ارتباط سطح سرمی ویتامین D با میزان موفقیت حاملگی در یک سیکل بارورسازی تخمک در آزمایشگاه (IVF): یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر

سمیه عبدالعلی‌پور[۱]، مهسا روحی[۲]، شیرین اصولی تبریزی[۲]، الهه رضازاده[۳]، دکتر کبری حمدی[۴]، ندا نیک خصال[۲]، دکتر مژگان میرغفوروند[۵*]

۱. دانشجوی دکتری تخصصی مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۲. کارشناس ارشد مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۳. کارشناس مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران.
۴. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۵. استاد گروه مامایی، مرکز تحقیقات تعیین‌کننده‌های اجتماعی سلامت، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۰۴ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۲/۰۳/۰۸

خلاصه

مقدمه: کمبود ویتامین D در زنان ممکن است در پاتوژنز ناباروری و اختلال عملکرد قاعدگی نقش داشته باشد. با توجه به درصد بالای سطح سرمی ویتامین D ناکافی در زنان سنین تولید مثل، اخیراً نقش این ویتامین در فیزیولوژی تولیدمثل نیز مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط سطح سرمی ویتامین D با میزان موفقیت حاملگی در یک سیکل بارورسازی تخمک در آزمایشگاه (IVF) انجام گرفت.

روش‌کار: در این مطالعه کوهورت آینده‌نگر که در سال ۱۴۰۱ انجام شد، ۱۱۶ زن در سنین باروری و با تشخیص ناباروری اولیه یا ثانویه در اولین سیکل IVF خود تحت مطالعه قرار گرفتند. بر اساس میزان سرمی ویتامین D در نمونه خون سنجش شده به روش الایزا، ۷ روز قبل از انتقال جنین، مشارکت‌کنندگان در دو گروه کمبود یا ناکافی و کافی قرار گرفتند و از نظر وجود ساک حاملگی داخل رحمی و وجود ضربان قلب در سن حاملگی ۷ هفته ارزیابی شدند. ابزار جمع‌آوری داده‌ها پرسشنامه‌های مشخصات فردی- اجتماعی، تغذیه‌ای، ناباروری، چک‌لیست‌های ثبت نتایج آزمایش و پیامدهای بارداری بودند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و آزمون‌های کای دو، تی‌مستقل و رگرسیون لجستیک چندمتغیره انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی ویتامین D در افراد با بارداری موفق و بارداری ناموفق به‌ترتیب ۲۶/۸±۶۰/۳ و ۳۷/۴±۶۶/۵ (p=۰/۳۶۱) و فراوانی موفقیت بارداری در گروه ویتامین D کافی ۲۳/۳٪ و در گروه ناکافی ۱۳/۶٪ بود (p=۰/۲۴۷). بر اساس رگرسیون لجستیک چندگانه و با تعدیل متغیرهای مخدوشگر، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر میزان موفقیت بارداری وجود نداشت (نسبت شانس: ۲/۰۸؛ بازه اطمینان ۹۵٪: (۰/۴۵ تا ۹/۵))؛ (p=۰/۳۴۶).

نتیجه‌گیری: هرچند میزان سطح سرمی ویتامین D زنان نابارور با بارداری موفق بالاتر از سطح سرمی زنان با بارداری ناموفق بود، ولی این تفاوت معنی‌دار نبود.

کلمات کلیدی: بارورسازی آزمایشگاهی، ناباروری، ویتامین D

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر مژگان میرغفوروند؛ مرکز تحقیقات تعیین کننده‌های اجتماعی سلامت، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. **تلفن:** ۰۴۱-۳۴۷۷۲۶۹۹؛ **پست الکترونیک:** mirghafourvand@gmail.com

مقدمه

کمبود ویتامین D یک مشکل مهم سلامتی جهانی در همه گروه‌های سنی به‌ویژه در زنان و دختران، مخصوصاً در منطقه خاورمیانه مطرح شده است (۱). ویتامین D در دو ایزوفورم اصلی ویتامین D3 (کله‌کلسیفرول[1]) و ویتامین D2 (ارگوکلسیفرول[2]) وجود دارد که ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D3[3]، فرم فعال ویتامین D است (۲). ویتامین D3 از پیش‌ماده ۷- دهیدروکسی کلسترول در پوست و یا از مصرف غذاهایی مانند روغن ماهی یا زرده تخم‌مرغ، در حالی که ویتامین D2 از قارچ و مخمر حاصل می‌شود. شایان ذکر است که ویتامین D2 و D3 متابولیسم یکسان دارند (۳). ویتامین D در کبد به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D متابولیزه می‌شود و از غلظت سرمی آن می‌توان به‌عنوان شاخص وضعیت ویتامین D استفاده کرد (۴). میزان سرمی ویتامین D زیر ۲۰ کمبود، بین ۲۹-۲۱ ناکافی و بالای ۳۰ کافی در نظر گرفته می‌شود (۵). بر اساس مطالعه مروری تبریزی و همکاران (۲۰۱۸)، شیوع ویتامین D سرمی ناکافی در ایران در میان زنان غیرباردار ۶۱/۹٪ و در زنان باردار ۶۰/۴۵٪ می‌باشد (۶). همچنین مطالعه مروری چو و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که ۵۲-۲۰٪ زنان در سن تولیدمثل دچار کمبود ویتامین D هستند. با توجه به این موضوع، اخیراً نقش ویتامین D در فیزیولوژی تولید مثل نیز مورد توجه قرار گرفته است (۷).

وضعیت کمبود این ویتامین با ایجاد اختلال عملکرد سیستم ایمنی، سرطان، پسوریازیس، دیابت، لوسمی و استئوپروز همراه بوده است (۸). همچنین در زنان، کمبود ویتامین D ممکن است در پاتوژنز ناباروری و اختلال عملکرد قاعدگی نقش داشته باشد (۹). در شرایط آزمایشگاهی، دسیدوا و جفت می‌تواند هر دو نوع متابولیت فعال ویتامین D را تولید کند (۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D) (۱۰). تأثیر شکل فعال ویتامین D در ایمنی شناخته شده است. همچنین جدا از تأثیر مستقیم آن، در تنظیم رونویسی بسیاری از سایتوکاین‌ها که در تعدیل مسیرهای دیگر درون‌سلول که در لانه‌گزینی موفقیت‌آمیز نقش دارند، تأثیر می‌گذارد (۱۱).

پدیده ناباروری و تلاش برای درمان آن، چالش‌های فراوانی را برای زوجین به همراه دارد (۱۲). ناباروری، به‌معنای عدم دستیابی به یک بارداری موفق پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی محافظت نشده است و حدود ۱۲-۸٪ زوجین در سراسر جهان نابارور هستند (۱۳). همچنین مطالعه متاآنالیز مقدم و همکاران (۲۰۱۴) در ایران، شیوع نازایی را ۱۳/۲٪ گزارش کرد که میزان شیوع آن بالاتر از میانگین جهانی است (۱۴). از علل مختلف نازایی می‌توان به فاکتورهای تخمک‌گذاری، رحمی-لوله‌ای و عوامل مردانه اشاره کرد. همچنین در دهه‌های گذشته افزایش سن ازدواج و به تأخیر انداختن باروری، به یکی از علل مهم ناباروری تبدیل شده است (۱۵). بر اساس گزارشات، زنانی که مقادیر بالای ویتامین D دارند، شانس بالاتری برای باروری بعد از روش بارورسازی تخمک در آزمایشگاه (IVF)[4] دارند، ولی برعکس در افرادی که تحت درمان تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)[5] قرار می‌گیرند، مقادیر بالای ویتامین D تأثیری ندارد (۱۶). همچنین نشان داده شده است که میزان حاملگی بالینی در هر چرخه IVF در مقادیر نرمال ویتامین D در مقایسه با مقادیر ناکافی ویتامین D بیشتر است و نیز میزان حاملگی در هر انتقال جنین در گروه‌های کافی در مقایسه با گروه‌های ناکافی بیشتر است (۴). در مطالعه کارآزمایی اسدی و همکاران (۲۰۱۴)، تجویز ویتامین D به زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که مشکل ناباروری داشتند، باعث افزایش پرولیفراسیون آندومتر در طول سیکل تزریق اسپرم به داخل رحم (IUI)[6] در مقایسه با گروه دریافت کننده پلاسبو گردید (۱۷). در مطالعه مقطعی عربیان و همکاران (۲۰۱۸) که ۱۵۳ زن نابارور تحت القاء تخمک‌گذاری قرار گرفتند، سطح ویتامین D افراد اندازه‌گیری شد و نتایج نشان داد بین ضخامت آندومتر و همچنین تعداد فولیکول‌های انترال و سطح ویتامین D

[1] Colecalciferol
[2] Ergocalciferol
[3] 1,25-dihydroxyvitamin D3
[4] In vitro fertilization
[5] Intracytoplasmic sperm injection
[6] Intrauterine insemination

همبستگی وجود دارد، اما هیچ ارتباطی بین سطح سرمی ویتامین D و میزان باروری وجود نداشت (۱۸). همچنین شواهد حاصل از متاآنالیز مطالعه مروری کوزولینو و همکاران (۲۰۲۰) نیز نشان داد که سطح سرمی ویتامین D به‌نظر نمی‌رسد با نتایج موفقیت‌آمیز باروری IVF مرتبط باشد، اما در عین حال توصیه به انجام مطالعات همگروهی بیشتر جهت تعیین تأثیر آستانه ویتامین D بر نتایج باروری نموده است (۱۹).

آزمایش تعیین سطح سرمی ویتامین D نسبتاً ارزان و دردسترس است و درمان آن نیز پرهزینه نیست. بنابراین، تشخیص و درمان کمبود ویتامین D در زنانی که قصد استفاده از روش‌های کمک باروری را دارند، ممکن است مفید باشد (۷). با توجه به اهمیت نازایی در ایران (۱۵)، شیوع بالای کمبود ویتامین D در سنین تولید مثل (۸) و تضاد نتایج به‌دست آمده در مطالعات، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و میزان موفقیت حاملگی در یک سیکل IVF انجام گرفت.

روش‌کار

این مطالعه کوهورت آینده‌نگر در سال ۱۴۰۰ بر روی زنان با تشخیص ناباروری مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری بیمارستان الزهراء شهر تبریز انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان با سن باروری (۴۹-۱۵ سال) با تشخیص ناباروری اولیه یا ثانویه، زنان تحت اولین سیکل IVF و کیفیت جنین انتقال یافته گروه A (توده سلولی کاملاً متراکم) یا B (توده کمتر متراکم و شل) بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: انجام IVF جهت تشخیص بیماری‌های ارثی، از دست دادن مکرر بارداری، ابتلاء به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS)[1]، داشتن بیماری خودایمنی، داشتن هرگونه بدخیمی تشخیص داده شده، داشتن هرگونه بیماری مزمن، داشتن مشکلات قلبی- عروقی، داشتن بیماری‌های اندوکرین، نازایی به‌دلیل آندومتریوز شدید، ناهنجاری رحمی یا میوم رحم و نازایی به‌دلیل فاکتور مردانه شدید بود.

پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز (کد اخلاق: IR.TBZMED.REC.1399.764)، پژوهشگر با مراجعه به مرکز ناباروری بیمارستان الزهراء شهر تبریز، افراد دارای شرایط ورود به مطالعه را به‌صورت هدفمند شناسایی کرده و پس از ارائه اطلاعاتی به آن‌ها در مورد هدف و روش مطالعه و در صورت تمایل به شرکت در مطالعه، رضایت‌نامه کتبی از آن‌ها اخذ گردید. سپس پرسشنامه مشخصات دموگرافیک از طریق مصاحبه توسط پژوهشگر تکمیل شد و نمونه خون برای اندازه‌گیری میزان سرمی ویتامین D از تمام افراد شرکت‌کننده ۷ روز قبل از انتقال جنین (در روز تجویز هورمون گنادوتروپین جفتی انسانی یا HCG[2]) اخذ گردید. روش آزمایشگاهی سنجش سطح سرمی ویتامین D، الایزا بوده و برای همه شرکت‌کنندگان در یک آزمایشگاه واحد انجام شد. حمایت از فاز لوتئال در تمامی شرکت‌کنندگان پس از انتقال جنین به‌صورت دریافت آمپول پروژسترون عضلانی ۵۰ میلی‌گرمی یک روز در میان و شیاف واژینال پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت بود. مشارکت‌کنندگان بر اساس سطح سرمی ویتامین D در دو گروه ناکافی (زیر ۳۰) و کافی (بالای ۳۰) قرار گرفتند (۵). نمونه‌گیری تا زمانی انجام گرفت که تعداد نمونه در گروه با سطح ویتامین ناکافی به ۲۳ نفر (حجم نمونه تعیین شده) برسد و بدین‌ترتیب ۲۳ نفر در گروه با سطح ویتامین ناکافی و ۹۳ نفر در گروه با سطح ویتامین کافی قرار گرفتند، سپس شرکت‌کنندگان پیگیری شده و از نظر ساک حاملگی داخل رحمی و وجود ضربان قلب در سن حاملگی ۷ هفته بررسی شدند.

در این مطالعه برای جمع‌آوری داده‌ها از پرسشنامه محقق ساخته مشخصات فردی- اجتماعی، تغذیه‌ای، ناباروری، چک‌لیست ثبت نتایج آزمایش و چک‌لیست ثبت پیامدهای بارداری استفاده شد. پرسشنامه مشخصات فردی- اجتماعی، تغذیه‌ای و مامایی شامل سؤالاتی در زمینه سن زوجین، تحصیلات، شغل و شاخص توده بدنی (BMI)[3] زن، درآمد خانوار، تعداد فرزندان، نوع، مدت زمان و دلیل نازایی، داشتن سابقه

[1] Ovarian hyper stimulation syndrome

[2] Human chorionic gonadotropin

[3] body mass index

IVF، مصرف و فراوانی مکمل ویتامین D، تخم‌مرغ، پنیر یا شیر، جگر و قارچ توسط زن بود. برای تعیین روایی ابزار گردآوری اطلاعات از روایی محتوا و صوری کیفی استفاده شد؛ بدین‌صورت که پرسشنامه و چک-لیست‌ها در اختیار ۱۰ نفر از اعضای هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز قرار داده شد و بعد از اخذ نظرات، اصلاحات لازم انجام گرفت. برای تعیین پایایی آزمایش سطح سرمی ویتامین D، ۵ نمونه اول با دو نام مختلف به آزمایشگاه ارسال و ضریب همبستگی بین نتایج محاسبه گردید که برابر با ۱ بود.

حجم نمونه با توجه به اطلاعات موجود در مطالعه رودیک و همکاران (۱۸) و با در نظر گرفتن P۱=٪۶۴ (درصد بارداری در نژاد آسیایی در گروه با سطح سرمی ناکافی ویتامین D) P۲=٪۱۵ (درصد بارداری در نژاد آسیایی در گروه با سطح سرمی کافی ویتامین D)، آلفای دوطرفه برابر ۰/۰۵ و قدرت مطالعه برابر ٪۹۵، برای هر گروه ۲۳ نفر محاسبه شد (۲۰).

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نرمالیته داده‌های کمّی با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد که همه داده‌ها توزیع نرمال داشتند. برای توصیف مشخصات فردی- اجتماعی، تغذیه و مامایی از آمار توصیفی شامل میانگین و فراوانی (درصد)، برای تعیین ارتباط سطح سرمی ویتامین D با میزان موفقیت حاملگی در یک سیکل IVF در تحلیل دومتغیره از آزمون‌های کای دو و تی‌مستقل و در تحلیل چندمتغیره از رگرسیون لجستیک چندمتغیره با تعدیل متغیرهای مخدوشگر احتمالی استفاده شد، برای این منظور مشخصات فردی- اجتماعی، تغذیه‌ای و مامایی بین دو گروه با سطح ویتامین ناکافی و کافی مقایسه شد و مواردی که از نظر آماری بین دو گروه با $p<0/2$ متفاوت بودند، به‌عنوان متغیرهای مخدوشگر احتمالی وارد مدل شدند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه به‌ترتیب ۲۳ و ۹۳ زن نابارور در گروه با سطح سرمی ناکافی و کافی وارد مطالعه شده و سطح سرمی ویتامین D آن‌ها مورد سنجش قرار گرفت، ولی ۴ نفر از شرکت‌کنندگان (۱ نفر از گروه ناکافی و ۳ نفر از گروه کافی) جهت انجام عمل IVF حضور نیافته و از مطالعه خارج شدند. میانگین سن شرکت‌کنندگان و همسرانشان در گروه با سطح سرمی ویتامین D ناکافی به‌ترتیب ۷/۶±۳۳/۱ و ۷/۲±۳۷/۳ و در گروه کافی ۶/۱±۳۳/۷ و ۶/۵±۳۸/۱ بود که تفاوت آماری معنی-داری بین دو گروه از نظر سن (p=۰/۷۳۰) و سن همسر (p=۰/۵۹۸) وجود نداشت. میانگین شاخص توده بدنی زنان در گروه ناکافی ۲/۴±۲۶/۵ و در گروه کافی ۴/۲±۲۷/۱ بود (p=۰/۴۳۰).

بیشترین نوع ناباروری در هر دو گروه، از نوع اولیه بود (p=۰/۵۹۲) و حدود نیمی از علل نازایی در هر دو گروه مربوط به فاکتورهای مردانه بود (p=۰/۱۰۷). تمام شرکت‌کنندگان در گروه با سطح ویتامین D کافی و ۲۱ نفر (٪۹۵) در گروه ناکافی مکمل ویتامین D مصرف می‌کردند (p=۰/۱۹۰) و از نظر دوز مصرفی (p=۰/۰۰۸) و فراوانی مصرف، بین دو گروه تفاوت آماری معناداری وجود داشت (p=۰/۰۰۱). از نظر مصرف مواد غذایی حاوی ویتامین D، گروه با سطح ویتامین D کافی به‌طور معناداری مصرف قارچ بیشتری نسبت به گروه با سطح ویتامین ناکافی داشتند (p=۰/۰۰۱). از نظر تعداد جنین-های انتقال‌یافته نیز تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۴۶۷) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه مشخصات فردی- اجتماعی شرکت‌کنندگان در گروه‌های مطالعه

متغیر \ گروه		گروه با ویتامین D سرمی ناکافی (۲۳ نفر)	گروه با ویتامین D سرمی کافی (۹۳ نفر)	سطح معنی‌داری
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
سن (سال)	زیر ۴۰	۱۶ (۷۲/۷)	۷۹ (۸۴)	*۰/۲۲۷
	۴۰ و بالاتر	۶ (۲۷/۳)	۱۵ (۱۶)	
	انحراف‌معیار±میانگین	۷/۶±۳۳/۱	۷/۶±۳۳/۱	**۰/۷۳۰

سن همسر (سال)	۲۷-۴۰	۱۵ (۶۹/۲)	۶۶ (۷۰/۲)	۰/۵۲۰***
	۴۱-۵۷	۷ (۳۱/۸)	۲۸ (۲۹/۸)	
	انحراف‌معیار±میانگین	۳۷/۳±۷/۲	۳۸/۱±۶/۵	۰/۵۹۸**
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	نرمال (۱۸/۵-۲۴/۹)	۶ (۲۷/۳)	۲۹ (۳۰/۹)	۰/۱۱۷****
	اضافه وزن (۲۵-۲۹/۹)	۱۵ (۶۸/۲)	۴۸ (۱۵/۱)	
	چاق (≥۳۰)	۱ (۴/۵)	۱۷ (۱۸/۱)	
	انحراف‌معیار±میانگین	۲۶/۵±۲/۴	۲۷/۱±۴/۲	۰/۴۳۰**
تحصیلات	بیسواد/ ابتدایی	۹ (۴۰/۹)	۳۷ (۳۹/۴)	۰/۵۳۹***
	دیپلم/ دانشگاهی	۱۳ (۵۹/۱)	۵۷ (۶۰/۶)	
شغل	کارمند	۱۸ (۸۱/۸)	۸۴ (۸۹/۴)	۰/۲۵۸***
	خانه‌دار	۴ (۱۸/۲)	۱۰ (۱۰/۶)	
درآمد خانوار	کافی	۵ (۲۲/۷)	۲۳ (۲۴/۵)	۰/۳۲۲****
	نسبتاً کافی	۱۳ (۵۹/۱)	۶۱ (۶۴/۹)	
	ناکافی	۴ (۱۸/۲)	۱۰ (۱۰/۶)	
نوع ناباروری	اولیه	۱۹ (۸۶/۴)	۸۰ (۸۵/۱)	۰/۵۹۲*
	ثانویه	۳ (۱۳/۶)	۱۴ (۱۴/۹)	
علت باروری	مردانه	۱۲ (۵۴/۵)	۴۷ (۵۰)	۰/۱۰۷****
	زنانه	۷ (۳۱/۸)	۱۷ (۱۸/۱)	
	هر دو	۲ (۹/۱)	۱۴ (۱۴/۹)	
	ناشناخته	۱ (۴/۵)	۱۶ (۱۷)	
طول مدت ناباروری	زیر ۱۰ سال	۱۶ (۷۲/۷)	۶۷ (۷۱/۳)	۰/۵۶۰***
	۱۰ سال و بالاتر	۶ (۲۷/۳)	۲۷ (۲۸/۷)	
تعداد فرزندان زنده	صفر	۱۹ (۸۶/۴)	۸۰ (۸۵/۱)	۰/۵۹۲***
	۱ یا ۲	۳ (۱۳/۶)	۱۴ (۱۴/۹)	
مصرف ویتامین D	بله	۲۱ (۹۵/۵)	۹۴ (۱۰۰)	۰/۱۹۰*
	خیر	۱ (۴/۵)	۰	
دوز ویتامین D	۱۰۰۰ IU	۱۴ (۶۳/۶)	۳۱ (۳۳)	۰/۰۰۸***
	۵۰۰۰ IU	۸ (۳۶/۴)	۶۳ (۶۷)	
فراوانی مصرف ویتامین D	هرگز/ به‌ندرت	۴ (۱۸/۲)	۱ (۱/۱)	<۰/۰۰۱****
	برخی اوقات	۶ (۲۷/۳)	۶۳ (۶۷)	
	روزانه	۱۲ (۵۴/۵)	۳۰ (۳۱/۹)	
مصرف تخم‌مرغ	بله	۲۱ (۹۵/۵)	۸۸ (۹۳/۶)	۰/۶۸۱*
	خیر	۱ (۴/۵)	۶ (۶/۴)	
فراوانی مصرف تخم‌مرغ	هرگز	۱ (۴/۵)	۴ (۴/۳)	۰/۴۵۷****
	۲ بار در هفته	۱۲ (۵۴/۵)	۴۷ (۵۰)	
	۱ روز در میان	۷ (۳۱/۸)	۳۳ (۳۵/۱)	
	روزانه	۲ (۹/۱)	۱۰ (۱۰/۶)	
مصرف ماهی	بله	۸ (۳۶/۴)	۳۰ (۳۱/۹)	۰/۴۳۴***
	خیر	۱۴ (۶۳/۶)	۶۴ (۶۸/۱)	
فراوانی مصرف ماهی	هرگز	۱۴ (۶۳/۶)	۶۴ (۶۸/۱)	۰/۲۸۸****
	۱ بار در ماه	۴ (۱۸/۲)	۹ (۹/۶)	
	۲ بار در هفته	۴ (۱۸/۲)	۲۱ (۲۲/۳)	
مصرف جگر	بله	۱۲ (۵۴/۵)	۵۲ (۵۵/۳)	۰/۵۶۶***

	خیر	(۴۵/۵) ۱۰	(۴۴/۷) ۴۲	
فراوانی مصرف جگر	هرگز/ برخی اوقات	(۵۰) ۱۱	(۴۷/۹) ۴۵	****۰/۳۶۶
	۱ یا ۲ بار در هفته	(۴۰/۹) ۹	(۵۰) ۴۷	
	روزانه/ یک روز در میان	(۹/۱) ۲	(۲/۱) ۲	
مصرف شیر/پنیر	بله	(۹۵/۵) ۲۱	(۹۵/۷) ۹۰	*۰/۶۵۸
	خیر	(۴/۵) ۱	(۴/۳) ۴	
فراوانی مصرف شیر/پنیر	هرگز/یک بار در ماه	۰	(۵/۳) ۵	****۰/۳۰۰
	۲ بار در هفته	(۴/۵) ۱	(۴/۳) ۴	
	یک روز در میان	(۳۶/۴) ۸	(۱۸/۱) ۱۷	
	روزانه	(۵۹/۱) ۱۳	(۶۶) ۶۲	
مصرف قارچ	بله	(۸۶/۴) ۱۹	(۵۳/۲) ۵۰	***۰/۰۰۳
	خیر	(۱۳/۶) ۳	(۴۶/۸) ۴۴	
فراوانی مصرف قارچ	هرگز	(۱۳/۶) ۳	(۴۶/۸) ۴۴	****۰/۰۰۱
	۱ یا ۲ بار در سال	(۴/۵) ۱	(۱/۱) ۱	
	۱ یا ۲ بار در هفته	(۷۷/۳) ۱۷	(۴۶/۸) ۴۴	
	روزانه/یک روز در میان	(۴/۵) ۱	(۵/۳) ۵	
مصرف سیگار/قلیان	خیر	(۱۰۰) ۲۲	(۱۰۰) ۱۱۶	
تعداد جنین‌های انتقال یافته (۲۲ نفر)	تکی/دوتایی	(۵۰) ۱۱	(۴۷/۸) ۴۳	***۰/۴۶۷
	سه تایی/چهارتایی	(۵۰) ۱۱	(۵۲/۲) ۴۷	

*آزمون دقیق فیشر، ** آزمون تی مستقل، *** آزمون کای دو، **** آزمون مجذور کای روند

میانگین سطح سرمی ویتامین D در افراد با بارداری موفق و بارداری ناموفق به‌ترتیب ۲۶/۸±۶۰/۳ و ۳۷/۴±۶۶/۵ بود که بر اساس آزمون تی‌مستقل، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (p=۰/۳۶۱) (جدول ۲).

جدول ۲- ارتباط سطح سرمی ویتامین D با موفقیت بارداری/ضربان قلب جنین بر اساس آزمون تی مستقل

متغیر		انحراف معیار±میانگین	سطح معنی‌داری
موفقیت بارداری/ضربان قلب	بله	۲۶/۸±۶۰/۳	*۰/۳۶۱
	خیر	۳۷/۴±۶۶/۵	

*آزمون تی مستقل

فراوانی موفقیت بارداری در گروه ویتامین D کافی (۲۳/۳٪) بیشتر از گروه ویتامین D ناکافی (۱۳/۶٪) بود، ولی بر اساس آزمون کای دو، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۳۹۷) (جدول ۳).

جدول ۳- ارتباط سطح سرمی ویتامین D با موفقیت بارداری/ضربان قلب جنین بر اساس آزمون کای دو

متغیر		ویتامینD سرمی ناکافی	ویتامینD سرمی کافی	سطح معنی‌داری
موفقیت بارداری/ضربان قلب	بله	(۱۳/۶) ۳	(۲۳/۳) ۲۱	*۰/۲۴۷
	خیر	(۸۶/۴) ۱۹	(۷۶/۷) ۶۹	

*آزمون کای دو

بر اساس رگرسیون لجستیک چندمتغیره و با تعدیل متغیرهای مخدوشگر احتمالی شامل BMI، علت ناباروری، مصرف مکمل ویتامین D، دوز و فراوانی آن و همچنین مصرف قارچ نیز تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت (نسبت شانس: ۲/۰۸؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۴۵ تا ۹/۵؛ p=۰/۳۴۶) (جدول ۴).

جدول ۴- ارتباط سطح سرمی ویتامین D با موفقیت بارداری/ضربان قلب جنین بر اساس آزمون رگرسیون لجستیک چندمتغیره

	متغیر	نسبت شانس تعدیل شده (فاصله اطمینان ۹۵٪)	سطح معنی‌داری
ویتامین D سرمی	ناکافی	۲/۱ (۹/۵ تا ۰/۴)	۰/۳۴۶
	کافی	۱	
فراوانی مصرف ویتامین D	هرگز/ به‌ندرت	۰/۸ (۱۳/۸ تا ۰/۰)	۰/۸۵۹
	برخی اوقات	۱/۲ (۱۱/۳ تا ۰/۱)	۰/۸۶۹
	روزانه	۱	
دوز ویتامین D	۱۰۰۰ IU	۱/۲ (۱۰/۳ تا ۰/۱۲)	۰/۹۲۹
	۵۰۰۰ IU	۱	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/ مترمربع)	نرمال (۱۸/۵-۲۴/۹)	۱/۷ (۷/۹ تا ۰/۴۱)	۰/۴۳۹
	اضافه وزن (۲۵-۲۹/۹)	۱/۵ (۶/۱ تا ۰/۴۱)	۰/۵۱۳
	چاق (≥۳۰)	۱	
فراوانی مصرف قارچ	هرگز	۱۱/۲ (۳۸/۹ تا ۰/۳)	۰/۱۸۵
	۱ یا ۲ بار در سال	۸/۷ (۳۴/۴ تا ۰/۸)	۰/۹۹۹
	۱ یا ۲ بار در هفته	۵/۲ (۱۶/۲ تا ۰/۲)	۰/۳۴۷
	روزانه/یک روز در میان	۱	
علت باروری	مردانه	۱/۴ (۵/۳ تا ۰/۴۰)	۰/۵۶۳
	زنانه	۳/۱ (۱۶/۵ تا ۰/۶۰)	۰/۱۷۴
	هردو	۳/۷ (۲۴/۹ تا ۰/۵۶)	۰/۱۷۲
	ناشناخته	۱	

*رگرسیون لجستیک چند متغیره تعدیل‌شده بر اساس دسته‌بندی شاخص توده بدنی، علت ناباروری، وضعیت مصرف ویتامین D، دوز و فرکانس مصرف آن، مصرف قارچ و فرکانس مصرف آن

بحث

در مطالعه حاضر که با هدف تعیین ارتباط سطح سرمی ویتامین D با میزان موفقیت حاملگی در یک سیکل IVF بر روی ۲۳ زن نابارور با سطح سرمی ویتامین D ناکافی و ۹۳ زن نابارور با سطح سرمی ویتامین D کافی انجام گرفت، یافته‌های این پژوهش با کنترل برخی عوامل مخدوشگر احتمالی نشان داد که علی‌رغم بالا بودن بالینی میزان بارداری در گروه با سطح سرمی ویتامین D کافی، اما احتمالاً به‌دلیل ناکافی بودن حجم نمونه، این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود.

در دهه‌های گذشته تحقیقات گسترده‌ای در مورد نقش فیزیولوژیکی ویتامین D بر نتایج فناوری کمک باروری (ART)[1] انجام شده است، اما نتایج مطالعات قبلی بسیار ناهمگن و متناقض هستند (۲۱). این تناقض می‌تواند ناشی از عوامل مختلفی که بر سطوح ویتامین D تأثیر می‌گذارند، از جمله رژیم غذایی و میزان قرار گرفتن در معرض نور خورشید باشد (۲۲).

بر اساس نتایج متاآنالیز دو مطالعه مروری چو و همکاران (۲۰۱۸) و زاعو و همکاران (۲۰۱۸)، شانس دستیابی به تولد زنده بعد از ART در زنانی که سطح ویتامین D کافی داشتند در مقایسه با زنانی که سطح ویتامین D ناکافی داشتند، بیشتر بود (۷، ۲۳). نتایج مطالعه مقطعی عبدالله و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان‌دهنده ارتباط مثبت معنی‌دار ۲۵-هیدروکسی ویتامین D ($25(OH)D$) با حاملگی بالینی و ضخامت آندومتر بود (۱۶). همچنین مطالعه کوهورت آینده‌نگر نیسانیان و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد زنان با سطوح بالاتر ویتامین D در سرم و مایع فولیکولی خود به‌طور قابل‌توجهی بیشتر در معرض بارداری هستند (۲۱). در عین حال در مطالعه مویایالوک و همکاران (۲۰۲۲) سطح ویتامینD در مایع فولیکولی، اما نه در سرم، با کیفیت جنین، لقاح طبیعی، نرخ لانه‌گزینی و نرخ حاملگی بالینی مرتبط بود (۲۴).

[1] assisted reproductive technology

نتایج مطالعه حاضر همسو با نتایج مطالعات متعددی می‌باشد؛ به‌عنوان مثال در مطالعه مقطعی لیو و همکاران (۲۰۱۹) با حجم نمونه ۸۴۸ نفر، بین سطح ویتامین D با بارداری بالینی و میزان تولد زنده پس ازIVF ارتباطی وجود نداشت (۲۵). فراناسیاک و همکاران (۲۰۱۵) نیز در مطالعه کوهورت گذشته‌نگر خود ارتباط معناداری بین سطوح سرمی (*25(OH)D*) در روز تخمک‌گذاری با میزان لانه‌گزینی و بارداری بالینی یافت نکردند (۲۶). در مطالعه مقطعی عربیان و همکاران (۲۰۱۸) نیز سطح سرمی ویتامین D با ضخامت آندومتر و تعداد فولیکول‌های آنترال مرتبط بود، اما ارتباط معناداری بین سطح ویتامین D سرم با میزان بارداری وجود نداشت (۱۸). فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۴) نیز تفاوت معناداری بین پارامترهای چرخه IVF و میزان حاملگی بالینی در سه دسته سطح سرمی و فولیکولی ویتامین D (کافی، ناکافی و کمبود) یافت نکردند (۲۷). شواهد حاصل از متاآنالیز کوزولینو و همکاران (۲۰۲۰)، نشان داد که سطح سرمی ویتامین D به نظر نمی‌رسد با نتایج موفقیت‌آمیز باروری IVF مرتبط باشد (۱۹).

مطالعه اوزکان و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد سطوح نرمال ویتامین D می‌تواند پیامدهای IVF را بهبود ببخشد. همچنین پیشنهاد کردند که غلظت بیش از حد ویتامین نقش تعیین‌کننده‌ای در پذیرش آندومتر دارد، زیرا گیرنده‌های ویتامین (*25(OH)D*) در آندومتر شناسایی شده است (۲۸). یکی از مکانیسم‌هایی که برای نقش ویتامین D در چرخه IVF پیشنهاد شده است، القای رونویسی HOXA10 (یک ژن مهم برای کاشت) از طریق گیرنده‌های ویتامین D می‌باشد. درمان با ویتامین D بیان mRNA و پروتئین HOXA10 را افزایش می‌دهد. ویتامین D همچنین تأثیر مستقیمی بر تنظیم HOXA10 دارد و این می‌تواند تأثیرات مثبتی بر میزان موفقیت بارداری داشته باشد (۲۸).

نشان داده شده است نژاد بر رابطه بین وضعیت ویتامین D و میزان بارداری بعد از IVF تأثیر می‌گذارد. به‌ویژه در اکثر مطالعات بر روی آسیایی‌ها، اثر مفید سطوح کافی ویتامین D مشاهده نشده است و در مطالعه رودیک و همکاران (۲۰۱۲) حتی ویتامین D بالا با موفقیت IVF رابطه معکوس داشت (۲۰). این امکان وجود دارد که تأثیر وضعیت ویتامین D بر پیامدهای بارداری تحت‌الشعاع عوامل دیگری قرار گرفته باشد که به کاهش نرخ حاملگی در بیماران آسیایی کمک می‌کند؛ به‌عنوان مثال شیوع بالاتری از کاهش عملکرد تخمدان در اهداءکنندگان تخمک آسیایی- چینی در مقایسه با اهداءکنندگان تخمک قفقازی گزارش شده است (۲۹) که نشان می‌دهد عوامل تخمک ممکن است در میزان موفقیت کمتر IVF در جمعیت‌های آسیایی دخیل باشند.

هرچند به‌نظر می‌رسد که ویتامین D یک عامل مؤثر بر باروری زنان چه به‌صورت خودبه‌خودی و چه در اثر نازایی و با کمک فن‌آوری‌های کمک‌باروری از جمله IVF است، اما با توجه به نتایج ضدونقیض مطالعات انجام شده در زمینه ویتامین D و ناباروری، بحث در مورد نقش ویتامین D در سلامت باروری ادامه دارد و مطالعات بیشتری برای تأیید یک رابطه علّی و بررسی مزایای درمانی بالقوه مکمل ویتامین D به‌شدت مورد نیاز است. مطالعات هم‌گروهی بزرگ آتی برای تعیین آستانه ویتامین D مؤثر بر فرآیند تولیدمثل که ممکن است متفاوت با مقادیری باشد که برای مراقبت از سلامت استخوان توصیه می‌شود و اینکه آیا در نهایت نقش ویتامین D در فرآیندهای درمان کمک باروری در بین گروه‌های قومی مختلف متفاوت است، ضروری است. همچنین تفاوت در مطالعات منتشر شده را می‌توان با کنترل عوامل مخدوش‌کننده دیگری مانند سبک زندگی، تأثیر فصلی و یا دخالت سایر عوامل تخمدانی در این فرآیند توضیح داد. احتمالاً انجام کارآزمایی‌های تصادفی-سازی شده بتواند پاسخ‌های مطمئن‌تری بدهد.

از نقاط قوت مطالعه حاضر، امکان کنترل برخی عوامل مخدوشگر از طریق آنالیز آماری بود. همچنین اندازه-گیری سطح ویتامین D در تمام افراد شرکت‌کننده به‌طور یکسان (۷ روز قبل از انتقال جنین‌ها) از دیگر مزایای مطالعه بود. حجم نمونه کم مطالعه و وجود عوامل مخدوشگر متعدد از محدودیت‌های مطالعه حاضر بود. عدم بررسی انتقال جنین در مرحله بلاستوسیست در برابر مرحله کلیواژ نیز از محدودیت‌های مطالعه به‌شمار

می‌آید. همچنین از آنجایی که سطح سرمی (25(OH)D) شرکای زوجین نابارور ممکن است با پیامدهای IVF ارتباط داشته باشد (۳۰)، عدم سنجش سطح سرمی این ویتامین در زوجین، از محدودیت‌های دیگر مطالعه به‌شمار می‌آید.

نتیجه‌گیری

هرچند میزان سطح سرمی ویتامین D زنان نابارور با بارداری موفق بالاتر از سطح سرمی زنان با بارداری ناموفق بود، ولی این تفاوت معنی‌دار نبود. در نتیجه انجام مطالعات با حجم نمونه بزرگ، با روشن شدن سازوکار دقیق ویتامین D در زمینه باروری از نظر سلولی و مطالعات بالینی برای نتایج دقیق‌تر توصیه می‌شود. با این وجود، با توجه به اینکه مکمل ویتامین D یک مداخله ارزان و ایمن است، می‌تواند برای زنان نابارور به‌جهت مزایای احتمالی از نظر باروری توصیه شود. با توجه به محدود بودن حجم نمونه، نتایج این مطالعه قابل تعمیم به جامعه بزرگ‌تر نمی‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی تبریز و مشارکت ارزشمند زنان حاضر در این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 2014; 144:138-45.
2. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiological reviews 2016; 96(1):365-408.
3. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper. Frontiers in endocrinology 2018; 9:373.
4. Garbedian K, Boggild M, Moody J, Liu KE. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. Canadian Medical Association Open Access Journal 2013; 1(2):E77-82.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology & metabolism 2011; 96(7):1911-30.
6. Tabrizi R, Moosazadeh M, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, Mohamadkhani M, Asemi Z, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among Iranian population: a systematic review and meta-analysis. Iranian journal of medical sciences 2018; 43(2):125.
7. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction 2018; 33(1):65-80.
8. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Mrozikiewicz PM, Bartkowiak-Wieczorek J, Marcinkowska M, Wawrzyniak A, et al. Correlation of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism with osteoporotic changes in Polish postmenopausal women. Neuro Endocrinol Lett 2009; 30(4):540-6.
9. Kumari KR, Hadalagi NM. Role of sunshine vitamin" D" sufficiency in male and female infertility. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology 2015; 4(2):305-12.
10. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spirer Z, Golander AL. 1 α, 25-Dihydroxyvitamin D3, and 24, 25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. Nature 1979; 281(5729):317-9.
11. Rajaei S, Mirahmadian M, Jeddi-Tehrani M, Tavakoli M, Zonoobi M, Dabbagh A, et al. Effect of 1, 25 (OH) 2 vitamin D3 on cytokine production by endometrial cells of women with repeated implantation failure. Gynecological Endocrinology 2012; 28(11):906-11.
12. Kalani N. Different dimensions of infertility phenomenon in the life of Iranian women: a systematic review. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2023; Articles in Press.
13. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical biochemistry 2018; 62:2-10.
14. Moghadam AD, Delpisheh A, Sayehmiri K. The trend of infertility in Iran, an original review and meta-analysis. Nursing Practice Today 2014; 1(1):46-52.
15. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. Reproductive biomedicine online 2001; 2(1):173-85.
16. Abdullah UH, Lalani S, Syed F, Arif S, Rehman R. Association of Vitamin D with outcome after intra cytoplasmic sperm injection. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2017; 30(1):117-20.
17. Asadi M, Matin N, Frootan M, Mohamadpour J, Qorbani M, Tanha FD. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Archives of gynecology and obstetrics 2014; 289:865-70.

18. Arabian S, Raoofi Z. Effect of serum vitamin D level on endometrial thickness and parameters of follicle growth in infertile women undergoing induction of ovulation. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2018; 38(6):833-5.
19. Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, Riviello E, Vitagliano A. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility 2020; 114(5):1014-25.
20. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. Human reproduction 2012; 27(11):3321-7.
21. Neysanian G, Taebi M, Rezaeian A, Nasr-Esfahani MH, Jahangirifar M. The effects of serum and follicular fluid vitamin D levels on assisted reproductive techniques: a prospective cohort study. International Journal of Fertility & Sterility 2021; 15(4):280.
22. Deeks JJ, Hopewell S, Moher D, Higgins JP, Moons KG, Chandler J, et al. Doug Altman's legacy to Cochrane and evidence synthesis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 9.
23. Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology 2018; 16:1-7.
24. Muyayalo KP, Song S, Zhai H, Liu H, Huang DH, Zhou H, et al. Low vitamin D levels in follicular fluid, but not in serum, are associated with adverse outcomes in assisted reproduction. Archives of Gynecology and Obstetrics 2022; 305(2):505-17
25. Liu X, Zhang W, Xu Y, Chu Y, Wang X, Li Q, et al. Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization. Reproductive Biology and Endocrinology 2019; 17(1):1-10.
26. Franasiak JM, Molinaro TA, Dubell EK, Scott KL, Ruiz AR, Forman EJ, et al. Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. American journal of obstetrics and gynecology 2015; 212(3):315-e1.
27. Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. Archives of gynecology and obstetrics 2014; 289:201-6.
28. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertility and sterility 2010; 94(4):1314-9.
29. Shahine LK, Lamb JD, Lathi RB, Milki AA, Langen E, Westphal LM. Poor prognosis with in vitro fertilization in Indian women compared to Caucasian women despite similar embryo quality. PloS one 2009; 4(10):e7599.
30. Homayouni-Meymandi M, Sotoodehnejadnematalahi F, Nasr-Esfahani MH. Relationship between serum vitamin D in male, sperm function and clinical outcomes in infertile men candidate for ICSI: a cohort study. International Journal of Fertility & Sterility 2022; 16(2):115-21.