

The Role of Vitamin D in the Expression of Endometrial Decidualization Factors in Women with Recurrent Implantation Failure

Zahra Kuroshli¹, Zahra Shams Mofarahe^{1*}, Shahrzad Zademdarres², Fateme Hajati³, Hamid Nazarian¹

1. Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Department of Obstetrics and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Mahdiyeh Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: July 31, 2023; Accepted: November 28, 2023

Abstract

Background and Aim: One of the concerns in assisted reproduction technology is recurrent implantation failure. The receptivity of uterine endometrium is considered as the main factor of implantation failure in assisted reproductive cycles. Decidua is a tissue originating from endometrial stromal cells, which main function is the initiation and maintenance of embryo implantation. Since the role of vitamin D has been shown in the processes of implantation and pregnancy maintenance, the present study aims to determine the serum level of vitamin D and its relationship with the expression and protein levels of the decidualization factors in women with recurrent implantation failure.

Methods: In this historical cohort study, among 36 eligible women with recurrent implantation failure, 12 women with vitamin D deficiency (less than 20 ng/ml) as the case group and 24 women with sufficient vitamin D (more than 30 ng/ml) as the control group were included in the study. In the middle of the luteal phase, the endometrial biopsy was collected and assessed in both groups. The data are reported as mean \pm standard deviation. Student's Man U Witny was used to compare the studied groups. P value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: The results of Mann-Whitney-U test showed that the expression of IGFBP-1 ($P = 0.0016$), PRL ($P = 0.004$) and HOXA10 ($P = 0.001$) genes in the sufficient vitamin D group (1 ± 0.05 , 1 ± 0.05 , 1 ± 0.1 respectively) were significantly higher than the vitamin D deficiency group (0.5 ± 0.1 , 0.5 ± 0.1 , 0.4 ± 0.1 respectively). Also, the levels of IGFBP1 ($P = 0.0001$), PRL ($P = 0.004$) and HOXA10 ($P = 0.036$) proteins in the sufficient vitamin D group (3.436 ± 0.05 , 6.127 ± 1 , 3.778 ± 1 respectively) were significantly higher than the vitamin D deficiency group (0.1196 ± 0.01 , 2.185 ± 0.5 , 0.4717 ± 0.01 respectively).

Conclusion: It seems VD deficiency may cause disturbances in gene expressions and protein levels of decidualization factors that are critical for embryo implantation.

Keywords: Implantation factors; Vitamin D deficiency; RIF; Decidualization; Endometrium

Please cite this article as: Kuroshli Z, Shams Mofarahe Z, Zademdarres S, Hajati F, Nazarian H. The Role of Vitamin D in the Expression of Endometrial Decidualization Factors in Women with Recurrent Implantation Failure. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2023;47(4):1-8.

*Corresponding Author: Zahra Shams Mofarahe; Email: z_shams@sbmu.ac.ir

Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



بررسی نقش ویتامین D بر میزان بیان فاکتورهای دسیدوایی شدن آندومتر در زنان مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی

زهرا کوروشلی^۱، زهرا شمس مفرحه^{۱*}، شهرزاد زاده‌مدرس^۲، فاطمه حاجتی^۳، حمید نظریان^۱

۱- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- بیمارستان مهدیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۰۹

چکیده

سابقه و هدف: یکی از موارد بالینی نگران‌کننده در روش‌های کمک باروری شکست مکرر لانه‌گزینی است. پذیرش آندومتر رحم به عنوان عامل اصلی محدودکننده میزان لانه‌گزینی در سیکل‌های درگاهی مطرح است. دسیدوا بافتی با منشاء سلول‌های استرومای آندومتر است که عملکرد اصلی آن شروع و حفظ لانه‌گزینی جنین است. از آنجا که نقش ویتامین D در فرایندهای لانه‌گزینی و حفظ بارداری نشان داده شده است، بنابراین مطالعه حاضر برای بررسی میزان سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی و ارتباط بین آن و میزان بیان و سطوح پروتئینی فاکتورهای دسیدوایی شدن آندومتر در این بیماران طراحی شد.

روش کار: در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی، از میان ۳۶ زن واحد شرایط و مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی، تعداد ۱۲ زن با کمبود ویتامین D (کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر) به عنوان گروه مورد و ۲۴ زن با ویتامین D مکافی (بیش از ۳۰ نانوگرم در میلی لیتر) به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. در هر دو گروه بیوپسی آندومتر در اواسط مرحله لوთال تهیه و بررسی شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش و از آزمون من یو ویتنی برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج آزمون من یو ویتنی نشان داد که بیان ژن‌های HOXA10 ($P = 0.001$) و PRL ($P = 0.004$) در گروه ویتامین D مکافی (به ترتیب 0.05 ± 0.05 ، 0.05 ± 0.05 و 0.05 ± 0.05) به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود (به ترتیب 0.05 ± 0.05 و 0.05 ± 0.05). میزان پروتئین‌های IGFBP1 ($P = 0.0001$) و HOXA10 ($P = 0.004$) و PRL ($P = 0.0001$) به صورت معناداری در گروه دارای ویتامین D مکافی (به ترتیب 0.05 ± 0.05 و 0.05 ± 0.05 و 0.05 ± 0.05) بیشتر از گروه کمبود ویتامین D بود (به ترتیب 0.05 ± 0.05 و 0.05 ± 0.05 و 0.05 ± 0.05).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد کمبود ویتامین D می‌تواند با اختلال در بیان ژن‌ها و پروتئین‌های فاکتورهای دسیدوایی شدن که در روند لانه‌گزینی بسیار حیاتی است، روند دسیدوایی شدن آندومتر را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

واژگان کلیدی: فاکتورهای لانه‌گزینی؛ ویتامین D؛ شکست مکرر لانه‌گزینی؛ دسیدوایی شدن؛ آندومتر
به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Kuroshli Z, Shams Mofarahe Z, Zademedarres S, Hajati F, Nazarian H. The Role of Vitamin D in the Expression of Endometrial Decidualization Factors in Women with Recurrent Implantation Failure. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(4):1-8.

* نویسنده مسئول مکاتبات: زهرا شمس مفرحه؛ آدرس پست الکترونیکی: z_shams@sbmu.ac.ir
گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.



مقدمه

از طرفی امروزه مشخص شده است که فرم فعال ویتامین D نقش مؤثری در روند باروری دارد. به طوری که گیرنده ویتامین D و همچنین آنزیم ایجادکننده فرم فعال آن (CYP27B1) در بافت‌های تولید مثلی از جمله آندومتر شناسایی شده است. فرم فعال ویتامین D با مکانیسم‌های مختلف از جمله تمایز سلول‌های استرومایی به سلول‌های دسیدوایی و همچنین تعدیل فاکتورهای ایمنی سبب افزایش لانه گزینی جنین در آندومتر رحم می‌شود. مطالعه‌های مختلف همچنین نشان داده‌اند تجویز این ویتامین می‌تواند با تأثیر روی آندومتر و بهبود تعامل متقابل بین جنین و آندومتر سبب افزایش نتایج بارداری در بیماران نابارور که تحت درمان تکنیک‌های کمک باروری قرار می‌گیرند، نابارور می‌شوند (۹، ۱۰). بنابراین با توجه به مطالعه‌های انجام شده در نقش ویتامین D و اهمیت آن در دسیدوایی شدن و لانه گزینی رحم و همچنین با توجه به اختلال در لانه گزینی که در بیماران نابارور مبتلا به RIF مطرح است، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین سطح ویتامین D سرم و میزان بیان نشانگرهای دسیدوایی شدن شامل PRL و IGFBP-1 و HOXA10 در آندومتر بیماران نابارور مبتلا به RIF مراجعه کننده به مرکز ناباروری بیمارستان مهدیه در سال ۱۴۰۰ انجام شد.

روش کار

اخذ نمونه آندومتر

در این مطالعه هم‌گروهی از میان ۳۶ بیمار RIF واجد شرایط، تعداد ۱۲ زن با کمبود ویتامین D (کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) به عنوان گروه مورد و ۲۴ زن با ویتامین D مکفى (بیش از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. بیماران RIF از بین زنان نابارور مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری بیمارستان مهدیه که سابقه سه بار شکست در لانه گزینی جنین بعد از IVF و یا ICSI به دنبال انتقال جنین‌های با کیفیت A را داشتند، انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه برای بیماران RIF عبارت بودند از قاعده‌گی منظم (۲۵-۳۵ روزه)، عدم استفاده از روش‌های ضد بارداری هورمونی، IUD و عدم مصرف مکمل ویتامین D به مدت سه ماه قبل از زمان اخذ بیوپسی آندومتر، سن زیر ۴۰ سال.

با وجود پیشرفت‌های زیادی که در زمینه درمان ناباروری به وقوع پیوسته، هنوز هم میزان لانه گزینی پس از انتقال جنین رشد چشمگیری نداشته است. به طوری که درصد جنین‌های حاصل از تکنیک‌های کمک باروری پس از انتقال، لانه گزینی پیدا نمی‌کنند. بنابراین امروزه مشکل بالینی نگران کننده‌ای به نام شکست مکرر لانه گزینی یا RIF (Recurrent Implantation Failure) مطرح است. اصطلاح RIF به بیمارانی اطلاق می‌شود که با وجود انتقال جنین با کیفیت مطلوب در سه دوره انتقال جنین متوالی باردار نشده و با شکست مکرر لانه گزینی روبرو شده‌اند. یکی از علل مطرح در این بیماران اختلال در لانه گزینی جنین است (۱).

تاکنون مشخص شده است که لانه گزینی رویان انسان در دیواره آندومتر رحم شش یا هفت روز بعد از لقادح انجام می‌گیرد. لانه گزینی موفق نیازمند «آندومتر پذیرنده» است که باید توسط استروژن و پروژسترون به‌طور مناسبی آماده شود. افزایش سطح استروژن سبب بازسازی آندومتر شده و پروژسترون سبب ایجاد تغییرهای دسیدوایی در آندومتر رحم و القای لانه گزینی می‌شود. دسیدوایی شدن نشان‌دهنده تحولی است که در استرومای آندومتر برای پذیرش جنین و تطابق با بارداری انجام می‌گیرد (۲-۴). پروژسترون با اتصال به گیرنده‌های خود روی سلول‌های استرومای آندومتر منجر به بیان فاکتورهای HOXA10، BMP2، COUP-TFII، JHH، HAN2D و LEFTY-2 می‌شود، که علاوه بر نقش مهم در دسیدوایی شدن سلول‌های استرومای، به صورت پاراکراتین روی سلول‌های اپی‌تیالیا، برای پذیرش آندومتر، تأثیر می‌گذارند (۵، ۶). بیان ژن HOXA10 در رحم انسان در اواسط مرحله لوتال به دنبال افزایش سطح پروژسترون، به میزان قابل توجهی افزایش یافته و در فرآیند دسیدوایی شدن و افزایش لانه گزینی دخالت می‌کند (۷). محصولات اصلی سلول‌های استرومای دسیدوا شامل IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1) برولاکتین (PRL) و

دسیدوایی شدن درنظر گرفته می‌شوند (۵).

ایمنوهیستوشیمی

اندازه‌گیری پروتئین‌های PRL و IGFBP-1 و HOXA10 با روش ایمنوهیستوشیمی انجام شد و به دنبال آن عکس‌برداری از نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری LABOMED انجام شد. در صد سلول‌های مثبت (به رنگ قهوه‌ای که دارای پروتئین مورد نظر بودند) محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده‌اند. از آزمون من یو ویتنی برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه استفاده گردید. P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنادار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشخصات ۳۶ بیمار در دو گروه با کمبود ویتامین D (گروه مورد) و ویتامین D مکفى (گروه شاهد) در جدول ۱ ارائه شده است.

بیماران با علل مشخص RIF از جمله بیماری فعل خودایمن، اختلال هورمونی، بیماران دارای ترومبوفیلی، مشکلات آناتومیکال رحمی مثل میوم، فیبروم، پولیپ، چسبندگی داخل رحمی، اختلال‌های مادرزادی رحمی، آندومتریوز، هیدروسالپینکس، سابقه سقط، حاملگی خارج رحمی، ناباروی با فاکتورهای مردانه و مصرف ویتامین D در سه ماه گذشته از مطالعه خارج شدند.

زمبندی چرخه قاعدگی در زمان دریافت نمونه با کمک سونوگرافی و طبق محاسبه چرخه‌های قاعدگی منظم تعیین شد، به گونه‌ای که در تمامی بیماران نمونه آندومتر در میانه فاز ترشحی (روز ۲۰ یا ۲۱ سیکل قاعدگی) دریافت شد.

پس از دریافت رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از بیماران، نمونه‌گیری از لایه عملکردی آندومتر و با استفاده از کورت نواک (Novak's)، از چند نقطه و توسط متخصصین نازایی انجام شد.

ارزیابی بیان ژن به روش qRT-PCR

پس از طراحی پرایمر (جدول ۱)، سنجش بیان PRL و IGFBP-1 به عنوان نشانگرهای دسیدوایی شدن و HOXA10 به عنوان ژن هدف پروژسترون با روش qRT-PCR انجام شد.

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده در qRT-PCR برای ارزیابی بیان ژن‌های مورد مطالعه

Primer	Primer sequence (5' -3')
HOXA10-F	CACACCACAATTCTCCCTATCT
HOXA10-R	CCAAACAATGTCTCCCTCTCT
IGFBP-F	GGAGATAACTGAGGAGGAG
IGFBP-R	TGATGTTGGTGACATGGAGAG
PRL-F	TGCAGATGGCTGATGAAGAGT
PRL-R	GAAATAGATGAAATGGATGTGG
H-GAP-F	CGCCAGCCGAGCCACATC
H-GAP-R	CGCCCAATACGACCAAATCCG

جدول ۲- خصوصیات افراد مورد بررسی بر حسب گروههای مورد مطالعه

P-value	D مکفی mean ± SD	گروه کمبود ویتامین D mean ± SD	مشخصات	
			تعداد نمونه	سن
۰/۹	۴/۷ ± ۳/۴	۳/۸ ± ۳/۴	۲۶	
۰/۹	۲/۳ ± ۲/۵/۴	۳/۲ ± ۲/۵/۳		BMI
۰/۷	۴۸/۶ ± ۲۹/۶	۴۰/۳ ± ۲۵/۳		(pmol/l) AMH
۰/۹	۱۷/۵ ± ۴/۶	۱۸/۵ ± ۴/۶/۰		(pg/mL) استرادیول روز ۳
۰/۹	۱/۸ ± ۵/۶	۱۴/۶ ± ۵/۵		(IU/l) روز ۳ FSH
۰/۰۰۲	۱۴/۶ ± ۵/۵	۵۰/۵ ± ۱۵/۵		VD (ng/ml)

برای مقایسه دو گروه از آزمون Mann-Whitney U و سطح اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد.

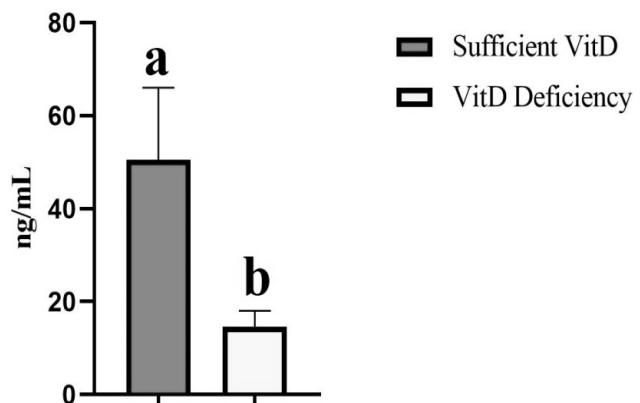
BMI: Body Mass Index; AMH: Anti Müllerian Hormone; FSH: Follicle Stimulating Hormone; VD: Vitamin D

نتایج حاصل از بیان ژن های مورد مطالعه:

سطح بیان ژنی در گروهها در نمودار ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که بیان ژن IGFBP-1 در گروه ویتامین D مکفی $0/۰۵ \pm ۱$ و در گروه کمبود ویتامین D به میزان $0/۱ \pm 0/۵$ گزارش شد. مقایسه های حاصل از تحلیل های آماری با آزمون Mann-Whitney U وجود اختلاف معنی دار آماری را در بین دو گروه نشان داد به طوری که این میزان در گروه ویتامین D مکفی به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود ($P = 0.0016$). همچنین میزان بیان ژن PRL بین دو گروه ویتامین D مکفی و کمبود ویتامین D به ترتیب $0/۰۵ \pm ۱$ و $0/۱ \pm 0/۵$ بود که از نظر آماری این میزان در گروه ویتامین D مکفی به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود ($P = 0.004$). بیان ژن HOXA10 در گروه ویتامین D مکفی $1/۰ \pm ۱$ و در گروه کمبود ویتامین D $0/۱ \pm 0/۴$ بود که از نظر آماری این میزان در گروه ویتامین D مکفی به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود. ($P = 0.001$).

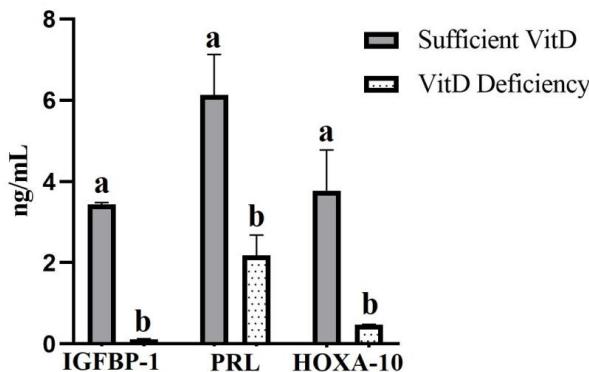
ارزیابی سطح سرمی ویتامین D در بیماران RIF

پس از گرینش بیماران RIF از لحاظ معیارهای ورود و خروج از مطالعه، سطح سرمی ویتامین D در آنها اندازه گیری شد و بر اساس آن نتایج زیر به دست آمد (نمودار ۱).



نمودار ۱- میزان سرمی ویتامین D در بیماران RIF مورد مطالعه. داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند. مقایسه بین دو گروه با آزمون Mann-Whitney U انجام شد. حروف انگلیسی متفاوت a و b نشان دهنده تفاوت معنادار بین گروهها است ($P = 0.002$). تعداد بیماران در گروه کمبود ویتامین ۱۲ نفر و در گروه دارای ویتامین کافی، ۲۴ نفر بود.

ویتامین D مکفى به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود ($P = 0.036$).

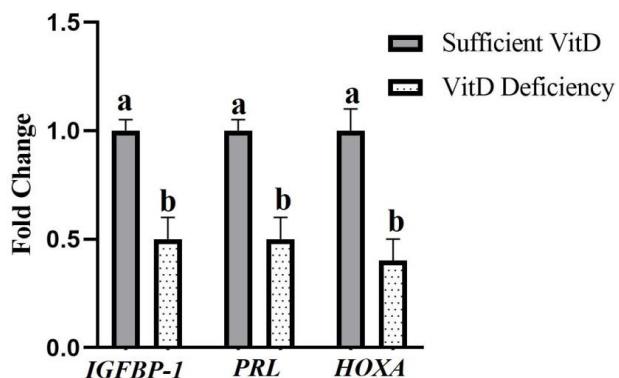


نمودار ۳- میزان تولید پروتئین IGFBP1، PRL و HOXA-10 در گروه دارای ویتامین D مکفى با آزمون Mann-Whitney U مقایسه بین دو گروه با آزمون U آماری هستند ($P < 0.05$). تعداد بیماران در گروه کمبود ویتامین ۱۲ نفر و در گروه دارای ویتامین کافی، ۲۴ نفر بود.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن‌های دخیل در دسیدوایی شدن و لانه گزینی از جمله IGFBP1، PRL و HOXA-10 با ویتامین D مکفى به طور معنی‌داری نسبت به بیماران با کمبود ویتامین D بیشتر است.

ویتامین D مشابه سایر هورمون‌های استروئیدی به گیرنده خود در داخل سلول هدف متصل شده و از این طریق بیان طیف وسیعی از ژن‌ها را در هسته سلول تحت تاثیر قرار می‌دهد. امروزه مطالعه‌ها نشان داده‌اند که کمبود ویتامین D ممکن است تأثیر منفی بر نتیجه ART داشته باشد. مکانیسم احتمالی ممکن است به شرح زیر باشد: اولاً، گزارش شده که ویتامین D ممکن است بر رشد فولیکول و جنین تأثیر بگذارد. موش‌هایی که ژن‌های رسپتور ویتامین D (VDR) در آنها حذف شده‌اند،



نمودار ۲- مقایسه بیان ژن‌های IGFBP-1، PRL و HOXA-10 در روش qRT-PCR با استفاده از آزمون Mann-Whitney U داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. در هر ژن، حروف انگلیسی متفاوت نشان‌دهنده اختلاف معنادار آماری هستند ($P < 0.05$). تعداد بیمار در گروه‌های کمبود ویتامین و دارای ویتامین کافی به ترتیب ۱۲ و ۲۴ نفر است.

نتایج حاصل از میزان پروتئین‌های مورد مطالعه:

نتایج حاصل از مقایسه تولید پروتئین در گروه‌ها، از طریق تحلیل‌های آماری با آزمون Mann-Whitney U در نمودار ۳ نشان داده شده است. میزان پروتئین IGFBP1 بین دو گروه ویتامین D مکفى و کمبود ویتامین D به ترتیب 0.05 ± 0.01196 و 0.01196 ± 0.05 بود. مقایسه‌های حاصل از تحلیل‌های آماری با آزمون Mann-Whitney U وجود اختلاف معنادار آماری را در بین دو گروه نشان داد به طوری که این میزان در گروه ویتامین D مکفى به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود ($P = 0.0001$). میزان پروتئین PRL در گروه ویتامین D مکفى 1.27 ± 0.6 و در گروه کمبود ویتامین D 0.5 ± 0.2 بود که از نظر آماری این میزان در گروه ویتامین D مکفى به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D به صورت معناداری بالاتر بود ($P = 0.004$). میزان پروتئین HOXA10 نیز در گروه ویتامین مکفى 1.78 ± 0.3 و در گروه کمبود ویتامین D 0.17 ± 0.04 بود که از نظر آماری این میزان در گروه

تفاوت چشمگیری در میزان این پروتئین در بین گروههای مورد مطالعه دیده شد. ویتامین D از طریق اتصال VDR به یک توالی پاسخدهنده به ویتامین D(VDRE) در ناحیه ۵' ژن HOXA10، رونویسی HOXA10 را الفا می‌کند. فعال‌سازی مستقیم رونویسی HOXA10 توسط ویتامین D سبب تمایز بافت‌های متنوع از جمله تمایز سلول‌های آندومتر به سلول‌های دسیدوایی می‌شود (۱۳).

مطالعه Rudick و همکاران روی بیماران IVF فرقاژی نشان داد که میزان لانه گزینی در زنان دارای ویتامین D مکفی ۱۶ درصد بیشتر از زنان با کمبود ویتامین D بود. نتایج این مطالعه نیز با یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر قابل توجیه است و احتمالاً ناشی از تفاوت در دسیدوایی شدن آندومتر در بین زنان با مقادیر مکفی و کمبود ویتامین D باشد (۱۴).

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که ویتامین D در بیان ژن و پروتئین فاکتورهای دسیدوایی شدن آندومتر از جمله IGFBP-1، PRL و نیز HOXA10 نقش دارد و بنابراین احتمالاً می‌تواند در فرایند لانه گزینی جنین و دسیدوایی شدن سلول‌های استرومایی آندومتر نقش کلیدی ایفا کند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان‌نامه خانم زهرا کوروشلی برای دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته بیولوژی تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بررسی و با کد اخلاق IR.SBMU.MSP.REC.1400.330 ثبت شده است.

تعارض منافع

نویسنده‌گان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

اختلال در فولیکولوژن و تکوین رحم را نشان دادند. همچنین در مطالعه‌ای گزارش شد که ویتامین D تأثیر مفیدی بر استروئیدیزایی تخدمان داشته و بیان IGFBP-1 را در تخدمان الها می‌کند و همچنین منجر به تولید استرادیول، استرون و پروژسترون شود. ثانیاً، مشخص شد که گیرنده ویتامین D در آندومتر موش‌ها بیان می‌شود، در حالی که موش‌های ماده چهش‌یافته در ژن گیرنده ویتامین D دارای رحم تکوین نیافته و نابارور هستند (۱۱). یک مطالعه نشان داد که تجویز HOXA10 mRNA و پروتئین 2D3(1/۲۵) می‌تواند بیان HOXA10 را در سلول‌های استرومایی آندومتر تنظیم کند (۱۲).

در ارزیابی میزان پروتئین PRL، IGFBP-1، PRL نیز اختلاف معناداری بین گروه مورد (کمبود ویتامین D) و شاهد (ویتامین D مکفی) مشاهده شد و میزان این فاکتورهای دخیل در لانه گزینی در گروه ویتامین D مکفی به طور معناداری بیشتر گزارش شد. محصول اصلی سلول‌های استرومایی دسیدوا شامل PRL و IGFBP1 است که به عنوان نشان‌گر دسیدوایی شدن در نظر می‌گیرند. IGFBP-1 در اواسط مرحله ترشحی از سلول‌های آندومتر دسیدوایی شده ترشح می‌شوند. میزان ترشح این پروتئین‌ها با حجم بافت دسیدوا در ارتباط است (۵). دسیدوایی شدن در پاسخ به ترشح هورمون‌های استروئیدی تخدمان پروژسترون و استروژن رخ می‌دهد. پروژسترون با اتصال به گیرنده‌اش سلول هدف را تحت تاثیر قرار می‌دهد. توالی نوکلوتیدی که محل اتصال پروژسترون و گیرنده آن روی DNA است در محل پرموتر نشان‌گرهای دسیدوا شدن (PRL و IGFBP-1) شناسایی شده است. در ارزیابی میزان پرولاکتین ترشحی در محیط کشت، نقش مؤثر ویتامین D بر میزان دسیدوایی شدن سلول‌های استرومایی آندومتر گزارش شده است (۹).

در بررسی بیان ژن و میزان پروتئین HOXA10 در بیماران RIF مورد مطالعه مشخص شد که میزان بیان این ژن در گروه ویتامین D مکفی به طور معناداری نسبت به گروه کمبود ویتامین D بیشتر بود. همچنین در بررسی پروتئین HOXA10

References

1. C. Coughlan et al., "Recurrent implantation failure: Definition and management," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 28, no. 1, pp. 14–38, 2014, doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011.
2. S. Zhang et al., "implantation," vol. 34, no. 5, pp. 939–980, 2014, doi: 10.1016/j.mam.2012.12.011. *Physiological*.
3. K. Diedrich, B. C. J. M. Fauser, P. Devroey, and G. Griesinger, "The role of the endometrium and embryo in human implantation," *Hum. Reprod. Update*, vol. 13, no. 4, pp. 365–377, 2007, doi: 10.1093/humupd/dmm011.
4. M. Patil, "Understanding implantation window, a crucial phenomenon: Retraction," *J. Hum. Reprod. Sci.*, vol. 8, no. 3, p. 187, 2015, doi: 10.4103/0974-1208.165155.
5. H. Okada, T. Tsuzuki, and H. Murata, "Decidualization of the human endometrium," *Reprod. Med. Biol.*, vol. 17, no. 3, pp. 220–227, 2018, doi: 10.1002/rmb2.12088.
6. M. Yoshie, K. Kusama, and K. Tamura, "Molecular mechanisms of human endometrial decidualization activated by cyclic adenosine monophosphate signalling pathways," *J. Mamm. Ova Res.*, vol. 32, no. 3, pp. 95–102, 2015, doi: 10.1274/jmor.32.95.
7. Y. Xu et al., "Hoxa10 co-factor meis1 is required for the decidualization in human endometrial stromal cell," *J. Mol. Endocrinol.*, vol. 64, no. 4, pp. 249–258, 2020, doi: 10.1530/JME-19-0100.
8. L. Sayegh, G. E. H. Fuleihan, and A. H. Nassar, "Vitamin D in endometriosis: A causative or confounding factor?," *Metabolism.*, vol. 63, no. 1, pp. 32–41, 2014, doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.012.
9. H. Hosseinirad et al., "Evaluation of Expression and Phosphorylation of Progesterone Receptor in Endometrial Stromal Cells of Patients with Recurrent Implantation Failure Compared to Healthy Fertile Women," *Reprod. Sci.*, vol. 28, no. 5, pp. 1457–1465, 2021, doi: 10.1007/s43032-020-00428-8.
10. M. M. Pacis, C. N. Fortin, S. M. Zarek, S. L. Mumford, and J. H. Segars, "Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 32, no. 3, pp. 323–335, 2015, doi: 10.1007/s10815-014-0407-9.
11. J. Zhao, X. Huang, B. Xu, Y. Yan, Q. Zhang, and Y. Li, "Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis," *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1186/s12958-018-0324-3.
12. E. Lerchbaum and B. Obermayer-Pietsch, "Mechanisms in endocrinology - Vitamin D and fertility: A systematic review," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 166, no. 5, pp. 765–778, 2012, doi: 10.1530/EJE-11-0984.
13. H. Du, G. S. Daftary, S. I. Lalwani, and H. S. Taylor, "Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells," *Mol. Endocrinol.*, vol. 19, no. 9, pp. 2222–2233, 2005, doi: 10.1210/me.2004-0336.
14. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Character-izing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2012;27:3321–7