

بررسی نظام‌مند اثرات پروبیوتیک‌ها بر پیامدهای فناوری‌های

کمک باروری: مطالعه مروری

بنت‌الحسنی دهقان نیری^۱، دکتر غزاله اسلامیان^{۲*}، عارف عادل مسبب^۱، فاطمه حبیب الهی^۱، کیانا

حسیبی^۱، سپهر خوشباف خیابانیان^۱، کیمیا دهقان سانج^۱

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم و صنایع غذایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲. استادیار گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۰۷

خلاصه

مقدمه: ناباروری به‌عنوان عدم موفقیت در بارداری پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و بدون محافظت تعریف می‌شود. میکروبیوم روده و واژن، نقش بسزایی در نتایج باروری ایفا می‌کند که تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله عوامل تغذیه‌ای قرار دارد. پروبیوتیک‌ها به‌عنوان یکی از این عوامل، می‌توانند به‌طور مستقیم با تعدیل رشد میکروبی و یا غیرمستقیم از طریق تأثیر بر سیستم ایمنی و متابولیسم، بر پیامدهای باروری تأثیر بگذارند. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها بر نتایج فناوری‌های کمک باروری انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور نظام‌مند، پایگاه‌های اطلاعاتی Google، Web of Science، Embase، Medline، Cochrane Library و ISC، SID، Magiran، Scopus، Science Direct، Scholar تا مارچ ۲۰۲۵ با استفاده از کلیدواژه‌های پروبیوتیک، ناباروری، فناوری‌های کمک باروری، IVF و IUI جستجو شدند.

یافته‌ها: در ۷ مطالعه مورد بررسی، تجویز واژینال پروبیوتیک‌ها تأثیر معناداری بر نتایج کلی فناوری‌های کمک باروری نداشت. همچنین، ترکیبات پروبیوتیک-پری‌بیوتیک در زنان زیر ۴۰ سال و موارد شکست مکرر لانه‌گزینی، نرخ بارداری و تولد زنده را افزایش داد. به‌طور خاص، پروبیوتیک‌های واژینال میزان سقط جنین را کاهش دادند.

نتیجه‌گیری: اگرچه پروبیوتیک‌ها ممکن است در برخی جنبه‌های باروری مؤثر باشند، اما شواهد موجود قطعی نیست و اثربخشی پروبیوتیک‌ها به عوامل متعددی مانند روش تجویز، ترکیب باکتریایی و ویژگی‌های فردی وابسته است. انجام مطالعات بیشتر با طراحی مناسب برای تعیین نقش دقیق پروبیوتیک‌ها در پزشکی باروری ضروری است.

کلمات کلیدی: پروبیوتیک، فناوری‌های کمک باروری، لقاح آزمایشگاهی، ناباروری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر غزاله اسلامیان؛ دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۳۵۷۴۸۳، پست الکترونیک: gh.eslamian@sbmu.ac.ir

مقدمه

ناباروری به عنوان یک اختلال پیچیده در سیستم تولیدمثل زنان و مردان تعریف می شود که با عدم وقوع بارداری پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و بدون استفاده از روش های پیشگیری مشخص می گردد (۱). بر اساس آمارهای جهانی، شیوع این مشکل در میان زوج های در سن باروری بین ۱۷/۵-۱۲/۶٪ متغیر است (۲). در ایران، نتایج متاآنالیز آبانگاه و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که شیوع ناباروری اولیه به ۱۸/۳٪ می رسد و شیوع ۳۲ درصدی در زنان و ۴۳/۳ درصدی در مردان گزارش شد (۳). از جمله علل اصلی ناباروری در زنان می توان به اختلالات تخمک گذاری، ناهنجاری های لوله های فالوپ، نارسایی های رحمی و اندومتریوز اشاره کرد (۴).

به دنیا نیاموردن نوزاد، زوجین زیادی را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می دهد. پیامدهای روانی- اجتماعی ناباروری بسیار گسترده است و می تواند منجر به پریشانی روانی، انزوای اجتماعی، فشارهای اقتصادی و حتی فروپاشی روابط زناشویی شود. بر اساس گزارش های مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری های ایالات متحده، ناباروری پس از مرگ والدین و خیانت همسران، به عنوان چهارمین عامل استرس زای زندگی طبقه بندی شده است (۵). شیوع افسردگی در زنان و مردان مبتلا به مشکل ناباروری به ترتیب ۸۰-۱۲/۲٪ و ۱۸/۳٪ گزارش شده است (۶، ۷).

فناوری های کمک باروری (ART)^۱ مانند لقاح آزمایشگاهی (IVF)^۲ اگرچه امیدبخش هستند، اما با چالش هایی همچون هزینه های بالا، مدت زمان طولانی درمان و نرخ موفقیت غیرقابل پیش بینی مواجهند (۸)، این عوامل نه تنها بار روانی بیماران را افزایش می دهند، بلکه شکست درمان می تواند تأثیرات عاطفی عمیقی بر جای بگذارد (۱۰). در حال حاضر، درمان های رایج ناباروری شامل هورمون درمانی، جراحی های ترمیمی و ART است (۱۱). روش های ART شامل تکنیک هایی هستند که با مداخله در فرآیندهای

تولیدمثل (تخمک، اسپرم یا جنین) احتمال موفقیت باروری را افزایش می دهند (۱۲). با این حال، تقریباً نیمی از زوج های تحت درمان با ART، علی رغم تکرار چرخه های درمانی، به نتیجه مطلوب دست نمی یابند (۱۳). موفقیت این روش ها به عوامل متعددی مانند سن مادر، شاخص توده بدنی، سبک زندگی، کیفیت جنین و ویژگی های میکروبیومی وابسته است (۱۳).

در سال های اخیر، نقش میکروبیوتای روده و دستگاه تناسلی در سلامت باروری مورد توجه قرار گرفته است (۱۴-۱۶). تحقیقات نشان می دهند که ترکیب میکروبیوم زنان بارور و نابارور تفاوت معنی داری دارد (۱۵). همچنین، اگرچه میکروبیوم تولیدمثل مردان به خوبی شناخته نشده است، اما تأثیر آن بر باروری انکارناپذیر است (۱۷). مطالعات اخیر نشان داده اند که عوامل تغذیه ای نقش تعیین کننده ای در تعدیل میکروبیوم ایفا می کنند. اجزای مختلف رژیم غذایی می توانند به دو شیوه مستقیم (از طریق تنظیم رشد و تکثیر میکروارگانیسم ها) و یا به صورت غیرمستقیم (با تعدیل عملکرد سیستم ایمنی و مسیرهای متابولیکی) بر اکوسیستم میکروبی تأثیر بگذارند (۱۸). در این میان، پروبیوتیک ها به عنوان میکروارگانیسم های زنده و مفید، با تعدیل میکروبیوم می توانند اثرات مثبتی بر سلامت باروری داشته باشند (۱۹). مطالعات نشان داده اند که مصرف پروبیوتیک ها (چه به صورت خوراکی و چه واژینال) می تواند موجب تسلسل باکتری های مفید مانند لاکتوباسیلوس در میکروبیوم واژن و آندومتر شود (۲۰-۲۳). این تغییرات نه تنها از عفونت های دستگاه تناسلی پیشگیری می کند، بلکه ممکن است شانس لانه گزینی جنین و موفقیت روش های کمک باروری را افزایش دهد (۲۴).

مطالعات مروری پیشین عمدتاً بر تأثیر پروبیوتیک ها بر پارامترهای مجزای باروری مانند کیفیت اسپرم (۲۵) یا ترکیب میکروبیوتای آندومتر (۲۶) متمرکز بوده اند. اگرچه برخی مطالعات نشان داده اند که پروبیوتیک ها می توانند موجب غالبیت لاکتوباسیلوس در آندومتر شوند و تحرک اسپرم را افزایش دهند (۲۷-۳۱)، تاکنون هیچ مرور نظام مند جامعی به ارزیابی

¹ assisted reproductive technology

² in vitro fertilization

مطالعات وارد شده مورد توجه قرار گرفتند. تعدیل‌کننده‌های اثر شامل: سن، سویه خاص پروبیوتیک و مدت درمان از طریق تحلیل زیرگروه‌ها (مانند زنان زیر ۴۰ سال در مقابل سنین بالاتر) بررسی شدند. این تعاریف با چارچوب PICO^۳ همسو بوده و در تمام مراحل استخراج و ترکیب داده‌ها به کار گرفته شدند.

منابع داده‌ها و جستجو

جستجوی پایگاه‌های اطلاعاتی به صورت مستقل توسط ۳ نفر از محققین صورت گرفت و در صورت اختلاف نظر، مشورت با فرد چهارم انجام شد. در این مطالعه، مقالات چاپ شده که با هدف تعیین اثر پروبیوتیک‌ها بر نرخ بارداری، نرخ تولد زنده، نرخ لانه‌گزینی، نتایج IVF و کیفیت اسپرم مورد بررسی قرار گرفتند. جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science، Embase، Medline، Google Scholar، Direct، Scopus، Magiran، SID، ISC و Cochrane بدون محدودیت زمانی تا مارچ ۲۰۲۵ و به زبان‌های فارسی و انگلیسی بر اساس استراتژی جستجو به شرح زیر به طور کامل انجام شد.

("probiotic" OR "probiotics" OR "lactobacillus" OR "bifidobacterium" OR "saccharomyces" OR "streptococcus" OR "enterococcus" OR "propionibacterium" OR "kefir" OR "yogurt") AND ("assisted reproductive technology" OR "assisted reproductive technologies" OR "assisted reproductive technique" OR "ART" OR "in vitro fertilization" OR "IVF" OR "in vitro fertilization-embryo transfer" OR "IVF-ET" OR "gamete intrafallopian transfer" OR "GIFT" OR "zygote intrafallopian transfer" OR "ZIFT" OR "frozen embryo transfer" OR "FET" OR "test-tube fertilization" OR "test-tube babies" OR "intracytoplasmic sperm injections" OR "ICSI" OR "intrauterine insemination" OR "IUI")

³ Population, Intervention, Comparison, and Outcome

سیستماتیک تأثیرات پروبیوتیک‌ها بر پیامدهای ART از جمله نرخ لانه‌گزینی، بارداری بالینی و تولد زنده نپرداخته است. این در حالی است که شواهد پراکنده موجود حاکی از تأثیرات بالقوه پروبیوتیک‌ها بر موفقیت ART می‌باشد، اما فقدان یک سنتز نظام‌مند از این شواهد، خلأ قابل توجهی در ادبیات پژوهشی این حوزه محسوب می‌شود. با توجه به افزایش شیوع ناباروری، نقش مؤثر عوامل تغذیه‌ای و گسترش محصولات پروبیوتیکی، مطالعه مرور نظام‌مند حاضر با هدف ارزیابی جامع تأثیر پروبیوتیک‌ها بر پیامدهای فناوری‌های کمک باروری طراحی شده است. امید است که نتایج این پژوهش بتواند راهکارهای جدیدی را برای بهبود اثربخشی درمان‌های ناباروری ارائه دهد.

روش کار

نوع مطالعه

پژوهش حاضر با طراحی مرور نظام‌مند، بر اساس پروتکل "موارد ترجیحی در گزارش مقالات مرور نظام‌مند و فراتحلیل" (PRISMA)^۱ و کاکرین^۲ انجام شد.

متغیرهای پژوهش

در این مطالعه، پیامدهای اولیه شامل: نرخ بارداری بالینی، تولد زنده و سقط جنین، و پیامدهای ثانویه شامل: بارداری بیوشیمیایی، نرخ لانه‌گزینی و تغییرات در ترکیب میکروبیوم واژن/ آندومتر (مانند غالبیت لاکتوباسیلوس) بودند. مواجهه شامل: مداخلات پروبیوتیکی مانند سویه‌های خاص مانند لاکتوباسیلوس کریسپاتوس، دوز، روش تجویز (خوراکی/ واژینال) و مدت زمان درمان بود. پیش‌بینی‌کننده‌ها شامل: وضعیت پایه میکروبیوم (غالبیت لاکتوباسیلوس در مقابل غیرغالب)، سن (کمتر از ۴۰ سال در مقابل بیشتر یا مساوی ۴۰ سال) و پروتکل‌های ART (انتقال جنین تازه در مقابل منجمد) بود. عوامل مخدوش‌کننده بالقوه شامل: شاخص توده بدنی، علت ناباروری، درمان هورمونی و مصرف همزمان آنتی‌بیوتیک/ ضدقارچ که در

¹ Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses

² Cochrane

همچنین فهرست منابع مقالات استخراج شده و مقالات استناد کننده به آن‌ها در گوگل اسکولار مورد بررسی قرار گرفت.

معیار انتخاب مقالات

نتایج صرفاً به مطالعاتی محدود شدند که بر روش‌های ART در انسان‌ها متمرکز بودند و در آن‌ها مداخله یا مواجهه با پروبیوتیک‌ها انجام شده بود. مقالات مروری، پایان‌نامه‌ها، گزارش مورد، نامه به سردبیر، چکیده مقاله کنگره‌ها، کتاب‌ها و مقالات غیرانگلیسی و غیرفارسی زبان از این مرور نظام‌مند خارج و در نهایت مطالعات به مقالات مبتنی بر هدف محدود شدند. همچنین منابع درج شده در انتهای تمام مقالات بررسی و منابعی که با هدف مطالعه حاضر مرتبط بودند، انتخاب شدند. سپس عناوین و چکیده مقالات موجود در پایگاه‌های مورد بررسی در نرم‌افزار اندنوت وارد شد. بررسی اولیه مقالات توسط ۳ نفر از پژوهشگران به صورت مستقل، بر اساس معیارهای ذکر شده انجام و در صورت اختلاف نظر، با پژوهشگر چهارم مشورت شد.

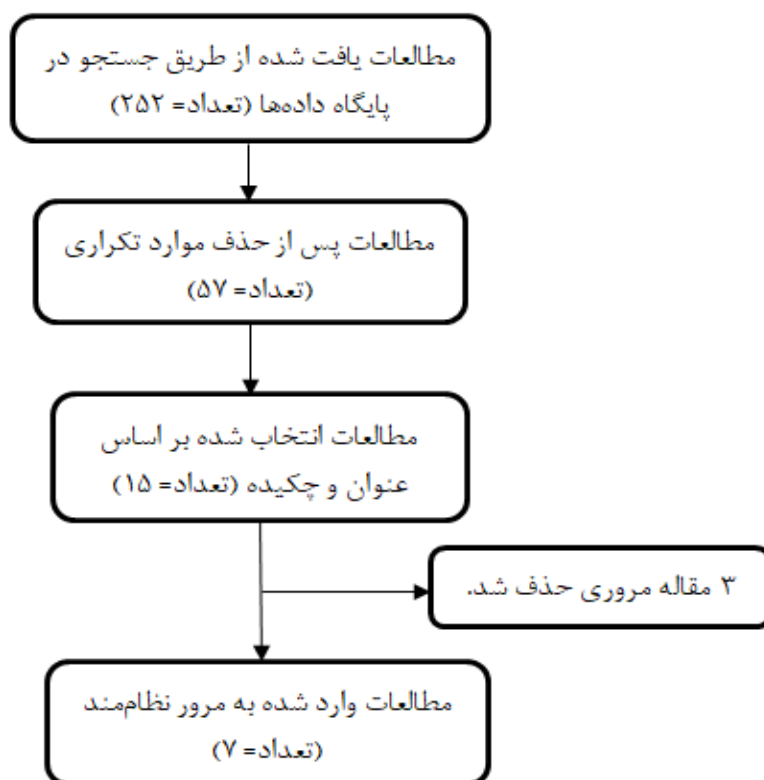
برای ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده، از ابزارهای استاندارد متناسب با نوع طراحی پژوهش استفاده شد. کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده با ابزار Cochrane Risk of Bias ارزیابی و مطالعات مشاهده‌ای با استفاده از Newcastle-Ottawa Scale امتیازدهی شدند. هر مقاله به‌طور مستقل توسط دو پژوهشگر بررسی و امتیازدهی شد و در

صورت اختلاف نظر، با نظر پژوهشگر سوم جمع‌بندی گردید. مطالعاتی که امتیاز کیفیت پایین دریافت کرده بودند، در تفسیر نتایج با احتیاط مدنظر قرار گرفتند.

متن کامل تمام مقالات توسط پژوهشگران بررسی شدند و در نهایت داده‌های کلونیزاسیون واژینال، نرخ حاملگی و نرخ تولد زنده، توسط ۳ نویسنده به صورت مستقل استخراج شد. اطلاعات مربوط به نام نویسنده، سال مطالعه، نوع مطالعه، هدف مطالعه، حجم نمونه، جنسیت، سن و سایر ویژگی‌های آزمودنی‌ها بررسی و استخراج شد.

یافته‌ها

بر اساس جستجوی نظام‌مند انجام شده در پایگاه‌های اطلاعاتی علمی تا مارچ ۲۰۲۵، در مرحله اولیه ۲۵۲ مقاله مرتبط شناسایی شد. پس از غربالگری اولیه بر اساس عنوان و چکیده، ۵۷ مقاله واجد شرایط اولیه برای ارزیابی کیفی تشخیص داده شدند. در نهایت، با اعمال دقیق معیارهای ورود و خروج از پیش تعیین شده، ۷ مطالعه که از استانداردهای کیفی لازم برخوردار بودند، برای ورود به این مرور نظام‌مند انتخاب شدند (نمودار ۱). داده‌های کلیدی استخراج شده از مطالعات منتخب به صورت ساختاریافته در جدول ۱ ارائه شده است.



نمودار ۱- نمایش روند جستجوی مقالات

۲۲-۴۸ ساعت پس از بازیابی تخمک صورت پذیرفت. تمامی بیماران حمایت لوتئال یا پروژسترون طبیعی دریافت کردند و بارداری بالینی از طریق سونوگرافی رحم و افزایش سطح سرمی گنادوتروپین جفتی انسانی (HCG)^۱ تعریف شد. بر اساس نتایج به دست آمده، هیچ تفاوتی بین دو گروه در علل ناباروری و نوع پروتکل تحریک تخمدان مشاهده نشد و همچنین هیچ تفاوت آماری معناداری در سن بیمار، غلظت استرادیول و پروژسترون در روز تجویز HCG، تعداد تخمک‌های بازیابی شده، میزان لقاح، تعداد جنین‌های منتقل شده یا میزان بارداری مشاهده نگردید. جالب این‌که هیچ تفاوتی در شیوع لاکتوباسیل‌ها قبل از بازیابی تخمک بین گروه مورد مطالعه (۳۸٪) و گروه شاهد (۵۸/۲٪) وجود نداشت و ارتباطی بین وجود لاکتوباسیل‌ها قبل از بازیابی تخمک یا انتقال جنین و میزان بارداری یافت نشد. در واقع در گروه کنترل، بیمارانی که دارای

در مطالعه گیلیو و همکاران (۲۰۰۵) که با هدف بررسی تأثیر تجویز داخل واژنی پروبیوتیک‌ها بلافاصله پس از بازیابی تخمک بر کلونیزاسیون واژن و نتایج چرخه انتقال جنین در روند IVF انجام شد، ۱۱۷ زن نابارور با سن کمتر از ۳۸ سال که دارای حفره رحم طبیعی و بدون هیدروسالپنکس بودند، وارد تحقیق شدند. ابتدا، مرحله تحریک تخمدان و برداشت تخمک انجام شد. شرکت‌کنندگان به دو گروه تقسیم شدند: گروه مورد مطالعه شامل ۵۰ نفر بود که به مدت ۲ روز، ۲ کپسول پروبیوتیک داخل واژینال دریافت کردند (هر کپسول حاوی ۳ میلیارد سلول زنده از سویه‌های انسانی لاکتوباسیلوس/اسیدوفیلوس، بیفیدوباکتریوم بیفیدوم و بیفیدوباکتریوم لانگوم) و گروه کنترل شامل ۶۷ نفر بود که هیچ مکملی دریافت نکردند. این تقسیم‌بندی به صورت شبه تصادفی و بر اساس هفته بازیابی تخمک انجام شد. در ادامه، در صورت لزوم، تزریق اسپرم داخل سیتوپلاسمی برای IVF انجام گرفت و انتقال جنین

¹ human chorionic gonadotropin

لاکتوباسیل‌ها در واژن در طول بازبایی تخمک و انتقال جنین بودند، تمایل به نرخ حاملگی کمتری (۲۹/۱٪) نسبت به بیمارانی که لاکتوباسیلوس غالب در آن‌ها وجود نداشت (۵۰٪) نشان دادند. با توجه به این نتایج، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مکمل پروبیوتیک داخل واژنی بلافاصله پس از بازبایی تخمک، تأثیری بر کلونیزاسیون واژینال یا میزان بارداری در سیکل‌های مختلف IVF ندارد (۲۷).

در مطالعه کیونو و همکاران (۲۰۱۹) که با هدف آنالیز بارداری بیماران IVF با میکروبیوتای تحت سلطه لاکتوباسیلوس (LDM)^۱ و میکروبیوتای بدون سلطه لاکتوباسیلوس (NLDM)^۲ آندومتر انجام شد، ۹۲ زن نابارور ژاپنی با سن کمتر از ۴۵ سال شرکت کردند. نمونه‌های مایع آندومتر از شرکت‌کنندگان گرفته شد و با استفاده از آزمایش فلور آندومتر، مشخصات باکتری و درصد لاکتوباسیلوس بررسی گردید و نتایج به همراه نرخ حاملگی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه، ۴۷ مورد LDM (با بیش از ۹۰٪ لاکتوباسیلوس) و ۴۵ مورد NLDM (با کمتر از ۹۰٪ و بیشتر از ۱۰٪ باکتری‌های دیگر) شناسایی شدند. استراتژی آزمایشی این مطالعه شامل ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها و مکمل‌های پری‌بیوتیک و پروبیوتیک بود. پس از تجویز یک هفته‌ای آنتی‌بیوتیک، بیماران روزانه قرص خوراکی لاکتوفرین گاوی به‌عنوان پری‌بیوتیک مصرف کرده و از روز سوم قاعدگی، تامپون‌های پروبیوتیک را ۳ بار در روز به مدت ۳-۴ روز و شیاف واژینال پروبیوتیک (۱ کپسول در روز) را به مدت یک ماه استفاده کردند. ۹ بیمار مبتلا به NLDM که تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها قرار گرفتند، با موفقیت به LDM تبدیل شدند و انتقال بلاستوسیت منجمد-گرم شده در تمامی موارد انجام شد. نرخ حاملگی در گروه LDM ۵۸/۹٪ و در گروه NLDM ۲ برابر ۴۷٪ بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین میزان سقط جنین در حاملگی‌های گروه

LDM ۲ برابر ۲۴٪ و در حاملگی‌های گروه NLDM برابر ۱۷/۶٪ گزارش شد که این تفاوت نیز معنی‌دار نبود (۲۸).

در مطالعه تانابونیوات و همکاران (۲۰۲۳) که با هدف مقایسه نتایج بالینی انتقال جنین در چرخه‌های منجمد-گرم شده با استفاده از مکمل لاکتوباسیلوس قبل از انتقال جنین و درمان استاندارد انجام شد، ۳۴۰ زن نابارور با سن ۳۹-۱۸ سال وارد مطالعه شدند. مکمل مورد استفاده شامل باکتری لاکتوباسیلوس /سیدوفیلوس ۴۰۰ کی‌اس به‌صورت لیوفیل شده و زنده و استریل بود. برای آماده‌سازی آندومتر و انتقال جنین، آندومتر با استریل همی‌هیدرات خوراکی که از روز سوم سیکل قاعدگی آغاز شد، تهیه گردید. دوز استریل بر اساس ضخامت آندومتر تنظیم می‌شد و سونوگرافی ترانس واژینال برای ارزیابی ضخامت آندومتر به‌کار گرفته می‌شد. ضخامت آندومتر بیشتر از ۷ میلی‌متر با ظاهر سه لایه برای انتقال جنین قابل قبول بود. گروه مورد مطالعه، روزانه یک قرص لاکتوباسیلوس به‌صورت داخل واژینال به مدت ۶ روز دریافت کردند. همچنین، تمامی بیماران پروژسترون میکرونیزه داخل واژینال دریافت کردند. در نهایت، انتقال جنین تحت هدایت سونوگرافی از طریق شکم انجام گرفت. پیامدهای مطالعه شامل: نرخ حاملگی بیوشیمیایی، نرخ حاملگی بالینی، نرخ حاملگی در حال انجام (تعداد بیمارانی که در ۱۲ هفته بارداری حاملگی قابل دوام داشتند)، نرخ سقط جنین و نرخ تولد زنده ارزیابی شد. میزان حاملگی بیوشیمیایی در گروه مورد مطالعه و گروه کنترل به‌ترتیب ۳۹/۹٪ و ۴۱/۸٪ بود. میزان حاملگی بالینی در گروه مداخله و گروه کنترل به‌ترتیب ۳۴/۲٪ و ۳۱/۷٪ گزارش شد. با این‌حال، میزان سقط جنین در گروه مورد مطالعه به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت. همچنین میزان نرخ تولد زنده در گروه مورد مطالعه بیشتر از گروه کنترل بود. بنابراین، مکمل لاکتوباسیلوس داخل واژینال قبل از انتقال جنین در چرخه منجمد-گرم شده، میزان حاملگی بیوشیمیایی و بالینی را در جمعیت عمومی

^۱ Lactobacillus dominated microbiota

^۲ non-Lactobacillus dominated microbiota

بهبود نداد، اما به‌طور قابل‌توجهی سقط جنین را کاهش داد (۳۲).

در مطالعه دآوری تنها و همکاران (۲۰۲۳) که با هدف بررسی تأثیر لاکتوواج بر نرمال‌سازی میکروبیوم واژن و همچنین نقش آن در بهبود پیامدهای بارداری در سیکل انتقال جنین منجمد-گرم شده انجام شد، ۱۰۳ زن نابارور با سن زیر ۴۰ سال که تحت درمان با ART قرار داشتند، شرکت کردند. شرکت‌کنندگان به دو گروه مورد مطالعه (۴۹ نفر) و گروه کنترل (۴۵ نفر) تقسیم شدند. برای گروه مورد مطالعه، مکمل میکروبیوم شیاف واژینال به نام لاکتوواج به همراه اپلیکاتور روزانه و حداکثر به مدت ۲ هفته تجویز شد. لاکتوواج، ترکیبی از پروبیوتیک لاکتوباسیلوس *رامنوسوس* و انسولین به‌عنوان پری‌بیوتیک بود. پس از تجویز، سونوگرافی ترانس واژینال برای ارزیابی آمادگی آندومتر انجام شد. در صورتی که ضخامت آندومتر کمتر از ۵ میلی‌متر بود و شواهدی از کیست تخمدان وجود نداشت، درمان انتقال جنین منجمد-گرم شده طبق پروتکل استاندارد چرخه جایگزینی هورمون برای هر دو گروه آغاز شد. در این پروتکل، روزانه ۶ میلی‌گرم استرادیول به مدت ۴ روز و سپس ۸ میلی‌گرم به مدت ۶ روز تجویز شد. سونوگرافی ترانس واژینال در پایان دوره درمان با استرادیول انجام گرفت. تعداد جنین‌ها با توجه به سن بیمار و وضعیت پزشکی آن‌ها در محدوده ۱ تا ۳ جنین بود. اولین پیامدی که اندازه‌گیری شد، تعداد شرکت‌کنندگانی بود که حاملگی در آن‌ها ایجاد شد. حاملگی بیوشیمیایی در هفته دوم پس از انتقال جنین منجمد-گرم شده، با اندازه‌گیری سطح سرمی βHCG تأیید شد. اگر سطح سرمی βHCG مثبت بود، سونوگرافی ترانس واژینال برای ارزیابی مشاهده کیسه حاملگی (بارداری بالینی) در هفته ششم و بررسی ضربان قلب جنین با سونوگرافی در هفته هفتم پس از انتقال جنین منجمد-گرم شده انجام شد. بر اساس یافته‌ها، سطح βHCG مثبت در ۲۸٪ از زنان، حاملگی بالینی در ۲۳/۴٪ و ضربان قلب جنین در ۲۱/۳٪ مشاهده شد. نسبت‌های فوق در گروه لاکتوواج بیشتر

بود، هرچند این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود (۳۳).

در مطالعه رضایی و همکاران (۲۰۲۳) که با هدف بررسی تأثیر لاکتوواج بر پیامدهای بارداری در سیکل‌های تلقیح داخل رحمی اسپرم (IUI)^۱ بر روی ۱۹۴ زن نابارور در محدوده سنی ۲۲-۴۳ سال صورت گرفت، شرکت‌کنندگان به دو گروه مورد مطالعه و کنترل تقسیم شدند؛ در گروه مداخله، ۲ هفته قبل از IUI، یک کپسول شیاف لاکتوواج شامل لاکتوباسیلوس *رامنوسوس* و اینولین به‌صورت یک بار در شب تجویز شد، در حالی که گروه کنترل هیچ مداخله‌ای دریافت نکردند. همه بیماران به روش مشابه تحت IVF قرار گرفتند و پیامدهای اولیه این مطالعه شامل میزان حاملگی بیوشیمیایی و بالینی بود. بر اساس نتایج، نرخ حاملگی بیوشیمیایی و بالینی در گروه لاکتوواج به‌ترتیب ۱۲/۴٪ و ۱۰/۳٪ در گروه کنترل ۸/۳٪ بود، اگرچه میزان بارداری در گروه لاکتوواج بهبود یافته بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (۳۱).

در مطالعه دی پیرو و همکاران (۲۰۲۳) که با هدف بررسی تأثیر تجویز خوراکی لاکتوباسیلوس کریسپاتوس بر میزان بارداری و تولد زنده در زنانی که تحت روش‌های کمک باروری قرار می‌گرفتند، انجام شد، ۱۶۰ زن نابارور با سن ۱۸-۴۵ سال شرکت کردند و به دو گروه مورد مطالعه که پروبیوتیک دریافت کردند (۸۰ نفر) و گروه کنترل (۸۰ نفر) تقسیم شدند. تمامی زنان گروه پروبیوتیک ۹۵٪ دوزهای تجویز شده را استفاده کردند. هدف پیامدهای اولیه، ارزیابی تأثیر مصرف خوراکی پروبیوتیک بر میزان حاملگی بالینی و پیامدهای ثانویه شامل: تعداد تولد زنده، تحمل پروبیوتیک و سلامت عمومی زنان بود. بر اساس نتایج، استفاده از سویه لاکتوباسیلوس کریسپاتوس تأثیر قابل توجهی بر نرخ حاملگی بالینی داشت. پس از ۹۰ روز تجویز پروبیوتیک، تست بارداری مثبت (βHCG) در ۱۹ زن از گروه پروبیوتیک (۲۴٪) و ۱۴ زن از گروه کنترل (۱۷/۵٪) مشاهده شد که تمام تست‌های مثبت به حاملگی بالینی تبدیل شدند. تفاوت‌های واضح‌تری

¹ Intrauterine Insemination

در زنان زیر ۴۰ سال مشاهده شد؛ به‌طوری‌که نرخ حاملگی بالینی در ۱۳ نفر از ۲۹ زن (۴۴/۸٪) در گروه پروبیوتیک و ۷ نفر از ۲۹ زن (۲۴/۱٪) در گروه کنترل بود. این نتایج نشان می‌دهد که سن و تجویز پروبیوتیک می‌توانند به‌طور چشمگیری بر شانس بارداری تأثیرگذار باشند. همچنین، از ۱۹ زن حاملگی بالینی در گروه پروبیوتیک، ۱۰ زن و از ۱۴ زن حاملگی بالینی در گروه کنترل، ۶ زن فرزند سالم به دنیا آوردند که نشان‌دهنده تأثیر مثبت بیشتر پروبیوتیک بر میزان تولد زنده است. محدودیت‌های این مطالعه مانند ماهیت گذشته‌نگر، عدم بررسی میکروبیوم واژینال قبل و بعد از مداخله و حجم نمونه نسبتاً کم بود (۳۴). در مطالعه جعفرآبادی و همکاران (۲۰۲۴) که با هدف بررسی تأثیر تجویز پروبیوتیک داخل واژینال قبل از انتقال جنین منجمد بر میزان بارداری و وضعیت فلور لاکتوباسیل واژن در زنان دچار شکست مکرر لانه‌گزینی انجام شد، ۱۶۶ زن غیرایمنه با سن زیر ۴۰ سال به دو گروه مورد (۸۳ نفر) و کنترل (۸۳ نفر) تقسیم شدند. زنان گروه مورد روزانه به‌مدت ۲ هفته یک مکمل پروبیوتیک داخل واژینال را همراه با درمان معمول انتقال جنین دریافت کردند. این مکمل شامل

پروبیوتیک‌هایی از سویه‌های مختلف لاکتوباسیلوس، از جمله لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوباسیلوس پلانتروم، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و لاکتوباسیلوس گاسری به همراه مالتودکسترین به‌عنوان پری‌بیوتیک بود. در مقابل، گروه کنترل فقط درمان رایج انتقال جنین را دریافت کردند. تمامی شرکت‌کنندگان پیش از انتقال جنین تحت یک چرخه هورمون‌درمانی جایگزین قرار گرفتند که شامل تجویز استروژن اگزوزن برای تحریک رشد آندومتر و سپس پروژسترون اگزوزن برای حمایت از فاز لوتئال بود. از روز دوم سیکل قاعدگی، قرص‌های خوراکی استرادیول با دوز ثابت تجویز شد و ضخامت و الگوی آندومتر با سونوگرافی واژینال مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت، پس از آماده‌سازی جنین‌ها، انتقال جنین انجام شد. پیامد اولیه مطالعه، حاملگی شیمیایی و پیامد ثانویه، نرخ حاملگی بالینی و وضعیت فلور لاکتوباسیلی واژن بود. بر اساس نتایج گروه پروبیوتیک، نرخ حاملگی شیمیایی بالاتری نسبت به گروه کنترل داشت (۳۹٪ در برابر ۳۳٪) هرچند این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود؛ اما نرخ حاملگی بالینی در گروه پروبیوتیک به‌طور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل بود (۳۷/۸٪ در مقابل ۳۳/۳٪) (۳۵).

جدول ۱- ویژگی‌های مقالات مورد بررسی در مرور نظام‌مند

نویسنده/سال/رفرنس	نوع مطالعه/کشور	هدف مطالعه	حجم نمونه/جنسیت	سن	ویژگی‌های آزمودنی	گروه‌ها	مدت مداخله	یافته‌ها
گیلبوا و همکاران (۲۰۰۵) (۲۷)	کارآزمایی بالینی شبه‌تصادفی دوسوکور - اسرائیل	تعیین اثر تجویز داخل واژنی پروبیوتیک‌ها بر کلونیزاسیون واژن و نتیجه چرخه انتقال جنین-IVF	۱۱۷ زن	کمتر از ۳۸ سال	زنان نابارور	گروه مداخله (۵۰ نفر): دریافت کپسول پروبیوتیک واژینال ^۱ (۱۰ ^۹ CFU) ۲ سویه‌های لاکتوباسیلوس /اسیدوفیلوس، بیفیدوباکتریوم بیفیدوم و بیفیدوباکتریوم لانگوم) داخل واژینال گروه کنترل (۶۷ نفر): عدم دریافت کپسول پروبیوتیک ۲ کپسول در روز	۲ روز	عدم تأثیر مصرف لاکتوباسیلوس داخل واژنی بر شیوع لاکتوباسیلوس‌ها در زمان انتقال جنین، کلونیزاسیون واژینال و نرخ بارداری
کیونو و همکاران (۲۰۱۹) (۲۸)	کارآزمایی بالینی بدون کورسازی -	تعیین اثر تجویز آنتی بیوتیک‌ها و مکمل‌های پروبیوتیک/پریبیوتیک بر نتایج حاملگی بیماران	۹۲ زن	کمتر از ۴۵ سال	زنان نابارور	گروه: ۴۷ نفر با میکروبیوتای تحت سلطه لاکتوباسیلوس ۴۵ نفر بدون میکروبیوتای تحت سلطه	۱ ماه	عدم مشاهده تفاوت آماری معنی‌دار در بین دو گروه در نرخ بارداری با انتقال جنین منجمد-

¹ colony forming units

گرم شده	لاکتوباسیلوس تامپون پروبیوتیک: ۹-۱۲ بار (۳ بار در روز) یک کپسول در روز	IVF ^۱ با میکروبیوتای تحت سلطه لاکتوباسیلوس و میکروبیوتای بدون سلطه لاکتوباسیلوس	ژاپن				
عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار از نظر کاشت، نرخ بارداری و نرخ تولد زنده بین دو گروه، تفاوت معنی‌دار از نظر نرخ سقط جنین در بین دو گروه	۲ گروه: گروه مداخله (۱۷۰ نفر): دریافت مکمل پروبیوتیک (CFU ۱۰ ^۸ سویه لاکتوباسیلوس/اسیدوفیلوس) گروه کنترل (۱۷۰ نفر): عدم دریافت پروبیوتیک یک قرص لاکتوباسیلوس در روز	تعیین اثر مکمل لاکتوباسیلوس بر نتیجه بالینی انتقال جنین در چرخه‌های منجمد-گرم شده با مکمل لاکتوباسیلوس قبل از انتقال جنین در مقایسه با درمان استاندارد	کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور - تایلند	تانابونیوات و همکاران (۲۰۲۳) (۳۲)	۳۴۰ زن	۱۸-۳۹	زنان نابارور
عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار در نتایج بارداری بر اساس ضخامت آندومتر، عدم تفاوت معنی‌دار از نظر β HCG مثبت، بارداری بالینی و ضربان قلب جنین بین دو گروه	۲ گروه: گروه مداخله (۴۹ نفر): دریافت شیاف واژینال لاکتوواج (CFU ۱۰ ^۹ سویه لاکتوباسیلوس رامنوسوس) گروه کنترل (۴۵ نفر): دریافت دارونما یک شیاف در روز	تعیین اثر شیاف واژینال لاکتوواج بر نرمال‌سازی میکروبیوم واژن و پیامدهای بارداری در سیکل‌های انتقال جنین منجمد -گرم شده	کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور - ایران	داوری تنها و همکاران (۲۰۲۲) (۳۳)	۱۰۳ زن	کمتر از ۴۰ سال	زنان نابارور
عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار از نظر نرخ بارداری بیوشیمیایی و بالینی بین دو گروه	۲ گروه: گروه مداخله (۹۷ نفر): دریافت شیاف لاکتوواج (CFU ۱۰ ^۹ سویه لاکتوباسیلوس رامنوسوس) گروه کنترل (۹۷ نفر): عدم دریافت شیاف لاکتوواج یک شیاف در شب	تعیین اثر شیاف لاکتوواج بر پیامدهای بارداری در سیکل‌های IUI ^۲	کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور - ایران	رضایی و همکاران (۲۰۲۳) (۳۱)	۱۹۴ زن	زنان: ۲۲-۴۳ همسران: ۲۴-۴۹	زنان نابارور تحت IUI
عدم تفاوت معنی‌دار از نرخ بارداری در زنان زیر ۳۰ سال و بالای ۴۲ سال و افزایش اثر درمان پروبیوتیک بر زنان ۴۰- ۳۰ سال، افزایش نرخ تولد زنده در گروه پروبیوتیک	۲ گروه: گروه مداخله (۸۰ نفر): دریافت یک ساشه پروبیوتیک (CFU ۱۰ ^{۱۰} × ۲ سویه لاکتوباسیلوس کریسیاتوس) گروه کنترل (۸۰ نفر): عدم دریافت پروبیوتیک یک ساشه در روز	تعیین اثر تجویز خوراکی لاکتوباسیلوس کریسیاتوس (m247) بر میزان بارداری و تولد زنده در زنان تحت روش‌های فناوری کمک باروری	دی پیرو و همکاران (۲۰۲۳) (۳۴) کوهورت گذشته‌نگر - ایتالیا		۱۶۰ زن	۲۱-۴۶	زنان نابارور
عدم مشاهده تفاوت آماره معنی‌دار از نظر بارداری شیمیایی و بالینی بین دو گروه، تفاوت معنی‌دار از نظر وضعیت مثبت لاکتوباسیلوس در بین دو گروه	۲ گروه: گروه مداخله (۸۳ نفر): دریافت پروبیوتیک (CFU ۱۰ ^۹ سویه‌های لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوباسیلوس پلاتناروم، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و لاکتوباسیلوس گاسری) گروه کنترل (۸۳ نفر): عدم دریافت پروبیوتیک؛ یک کپسول در روز	تعیین اثر تجویز پروبیوتیک داخل واژینال بر میزان بارداری و وضعیت فلور لاکتوباسیلی واژن در موارد شکست لانه‌گزینی مکرر	کارآزمایی بالینی تصادفی بدون کورسازی - ایران	جعفرآبادی و همکاران (۲۰۲۴) (۳۵)	۱۶۶ زن	کمتر از ۴۰ سال	زنان نابارور

¹ In vitro fertilisation

² Intrauterine Insemination

بحث

استفاده از پروبیوتیک‌ها در فناوری‌های کمک باروری اخیراً مورد توجه محققان قرار گرفته است، با این حال شواهد موجود از تناقض‌های قابل توجهی برخوردار است. مکانیسم اصلی عمل پروبیوتیک‌ها به‌ویژه سویه‌های لاکتوباسیلوس، از طریق تعدیل میکروبیوم واژن و آندومتر و ایجاد محیطی مناسب‌تر برای لانه‌گزینی جنین است. مطالعات نشان می‌دهند که میکروبیوم سالم با غلبه لاکتوباسیلوس‌ها، نقش کلیدی در موفقیت باروری دارد، در حالی که دیسبیوز میکروبی با کاهش نرخ لانه‌گزینی و افزایش سقط همراه است. با این وجود، نتایج مطالعات بالینی در این زمینه یکسان نبوده است. به‌عنوان مثال، در حالی که گیل‌بوا و همکاران (۲۰۰۵) تأثیر معناداری از پروبیوتیک‌های واژینال بر نرخ بارداری گزارش نکردند (۲۷)، دی‌پیرو و همکاران (۲۰۲۳) افزایش قابل توجهی در نرخ حاملگی بالینی با استفاده از لاکتوباسیلوس کریسپاتوس مشاهده نمودند (۳۴). این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از عوامل متعددی از جمله تفاوت در سویه‌های پروبیوتیک مورد استفاده، روش و مدت زمان تجویز، و ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه باشد. یکی از یافته‌های جالب توجه در این مطالعات، تأثیر قابل ملاحظه پروبیوتیک‌ها در کاهش نرخ سقط جنین بود. تانابونیوات و همکاران (۲۰۲۳) کاهش ۵۰ درصدی سقط جنین را در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک گزارش کردند، که احتمالاً ناشی از توانایی لاکتوباسیلوس‌ها در کاهش التهاب آندومتر و بهبود محیط لانه‌گزینی است (۳۲). این یافته‌ها اهمیت سلامت میکروبیوم را در حفظ بارداری برجسته می‌سازد. با این حال، باید توجه داشت که تأثیر پروبیوتیک‌ها به عوامل مختلفی از جمله سن بیماران بستگی دارد؛ به‌طوری‌که در مطالعه دی‌پیرو و همکاران (۲۰۲۳) بهبود نتایج عمدتاً در زنان زیر ۴۰ سال مشاهده شد (۳۴).

بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها بر میکروبیوم واژن و آندومتر نشان می‌دهد که وجود میکروبیوم سالم با غلبه لاکتوباسیلوس‌ها، نقش تعیین‌کننده‌ای در موفقیت فرآیندهای باروری دارد. مطالعات متعدد به وضوح نشان

داده‌اند که وضعیت دیسبیوز میکروبیومی با کاهش معنادار نرخ لانه‌گزینی و افزایش قابل توجه احتمال سقط جنین همراه است. در این زمینه، مطالعه گیل‌بوا و همکاران (۲۰۰۵) نتایج جالب توجهی ارائه کرده است. این پژوهش نشان داد که تجویز داخل واژنی پروبیوتیک بلافاصله پس از بازیابی تخمک، تأثیر آماری معناداری بر کلونیزاسیون لاکتوباسیلوس یا نرخ بارداری ندارد (۲۷). محققان این یافته را به عوامل متعددی از جمله مدت زمان کوتاه تجویز (تنها ۲ روز) و احتمال عدم تطابق سویه‌های پروبیوتیک مورد استفاده با نیازهای اکولوژیک میکروبیوم واژن نسبت داده‌اند.

در مقابل، یافته‌های مطالعه کیونو و همکاران (۲۰۱۹) حاکی از آن بود که یک پروتکل ترکیبی شامل آنتی‌بیوتیک، پری‌بیوتیک و پروبیوتیک می‌تواند به‌طور مؤثری میکروبیوم آندومتر را از حالت غیرغالب لاکتوباسیلوس به حالت غالب لاکتوباسیلوس تبدیل کند (۲۸). با این حال، نکته قابل تأمل این است که این تغییر میکروبیومی به‌تنهایی منجر به افزایش معنادار نرخ حاملگی نشد که این مشاهده بر اهمیت عوامل دیگر مانند کیفیت جنین و وضعیت سیستم ایمنی مادر در تعیین پیامدهای باروری تأکید دارد.

در بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها بر نرخ حاملگی، تنوع قابل توجهی در نتایج مطالعات مشاهده شد. از یک سو، پژوهش‌های متعددی از جمله مطالعات گیل‌بوا و همکاران (۲۰۰۵) (۲۷)، کیونو و همکاران (۲۰۱۹) (۲۸)، تانابونیوات و همکاران (۲۰۲۳) (۳۲)، داوری تنها و همکاران (۲۰۲۳) (۳۳) و رضایی و همکاران (۲۰۲۳) (۳۱) نتوانستند تفاوت آماری معناداری در نرخ حاملگی بین گروه‌های دریافت‌کننده پروبیوتیک و گروه کنترل گزارش کنند. این یافته‌های به ظاهر متناقض را می‌توان به عواملی مانند تفاوت در پروتکل‌های درمانی، مدت زمان ناکافی تجویز پروبیوتیک و یا انتخاب زیربهدیه سویه‌های پروبیوتیک نسبت داد.

از سوی دیگر، برخی مطالعات از جمله پژوهش دی‌پیرو و همکاران (۲۰۲۳) (۳۴) و جعفرآبادی و همکاران (۲۰۲۴) (۳۵) به نتایج امیدوارکننده‌ای دست یافتند. این تحقیقات نشان داده‌اند که استفاده از

پروبیوتیک‌های خاص مانند لاکتوباسیلوس کریسپاتوس M274 و ترکیبات چند سویه‌ای لاکتوباسیلوس می‌تواند به افزایش معنادار نرخ حاملگی بالینی منجر شود. نکته جالب توجه در مطالعه دی پیرو و همکاران این بود که بهبود پیامدهای درمانی عمدتاً در زنان زیر ۴۰ سال مشاهده شد که بر اهمیت سن به‌عنوان یک عامل مداخله‌گر کلیدی در پاسخ به درمان پروبیوتیکی تأکید دارد.

یکی از یافته‌های بسیار قابل توجه در این مطالعات، تأثیر چشمگیر پروبیوتیک‌ها در کاهش نرخ سقط جنین بود. در مطالعه تانابونیوات و همکاران (۲۰۲۳) سقط جنین در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک به میزان قابل توجهی کمتر از گروه کنترل بود (۹/۵٪ در مقابل ۱۹/۱٪) (۳۲). به‌نظر می‌رسد این تأثیر مثبت عمدتاً ناشی از توانایی لاکتوباسیلوس‌ها در کاهش التهاب آندومتر و ایجاد محیطی مناسب‌تر برای لانه‌گزینی جنین باشد. این یافته‌ها توسط مطالعه داوری تنها و همکاران (۲۰۲۲) نیز تأیید شده است که در آن نرخ سقط جنین در گروه کنترل تا ۵ برابر بیشتر از گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک گزارش شد (۳۳). این مشاهدات، رابطه قوی بین سلامت میکروبیوم و موفقیت بارداری را به خوبی نشان می‌دهد.

مکانیسم‌های احتمالی این تأثیرات شامل چندین مسیر مختلف است: اولاً، تولید اسید لاکتیک و کاهش pH محیط واژن توسط لاکتوباسیلوس‌ها که از رشد باکتری‌های پاتوژن جلوگیری می‌کند. ثانیاً، توانایی برخی سویه‌های خاص مانند لاکتوباسیلوس کریسپاتوس در تعدیل پاسخ ایمنی مادر و جلوگیری از رد جنین. این مکانیسم‌های چندگانه در مجموع، محیطی بهینه برای موفقیت فرآیندهای باروری فراهم می‌کنند.

تفاوت در اثربخشی سویه‌های مختلف پروبیوتیک را می‌توان به دو مکانیسم اصلی: خواص ضدالتهابی و توانایی کلونیزاسیون نسبت داد (۳۶). برخی سویه‌های خاص مانند لاکتوباسیلوس کریسپاتوس از طریق القای تولید اینترلوکین-۱۰، مهار فاکتور نکروز تومور آلفا تا ۶۰-۴۰٪ و افزایش فاکتور رشد تغییردهنده بتا،

محیطی مناسب برای لانه‌گزینی جنین فراهم می‌کنند (۳۶). از سوی دیگر، توانایی کلونیزاسیون مؤثر در واژن به عواملی مانند وجود پروتئین‌های سطحی ویژه، مقاومت در pH اسیدی محیط واژن، قدرت رقابت با پاتوژن‌ها و تولید بالای اسید لاکتیک بستگی دارد (۳۷). سویه‌های برتر مانند لاکتوباسیلوس کریسپاتوس M247 با ترکیب هر دو ویژگی - یعنی توانایی کلونیزاسیون پایدار (تا ۲۸ روز پس از قطع مصرف) و اثرات ایمونومدولاتوری قوی همراه با تولید بالای اسید لاکتیک و پراکسید هیدروژن- به‌طور قابل توجهی مؤثرتر عمل می‌کنند. این ویژگی‌های ذاتی و عملکردی منحصر به‌فرد هر سویه، تفاوت‌های مشاهده شده در مطالعات بالینی را توجیه می‌کند.

در نتایج مطالعات، عوامل مداخله‌گر متعددی تأثیر داشته‌اند که از جمله می‌توان به سن بیماران اشاره کرد. همانطور که در مطالعه دی‌پیرو و همکاران (۲۰۲۳) زنان زیر ۴۰ سال، پاسخ بهتری به پروبیوتیک نشان دادند (۳۴). شاخص توده بدنی نیز از عوامل تأثیرگذار بوده است؛ به‌طوری‌که نتایج بهتر در محدوده شاخص توده بدنی بین ۲۲-۳۵ کیلوگرم بر متر مربع مشاهده شده است. کیفیت جنین نیز عامل تعیین‌کننده‌ای است که در مطالعه داوری تنها و همکاران (۲۰۲۳) مشخص شد حتی می‌تواند از تأثیر میکروبیوم واژن مهم‌تر باشد (۳۳). همچنین، روش ART مورد استفاده نیز در نتایج تأثیر دارد؛ به‌طوری‌که چرخه‌های منجمد-گرم‌شده (FET)^۱ نتایج بهتری نسبت به چرخه‌های تازه نشان دادند که احتمالاً به‌دلیل فرصت کافی برای اصلاح و بهبود میکروبیوم در این روش است. پروبیوتیک‌ها از طریق مکانیسم‌های پیچیده و چندبُعدی بر پیامدهای باروری تأثیر می‌گذارند که شامل چهار مسیر اصلی می‌شود: نخست، تولید اسید لاکتیک و کاهش pH محیط واژن که نه تنها از رشد باکتری‌های پاتوژن مانند گاردنلا واژینالیس و پروتلا جلوگیری می‌کند، بلکه منجر به حفظ تعادل میکروبیومی سالم می‌شود (۳۷). دوم، تحریک تولید موکوس و تقویت سد اپی‌تلیال واژن که از چسبندگی و

¹ frozen embryo transfer

تهاجم پاتوژن‌ها به بافت‌های مجاور ممانعت به عمل می‌آورد (۳۸). سوم، تعدیل پاسخ ایمنی موضعی و سیستمیک از طریق القاء تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰ و کاهش همزمان سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و اینترلوکین-۶، که در مجموع محیطی ایده‌آل برای لانه‌گزینی جنین فراهم می‌کنند (۳۹). چهارم، تولید مواد ضد میکروبی تخصصی مانند باکتریوسین‌ها و پراکسید هیدروژن توسط برخی سویه‌های لاکتوباسیلوس که به‌صورت مستقیم پاتوژن‌ها را مهار می‌کنند (۴۰). یافته‌های نوین همچنین نشانگر تأثیر پروبیوتیک‌ها بر محور روده-واژن-رحم و نقش آن‌ها در تنظیم متابولیسم استروئیدهای جنسی و آماده‌سازی بهینه آندومتر است (۴۱). این مکانیسم‌های چندگانه در نهایت منجر به بهبود محیط آندومتر، افزایش احتمال لانه‌گزینی موفق و کاهش خطر سقط جنین می‌شوند. مطالعات اخیر با تمرکز بر مکانیسم‌های مولکولی، شواهد محکمی از تأثیر پروبیوتیک‌ها بر تنظیم سایتوکاین‌های التهابی (شامل افزایش اینترلوکین-۱۰، کاهش فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و اینترلوکین-۶)، تولید متابولیت‌های میکروبی کلیدی، تقویت سیستم دفاعی مخاطی و رقابت مؤثر با پاتوژن‌ها ارائه داده‌اند (۳۶). اگرچه بیشتر مطالعات بالینی موجود بر پیامدهای کلینیکی متمرکز بوده‌اند، شواهد تجربی قوی از مطالعات *in vitro* و مدل‌های حیوانی، این مکانیسم‌های بیولوژیک را تأیید می‌کنند و لزوم انجام پژوهش‌های آینده‌ای که ارزیابی جامع‌تری از ارتباط بین مکانیسم‌های مولکولی و پیامدهای بالینی ارائه دهند را برجسته می‌سازند.

نقاط قوت و محدودیت‌ها

این مطالعه مرور نظام‌مند با بررسی جامع و دقیق شواهد موجود، گامی مهم در جهت روشن‌سازی نقش پروبیوتیک‌ها در پیامدهای روش‌های کمک باروری برداشته است. از نقاط قوت اصلی این پژوهش می‌توان به استفاده از مقالات با طراحی مناسب و کیفیت‌سنجی دقیق مطالعات با ابزارهای استاندارد اشاره کرد که اعتبار نتایج را افزایش می‌دهد. همچنین، این مرور به

بررسی طیف وسیعی از پیامدها از جمله نرخ حاملگی، سقط جنین و تولد زنده پرداخته که تصویر جامع‌تری از تأثیرات پروبیوتیک‌ها ارائه می‌دهد. برای کاهش سوگیری‌های بالقوه در این مرور نظام‌مند، تمهیدات متعددی اتخاذ شد. ابتدا جستجوی جامع و بدون محدودیت زمانی در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر انجام شد. فرآیند انتخاب مطالعات و استخراج داده‌ها توسط سه پژوهشگر به‌صورت مستقل و با رفع اختلاف‌نظرها از طریق مشورت با پژوهشگر چهارم صورت پذیرفت. رعایت پروتکل‌های PRISMA و کاکرین، ارزیابی کیفیت مطالعات با ابزارهای استاندارد و حذف مطالعات با کیفیت پایین یا نامرتبط در مراحل غربالگری، از دیگر اقداماتی بود که برای کاهش سوگیری‌های انتخاب، عملکرد و گزارش‌دهی انجام شد. این رویکردها به افزایش اعتبار و قابلیت اطمینان یافته‌های پژوهش کمک کردند؛ با این حال، این مطالعه با محدودیت‌هایی نیز روبرو بوده است. مهم‌ترین چالش، ناهمگونی قابل توجه بین مطالعات از نظر روش‌شناسی، خصوصیات جمعیت‌های مورد مطالعه (سن، شاخص توده بدنی، علل ناباروری)، پروتکل‌های استفاده از پروبیوتیک (نوع، سویه، دوز، مدت و روش تجویز) و پروتکل‌های درمان ناباروری بود. این ناهمگونی، انجام متاآنالیز و نتیجه‌گیری قطعی را با مشکل مواجه کرده است. علاوه بر این، برخی مطالعات از حجم نمونه کوچکی برخوردار بودند و یا فاقد گروه کنترل مناسب بودند که این امر ممکن است بر قدرت آماری و اعتبار نتایج تأثیر گذاشته باشد. محدودیت دیگر، کمبود مطالعات طولانی‌مدت برای ارزیابی اثرات پایدار پروبیوتیک‌ها بر پیامدهای باروری بود. همچنین، در بسیاری از مطالعات، تأثیر احتمالی عوامل مداخله‌گر مانند رژیم غذایی، سبک زندگی و استفاده همزمان از سایر مکمل‌ها به‌طور کامل کنترل نشده بود که می‌تواند منجر به سوگیری باقی‌مانده شود. گرچه چنین محدودیت‌هایی بخشی از ماهیت مطالعات مروری محسوب می‌شوند، تفسیر نتایج نیازمند احتیاط بیشتری است.

برای توسعه دانش در این حوزه، انجام مطالعات بیشتر با طراحی قوی‌تر ضروری است. پیشنهاد می‌شود

ترکیب پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها (سینبیوتیک‌ها) در گروه‌های خاصی مانند زنان زیر ۴۰ سال و موارد شکست مکرر لانه‌گزینی، نتایج مطلوبی در افزایش نرخ بارداری و تولد زنده داشته باشد. با این حال، شواهد موجود هنوز قطعی نیست و عوامل متعددی مانند نوع سویه باکتریایی و روش تجویز در اثربخشی این ترکیبات مؤثر هستند. باید تأکید کرد که این تأثیرات به شدت وابسته به عوامل متعددی از جمله نوع سویه پروبیوتیک، روش تجویز و ویژگی‌های فردی بیمار است. با وجود برخی نتایج امیدوار کننده، شواهد کنونی برای توصیه عمومی استفاده از پروبیوتیک‌ها در تمامی موارد کافی نیست. استفاده از این ترکیبات باید با احتیاط و به صورت موردی، پس از ارزیابی وضعیت میکروبیومی بیمار و با در نظر گرفتن سایر عوامل مؤثر بر نتیجه درمان صورت گیرد. مطالعات آینده با طراحی دقیق‌تر و حجم نمونه بالاتر برای تعیین دقیق‌ترین پروتکل‌های درمانی، شناسایی بیماران مستعد بهره‌مندی و ارزیابی اثرات بلندمدت ضروری است. تا زمان دستیابی به شواهد قوی‌تر، پروبیوتیک‌ها صرفاً باید به عنوان یک گزینه کمکی در کنار درمان‌های استاندارد در نظر گرفته شوند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (به شماره ثبت ۱۴۰۳/ص/۵۹۸۰۳) می‌باشد. بدین وسیله از کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی و معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد، این پژوهش تضاد منافع نداشت.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش

مطالعات آینده به صورت کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده با حجم نمونه کافی و دوره پیگیری طولانی‌تر طراحی شوند. بررسی مکانیسم‌های دقیق تأثیر پروبیوتیک‌ها بر پیامدهای کمک باروری، از جمله تأثیر آنها بر محیط آندومتر، پاسخ ایمنی و کیفیت جنین می‌تواند به درک بهتر این ارتباط کمک کند. مطالعاتی که به مقایسه سیستماتیک انواع مختلف سویه‌های پروبیوتیک، دوزهای مختلف و روش‌های تجویز (خوراکی در مقابل موضعی) بپردازند نیز بسیار ارزشمند خواهند بود. همچنین، پیشنهاد می‌شود مطالعات به بررسی تفاوت‌های فردی در پاسخ به پروبیوتیک‌ها با در نظر گرفتن عوامل مانند پروفایل میکروبیومی پایه، وضعیت هورمونی و ژنتیک پرداخته تا امکان شخصی‌سازی درمان فراهم شود. ارزیابی ترکیب پروبیوتیک‌ها با سایر مداخلات مانند پری‌بیوتیک‌ها یا آنتی‌بیوتیک‌ها نیز می‌تواند زمینه‌ساز توسعه پروتکل‌های درمانی مؤثرتر باشد. علاوه بر این، انجام مطالعاتی که به طور خاص بر جمعیت‌های خاص مانند زنان با شکست مکرر لانه‌گزینی یا سابقه سقط مکرر متمرکز شوند، می‌تواند راهگشا باشد. در نهایت، توسعه استانداردهای روش‌شناختی برای مطالعات آینده در این حوزه به کاهش ناهمگونی و افزایش قابلیت مقایسه نتایج کمک خواهد کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به شواهد موجود در این مرور نظام‌مند، به نظر می‌رسد پروبیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان یک مداخله کمکی (نه جایگزین) در کنار پروتکل‌های استاندارد کمک باروری مورد توجه قرار گیرند. یافته‌ها نشان می‌دهد که برخی سویه‌های خاص مانند لاکتوباسیلوس کریسپاتوس ممکن است در شرایط خاصی از جمله موارد دیسبیوز واژینال تأیید شده یا شکست مکرر لانه‌گزینی مفید باشند، با این حال شواهد موجود از قطعیت کافی برخوردار نیستند. مهم‌ترین یافته‌های با اولویت بالا شامل: (۱) کاهش نسبی نرخ سقط جنین (در حدود ۵۰-۳۰٪ در برخی مطالعات)، (۲) بهبود بالقوه نرخ لانه‌گزینی در بیماران انتخاب شده و (۳)

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
با شناسه IR.SBMU.RETECH.REC.1402.670 قرار گرفت.

مشارکت نویسندگان

دکتر غزاله اسلامیان و بنتا الحسنی دهقان نیری در طراحی مطالعه، طراحی استراتژی جستجو مقالات و نگارش مقاله، عارف عادل مسبب، فاطمه حبیب الهی و کیانا حسینی در جستجوی مقالات، استخراج داده‌ها و نگارش مقاله و سپهر خوشباف خیابانیان و کیمیا دهقان سانج در جستجوی مقالات و نگارش مقاله مشارکت داشته‌اند. همچنین متن کامل مقاله توسط تمام نویسندگان مورد تأیید است.

حمایت مالی

حمایت مالی این پژوهش، توسط کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی و معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است.

منابع

1. World Health Organization. WHO fact sheet on infertility. *Global Reproductive Health* 2021; 6(1):e52.
2. Cox CM, Thoma ME, Tchangalova N, Mburu G, Bornstein MJ, Johnson CL, et al. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Open* 2022; 2022(4):hoac051.
3. Abangah G, Rashidian T, Nasirkandy MP, Azami M. A meta-analysis of the prevalence and etiology of infertility in Iran. *International journal of fertility & sterility* 2023; 17(3):160.
4. Hull MG, Cahill DJ. Female infertility. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1998; 27(4):851-76.
5. Schmidt L. Psychosocial consequences of infertility and treatment. In *Reproductive endocrinology and infertility: Integrating modern clinical and laboratory practice* 2010: 93-100.
6. Kiani Z, Fakari FR, Hakimzadeh A, Hajian S, Fakari FR, Nasiri M. Prevalence of depression in infertile men: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2023; 23(1):1972.
7. Bagade T, Mersha AG, Majeed T. The social determinants of mental health disorders among women with infertility: a systematic review. *BMC Women's Health* 2023; 23(1):668.
8. Chambers GM, Hoang VP, Illingworth PJ. Socioeconomic disparities in access to ART treatment and the differential impact of a policy that increased consumer costs. *Human Reproduction* 2013; 28(11):3111-7.
9. Chambers GM, Sullivan EA, Ho MT. Assisted reproductive technology treatment costs of a live birth: an age-stratified cost-outcome study of treatment in Australia. *Medical Journal of Australia* 2006; 184(4):155-8.
10. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BmJ* 2011; 342.
11. Rashidi M, Najmi Z, Mobasseri A. Advantages of recombinant follicle-stimulating hormone over human menopausal gonadotropin in intrauterine insemination: a randomized clinical trial in polycystic ovary syndrome-associated infertility. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2016; 81(2):118-23.
12. Graham ME, Jelin A, Hoon Jr AH, Wilms Floet AM, Levey E, Graham EM. Assisted reproductive technology: Short-and long-term outcomes. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2023; 65(1):38-49.
13. Bhandari HM, Choudhary MK, Stewart JA. Complications of assisted reproductive technology treatment and the factors influencing reproductive outcome. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2018; 20(3):177-86.
14. Nagy RA, Homminga I, Jia C, Liu F, Anderson JL, Hoek A, et al. Trimethylamine-N-oxide is present in human follicular fluid and is a negative predictor of embryo quality. *Human Reproduction* 2020; 35(1):81-8.
15. Komiya S, Naito Y, Okada H, Matsuo Y, Hirota K, Takagi T, et al. Characterizing the gut microbiota in females with infertility and preliminary results of a water-soluble dietary fiber intervention study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 2020; 67(1):105-11.
16. Eshtad E, Yaghoubi A, Khazaei M. The Role of Microbiota on Women's Reproductive Health: Defense Mechanisms, Pathogenesis, and Its Importance in Uterine Adhesion: A Systematic Review. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2024; 27(8):81-100.
17. Alfano M, Ferrarese R, Locatelli I, Ventimiglia E, Ippolito S, Gallina P, et al. Testicular microbiome in azoospermic men—first evidence of the impact of an altered microenvironment. *Human Reproduction* 2018; 33(7):1212-7.
18. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2019; 16(1):35-56.
19. Mack DR. Probiotics: mixed messages. *Canadian Family Physician* 2005; 51(11):1455.
20. Chenoll E, Moreno I, Sánchez M, Garcia-Grau I, Silva Á, González-Monfort M, et al. Selection of new probiotics for endometrial health. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2019; 9:114.

21. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108(supplement_1):4680-7.
22. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *In Seminars in reproductive medicine* 2014; 32(01):035-042.
23. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993; 169(2):450-4.
24. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016; 215(6):684-703.
25. de Lima OL, Carvalho CE, Gomes MF, Alexandre BG. Probiotics supplementation in the treatment of male infertility: a systematic review. *JBRA Assisted Reproduction* 2024; 28(2):341-8.
26. Zhang B, Mohd Sahardi NF, Di W, Long X, Shafiee MN. The Gut-Endometrium Axis: Exploring the Role of Microbiome in the Pathogenesis and Treatment of Endometrial Cancer—A Narrative Review. *Cancers* 2025; 17(6):1044.
27. Gilboa Y, Bar-Hava I, Fisch B, Ashkenazi J, Voliovitch I, Borkowski T, et al. Does intravaginal probiotic supplementation increase the pregnancy rate in IVF-embryo transfer cycles?. *Reproductive biomedicine online* 2005; 11(1):71-5.
28. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reproductive medicine and biology* 2019; 18(1):72-82.
29. Marette C, Cavallini G. The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study. *Andrology* 2017; 5(3):439-44.
30. Valcarce DG, Genovés S, Riesco MF, Martorell P, Herráez MP, Ramón D, et al. Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors. *Beneficial microbes* 2017; 8(2):193-206.
31. Rezaei Z, Adabi K, Feizabad E, Aliakbar M. The effect of probiotic supplementation in intrauterine sperm insemination pregnancy rate. *Fertility, Gynecology and Andrology* 2023; 3(1).
32. Thanaboonyawat I, Pothisan S, Petyim S, Laokirkkiat P. Pregnancy outcomes after vaginal probiotic supplementation before frozen embryo transfer: a randomized controlled study. *Scientific Reports* 2023; 13(1):11892.
33. Tanha FD, Rahmani Z, Rezaei Z, Asbagh FA, Ebrahimi M, Quchani SH, et al. The effect of normalizing vaginal microbiome using Lactovag in improving pregnancy outcomes in frozen embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2023; 308(5):1587-92.
34. Di Pierro F, Sinatra F, Cester M, Da Ros L, Pistolato M, Da Parè V, et al. crispatum M247 administration on pregnancy outcomes in women undergoing IVF: a controlled, retrospective, observational, and open-label study. *Microorganisms* 2023; 11(11):2796.
35. Jafarabadi MN, Hadavi F, Ahmadi M, Masoumi M, Zabihzadeh S. Intravaginal probiotics before embryo transfer do not improve pregnancy rates in recurrent implantation failure cases: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2024; 22(5):363.
36. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells* 2023; 12(1):184.
37. Amabebe E, Anumba DO. The vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli. *Frontiers in medicine* 2018; 5:181.
38. Chee WJ, Chew SY, Than LT. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microbial cell factories* 2020; 19(1):203.
39. Kumar M, Yan Y, Jiang L, Sze CH, Kodithuwakku SP, Yeung WS, et al. Microbiome-Maternal Tract Interactions in Women with Recurrent Implantation Failure. *Microorganisms* 2025; 13(4):844.
40. Reid G, Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes and infection* 2002; 4(3):319-24.
41. Graham ME, Herbert WG, Song SD, Raman HN, Zhu JE, Gonzalez PE, et al. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2021; 32(8):554-65.

A Systematic Review of the Effects of Probiotics on the Outcomes of Assisted Reproductive Technologies: A Review Study

Bentolhosna Dehghan Nayeri¹, Ghazaleh Eslamian^{2*}, Aref Adeli Mosabbebi¹, Fatemeh Habibollahi¹, Kiana Hasibi¹, Sepehr Khoshbaf Khiabani¹, Kimia Dehghan Sanej¹

1. M.Sc. Student of Food Sciences and Industry, Student Research Committee, School of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Cellular and Molecular Nutrition, School of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: Jun 28, 2025 Accepted: Sep 25, 2025

Introduction: Infertility is defined as the failure to conceive after 12 months of regular unprotected intercourse. The gut and vaginal microbiome play significant roles in fertility outcomes, influenced by various factors including nutritional components. Probiotics, as one such factors, may affect fertility outcomes either directly by modulating microbial growth or indirectly through effects on the immune system and metabolism. This study was conducted with aim to examine the impact of probiotics on the outcomes of assisted reproductive technology (ART).

Methods: In this systematic review, we searched Medline, Embase, Web of Science, Google Scholar, Science Direct, Scopus, Magiran, SID, ISC, and Cochrane Library databases without time restrictions up to March 2025 using the keywords: probiotics, infertility, assisted reproductive technologies, IVF, and IUI.

Results: Among the seven studies reviewed, the administration of vaginal probiotics did not have a significant impact on overall outcomes of ARTs. Additionally, probiotic-prebiotic combinations in women under 40 years old and those with recurrent implantation failures increased pregnancy rates and live birth. Specifically, vaginal probiotics reduced the incidence of miscarriage.

Conclusion: Although probiotics may be effective in certain aspects of fertility, the existing evidence is not definitive. The efficacy of probiotics is dependent on various factors, including the mode of administration, bacterial composition, and individual characteristics. Therefore, further studies with appropriate design are essential to determine the precise role of probiotics in reproductive medicine.

Keywords: Assisted Reproductive Technologies, Infertility, In Vitro Fertilization, Probiotics

► Please cite this article as:

Dehghan Nayeri B, Eslamian Gh, Adeli Mosabbebi A, Habibollahi F, Hasibi K, Khoshbaf Khiabani S, et al. A Systematic Review of the Effects of Probiotics on the Outcomes of Assisted Reproductive Technologies: A Review Study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(7):77-92. DOI: 10.22038/ijogi.2025.87336.6410