnant women before and after flour fortification with iron. *Revista de Saude Publica* 2011; 45:1027-35

21. Stuetz W, Carrara VI, McGready R, Lee SJ, Erhardt JG, Breuer J, Biesalski HK, Nosten FH. Micronutrient status in lactating mothers before and

after introduction of fortified flour: cross-sectional surveys in Maella refugee camp. *European Journal of Nutrition* 2012; 51:425-34

22. Huo J, Sun J, Huang J, Li W, Wang L, Selenje L, Gleason GR, Yu X. The effectiveness of fortified flour on micro-nutrient status in rural female adults in China. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2011; 20:118-24

23. Sadighi J, Mohammad K, Sheikholeslam R, Amirkhani MA, Torabi P, Salehi F, Abdolahi Z. Anaemia control: lessons from the flour fortification programme. *Public Health* 2009; 123:794-9

24. Huang J, Sun J, Li WX, Wang LJ, Wang AX, Huo JS, Chen JS, Chen CM. Efficacy of different iron fortificants in wheat flour in controlling iron deficiency. *Biomedical and Environmental Sciences* 2009; 22:118-21

25. Tazhibayev S, Dolmatova O, Ganiyeva G, Khairov K, Ospanova F, Oyunchimeg D, Suleimanova D, Scrimshaw N. Evaluation of the potential effectiveness of wheat flour and salt fortification programs in five Central Asian countries and Mongolia, 2002-2007. *Food and Nutrition Bulletin* 2008; 29:255-65

26. Miglioranza LH, Breganó JW, Dichi I, Matsuo T, Dichi JB, Barbosa DS. Effectiveness of fortification of corn flour-derived products with hydrogen-reduced elemental iron on iron-deficiency anaemia in children and adolescents in southern Brazil. *Public Health Nutrition* 2009; 12:244-8

27. Sadighi J, Sheikholeslam R, Mohammad K, Pouraram H, Abdollahi Z, Samadpour K, Kolehdoz F, Naghavi M. Flour fortification with iron: a mid-term evaluation. *Public Health* 2008; 122:313-21

28. Andang'o PE, Osendarp SJ, Ayah R, West CE, Mwaniki DL, De Wolf CA, Kraaijenhagen R, Kok FJ, Verhoef H. Efficacy of iron-fortified whole maize flour on iron status of schoolchildren in Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:1799-806

29. Sun J, Huang J, Li W, Wang L, Wang A, Huo J, Chen J, Chen C. Effects of wheat flour fortified with different iron fortificants on iron status and anemia prevalence in iron deficient anemic students in Northern China. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2007; 16:116-21

30. Nestel P, Nalubola R, Sivakaneshan R, Wickramasinghe AR, Atukorala S, Wickramanayake T. The use of iron-fortified wheat flour to reduce anemia among the estate population in Sri Lanka. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 2004; 74:35-51

31. van Stuijvenberg ME, Smuts CM, Wolmarans P, Lombard CJ, Dhansay MA. The efficacy of ferrous bisglycinate and electrolytic iron as fortificants in bread in iron-deficient school children. *British Journal of Nutrition* 2006; 95:532-8
32. van Stuijvenberg ME, Smuts CM, Lombard CJ, Dhansay MA. Fortifying brown bread with sodium iron EDTA, ferrous fumarate, or electrolytic iron does not affect iron status in South African schoolchildren. *Journal of Nutrition* 2008; 138:782-6
33. da Silva CL, Saunders C, Szarfarc SC, Fujimori E, da Veiga GV. Anaemia in pregnant women before and after the mandatory fortification of wheat and corn flours with iron. *Public Health Nutrition* 2012; 15:1802-9
34. Hieu NT, Sandalinas F, de Sesmaisons A, Laillou A, Tam NP, Khan NC, Bruyeron O, Wieringa FT, Berger J. Multi-micronutrient-fortified biscuits decreased the prevalence of anaemia and improved iron status, whereas weekly iron supplementation only improved iron status in Vietnamese school children. *British Journal of Nutrition* 2012; 108:1419-27
35. Gibson RS, Kafwembe E, Mwanza S, Gosset L, Bailey KB, Mullen A, Baisley K, Filteau S. A micronutrient-fortified food enhances iron and selenium status of Zambian infants but has limited efficacy on zinc. *Journal of Nutrition* 2011; 141:935-43
36. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, Jeter JM, Theuer RC. Dry cereals fortified with electrolytic iron or ferrous fumarate are equally effective in breast-fed infants. *Journal of Nutrition* 2011; 141:243-8
37. Biebinger R, Zimmermann MB, Al-Hooti SN, Al-Hamed N, Al-Salem E, Zafar T, Kabir Y, Al-Obaid I, Petry N, Hurrell RF. Efficacy of wheat-based biscuits fortified with microcapsules containing ferrous sulfate and potassium iodate or a new hydrogen-reduced elemental iron: a randomised, double-blind, controlled trial in Kuwaiti women. *British Journal of Nutrition* 2009; 102:1362-9
38. Davidsson L, Sarker SA, Jamil KA, Sultana S, Hurrell R. Regular consumption of a complementary food fortified with ascorbic acid and ferrous fumarate or ferric pyrophosphate is as useful as ferrous sulfate in maintaining hemoglobin concentrations >105 g/L in young Bangladeshi children. *American Journal of Clinical Nutrition* 2009; 89:1815-20
39. Nga TT, Winichagoon P, Dijkhuizen MA, Khan NC, Wasantwisut E, Furr H, Wieringa FT. Multi-micronutrient-fortified biscuits decreased prevalence of anemia and improved micronutrient status and effectiveness of deworming in rural Vietnamese school children. *Journal of Nutrition* 2009; 139:1013-21
40. Faber M, Kvalsvig JD, Lombard CJ, Benadé AJ. Effect of fortified maize-meal porridge on anemia, micronutrient status, and motor development of infants. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 82:1032-9
41. van Stuijvenberg ME, Kvalsvig JD, Faber M, Kruger M, Kenoyer DG, Benadé AJ. Effect of iron-, iodine-, and beta-carotene-fortified biscuits on the micronutrient status of primary school children: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69:497-503
42. van Stuijvenberg ME, Dhansay MA, Smuts CM, Lombard CJ, Jogessar VB, Benadé AJ. Long-term evaluation of a micronutrient-fortified biscuit used for addressing micronutrient deficiencies in primary school children. *Public Health Nutrition* 2001; 4:1201-9
43. Walter T, Dallman PR, Pizarro F, Velozo L, Peña G, Bartholmey SJ, Hertrampf E, Olivares M, Letelier A, Arredondo M. Effectiveness of iron-fortified infant cereal in prevention of iron deficiency anemia. *Pediatrics* 1993; 91:976-82
44. Varea A, Malpeli A, Disalvo L, Apezteguía M, Falivene M, Ferrari G, Pereyras S, Carmuega E, Etchegoyen G, Vojkovic M, González HF. Evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean lactating mothers. *Biological Trace Element Research* 2012; 150:103-8
45. Varea A, Etchegoyen G, Vojkovic M, Disalvo L, Apezteguía M, Pereyras S, Pattín J, Ortale S, Carmuega E, González HF. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biological Trace Element Research* 2011; 143:1337-48
46. Layrisse M, Chaves JF, Mendez-Castellano, Bosch V, Tropper E, Bastardo B, González E. Early response to the effect of iron fortification in the Venezuelan population. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1996; 64:903-7
47. Gershoff SN, Brusis OA, Nino HV and Huber AM. Studies of the elderly in Boston. I. The effects of iron fortification on moderately anemic people. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1977; 30:226-34
48. Kamien M, Woodhill JM, Nobile S, Cameron P, Rosevear P. Nutrition in the Australian aborigines--

effects of the fortification of white flour. Australian and New Zealand Journal of Medicine 1975; 5:123-33

49. Hamdouchi A EL, Kari K EL, Mzibri M EL, Mokhtar N, Aguenou H. Does flour fortification with electrolytic elemental iron improve the prevalence of iron deficiency anaemia among women in childbearing age and preschool children in Morocco? Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 2013; 6:73-78

50. Rohner F, Zimmermann MB, Amon RJ, Vounatsou P, Tschannen AB, N'goran EK, Nindjin C, Cacou MC, Té-Bonlé MD, Aka H, Sess DE, Utzinger J, Hurrell RF. In a randomized controlled trial of iron fortification, anthelmintic treatment, and intermittent preventive treatment of malaria for anemia control in Ivorian children, only anthelmintic treatment shows modest benefit. Journal of Nutrition 2010;140:635-41

51. Seal A, Kafwembe E, Kassim IA, Hong M, Wesley A, Wood J, Abdalla F, van den Briel T. Maize meal fortification is associated with improved vitamin A and iron status in adolescents and reduced childhood anaemia in a food aid-dependent refugee population. Public Health Nutrition 2008; 11:720-8

52. Elwood PC. A clinical trial of iron-fortified bread. British Medical Journal 1963; 1:224

53. Malpeli A, Ferrari MG, Varea A, Falivene M, Etchegoyen G, Vojkovic M, Carmuega E, Disalvo L, Apezteguía M, Pereyras S, Tournier A, Vogliolo D, Gonzalez HF. Short-term evaluation of the impact of a fortified food aid program on the micronutrient nutritional status of Argentinian pregnant women. Biological Trace Element Research 2013; 155:176-83

54. Giorgini E, Fisberg M, De Paula RA, Ferreira AM, Valle J, Braga JA. The use of sweet rolls fortified with iron bis-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children. Archivos Latinoam Nutrition 2001; 51:48-53

55. Safavi SM, Azizzadeh A, Hosseini MR. A Pilot Study of Flour Fortification with Iron Sulfate in a

Defined Population in Isfahan – Iran. Journal of Research in Medical Sciences 2001; 4: 303- 306 [in Persian]

56. Food Fortification Initiative (FFI). Iron Fortification Programs and Iron Status. Atlanta, USA: Food Fortification Initiative (FFI), 2015. Available at: http://www.ffinetwork.org/why_fortify/documents/Iron_fortification_summary.pdf [accessed on Oct 2017]

57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron-worldwide, 2004 and 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57: 8-10

58. Gera T, Sachdev HS, Boy E. Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: systematic review of randomized controlled trials. American Journal of Clinical Nutrition 2012; 96:309-24

59. Martorell R, Ascencio M, Tacsan L, Alfaro T, Young MF, Addo OY, Dary O, Flores-Ayala R. Effectiveness evaluation of the food fortification program of Costa Rica: impact on anemia prevalence and hemoglobin concentrations in women and children. American Journal of Clinical Nutrition 2015; 101:210-7

60. Das JK, Salam RA, Kumar R, Bhutta ZA. Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review. Systematic Reviews 2013; 2:67

61. Athe R, Rao MV, Nair KM. Impact of iron-fortified foods on Hb concentration in children (<10 years): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Public Health Nutrition 2014; 17:579-86

62. Pachón H, Spohrer R, Mei Z, Serdula MK. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. Nutrition Reviews 2015; 73:780-95

ABSTRACT

Effect of flour fortification with iron on biochemical indicators of anemia and iron deficiency: Meta-analysis of interventional studies

Jila Sadighi^{1*}, Saharnaz Nedjat², Rahele Rostami¹

1. Health Metrics Research Center, Institute for Health Sciences Research, ACECR, Tehran, Iran

2. Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Payesh 2017; 6: 677- 713

Accepted for publication: 15 November 2017

[EPub a head of print-18 November 2017]

Objective (s): Food fortification is one of public health strategies to prevent and control anemia and iron deficiency. Flour fortification with iron and folic acid launched in 2001 in Iran. Thus the present meta-analysis conducted to assess the impact of flour fortification on hemoglobin, serum ferritin, anemia, iron deficiency and iron deficiency anemia.

Methods:

We searched English and Persian databases up to December 2013 to identify relevant studies. Quality assessment was conducted according to the EPOC (Cochrane Effective Practice and Organization of Care) statement. Meta-analysis was carried out using the Comprehensive Meta-Analysis version2 software. Random effects model was used due to the heterogeneity between the studies. Subgroup analysis and sensitivity analysis performed using CMA-2. Begg and Mazumdar' Rank Correlation Test and Egger's linear regression were adopted to test the possible publication bias.

Results:

A total of 42 articles (consisted 80 trials) were included in the study. Meta-analysis of "before-after studies" showed that flour fortification with iron resulted in a significant increase in hemoglobin levels (0.342 g/dl; 95% CI: 0.216 ~ 0.416, $p < 0.001$) and serum ferritin levels (3.997 ng/ml; 95% CI: 1.782 ~ 6.213, $p < 0.001$) and a reduced prevalence of anemia (-0.058; 95% CI: - 0.097 ~ - 0.018, $p = 0.005$) and prevalence of iron deficiency (-0.073; 95% CI: - 0.114 ~ - 0.032, $p = 0.001$) and no effect on iron deficiency anemia. Meta-analysis of "controlled trials" showed that flour fortification with iron resulted in a significant increase in hemoglobin levels (0.313 g/dl; 95% CI: 0.146 ~ 0.480, $p < 0.001$) and serum ferritin levels (8.470 ng/ml; 95% CI: 6.694 ~ 10.246, $p < 0.001$) and a reduced prevalence of anemia (-0.075; 95% CI: - 0.123 ~ - 0.027, $p = 0.002$) and no effect on iron deficiency and iron deficiency anemia. Subgroups analysis indicated that the effectiveness of flour fortification with iron was reported more often in the before and after studies in "low quality" articles than in the controlled trials in "high quality" articles. Meanwhile, the use of NaFeEDTA was the most important factor in the effectiveness of flour fortification with iron.

Conclusion:

The present meta-analysis provided evidence of the effectiveness of flour fortification with iron for improving hemoglobin and ferritin levels and reducing the risk of anemia. However, evidence of effectiveness for reducing the risk of iron deficiency was limited and there was no effect on iron deficiency anemia. It should be considered that controlled trials have provided more valuable results than before and after studies, and also chemical compound of iron was found to be an important factor in the effectiveness of flour fortification with iron.

Key Words: Flour fortification, Meta-analysis, Hemoglobin, Ferritin, Anemia, Iron deficiency, Iron deficiency anemia, Iran

Corresponding author: Health Metrics Research Center, Iranian Institute for Health Sciences Research, ACECR, Tehran, Iran
E-mail: sadighi@acecr.ac.ir