

بررسی تأثیر القای داخل رحمی پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ بر رشد آندومتر در سیکل‌های انتقال جنین فریز شده

عالیه قاسم‌زاده^۱، شیرین فرهودی^{۲*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۰۹/۱۲ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۱۰/۱۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: مطالعات مداخلاتی در مورد اثر پلاسمای غنی از پلاکت در بیماران با شکست مکرر لانه‌گزینی (RIF) که یکی از مهم‌ترین عوامل محدودکننده در درمان بیماران نابارور است، کافی نیست؛ بنابراین این مطالعه باهدف تعیین تأثیر تلقیح پلاسمای غنی از پلاکت داخل رحمی (PRP) اتولوگ بر ضخامت آندومتر در بیماران RIF در سیکل‌های انتقال جنین فریز شده و در شرایط آزمایشگاهی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مداخله‌ای در مجموع ۲۰ زن که سیکل انتقال جنین آن‌ها به دلیل عدم رشد مناسب آندومتر، کنسل شده یا شکست لانه‌گزینی مکرر داشته‌اند، تحت مطالعه قرار گرفتند. در افراد مورد مطالعه PRP به‌صورت داخل رحمی تجویز شد و ۷۲ ساعت بعد از تزریق، مجدداً سونوگرافی انجام و ضخامت آندومتر با سونوگرافی داپلر بررسی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 18 تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین ضخامت آندومتر در روز ۱۰ منس، 1 ± 0.46 mm، ولی ۷۲ ساعت بعد از اولین PRP، 2 ± 0.09 mm به دست آمد. میانگین اختلاف افزایش ضخامت آندومتر 1.28 ± 0.53 mm بود ($P < 0.02$). واسکولاریته آندومتر ۷۲ ساعت بعد از تزریق PRP در ۹ نفر (۴۵ درصد) خوب و ۱۱ نفر (۵۵ درصد) متوسط بود. β HCG دو هفته بعد از انتقال جنین در ۹ نفر (۴۵ درصد) مثبت و در ۱۱ نفر (۵۵ درصد) منفی بود.

بحث و نتیجه‌گیری: استفاده از PRP اتولوگ باعث افزایش معنی‌دار در میانگین ضخامت آندومتر، بهبود واسکولاریته، افزایش میزان بارداری و از همه مهم‌تر افزایش تولد زنده می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ضخامت آندومتر، شکست مکرر لانه‌گزینی، پلاسمای غنی از پلاکت، انتقال جنین فریز شده در شرایط آزمایشگاهی، PRP اتولوگ

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره ششم، ص ۴۶۵-۴۵۸، شهریور ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: مراغه، دانشکده علوم پزشکی مراغه، تلفن: ۰۴۱۳۷۲۲۸۸۸۸

Email: dr.shirinfarhoodi@gmail.com

مقدمه

گزینی موفق نیاز به آندومتر receptive دارد و آندومتر برای لانه‌گزینی موفق رشد کافی لازم دارد (۲). باوجود پیشرفت بسیار زیاد فناوری کمک باروری^۱ در دهه‌های اخیر، بسیاری از بیماران IVF حتی پس از چندین بار IVF-ET نتوانستند به یک بارداری برسند. در نظر گرفته می‌شود که این بیماران دارای شکست مکرر لانه‌گزینی^۲ هستند (۳، ۴). فاکتورهای مؤثر بر پذیرش آندومتر مسائل آناتومیک مادرزادی و اکتسابی، ضخامت آندومتر، بیان مولکول‌های adhesive، فاکتورهای ایمونولوژیک، ترومبوفیلی، میکروبیوتای آندومتر می‌باشند. فاکتورهای جنینی هم که بسیار مهم هستند به کیفیت اسپرم و اووسیت ارتباط دارد. کیفیت اووسیت به

کاشت موفقیت‌آمیز جنین برای نتیجه مثبت لقاح آزمایشگاهی بسیار مهم است. اما تنها یک دوره کوتاه وجود دارد که در طی آن آندومتر برای جنین پذیرا می‌شود که به این دوره اصطلاحاً پنجره گفته می‌شود (۱). فاکتورهای متنوعی در پروسه لانه‌گزینی مؤثر هستند که به برخورد سالم بین آندومتر و جنین مربوط است. پذیرش آندومتر و کیفیت جنین، دو فاکتور تأثیرگذار اولیه در موفقیت حاملگی در انتقال جنین IVF/ICSI است. آندومتر به‌عنوان محل لانه‌گزینی جنین، محلی مناسب برای رشد و تکامل جنین در اثر هورمون‌های استروژن و پروژسترون تخمدانی است پس، لانه

^۱ استاد زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲ استادیار زنان، دانشکده علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران (نویسنده مسئول)

^۱ Assisted reproductive technology (ART)

^۲ Repeated implantation failure

نتایج حاملگی در بیماران با سابقه ناباروری مکرر مؤثر می‌باشد (۶). در یک مطالعه مشابه دیگر نظری و همکاران گزارش کردند که تجویز پلاسمای غنی پلاکتی داخل رحمی می‌تواند در بهبود نتیجه حاملگی در بیماران با شکست‌های مکرر در جایگزینی مؤثر باشد (۱۲). با توجه به سادگی و ایمنی سونوگرافی، ارزیابی ضخامت اندومتر شاخص مهمی برای پیش‌گویی حاملگی موفق فراهم می‌آورد. به علت شیوع بالای ناباروری و ناکافی بودن درمان‌های موجود در زمینه آندومتر Refractory و RIF و نیز تجارب محدود و مطالعات با تعداد نمونه کم تاکنون در مورد درمان با PRP، این مطالعه با هدف تعیین تأثیر پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ بر رشد آندومتر در سیکل‌های انتقال جنین فریز شده انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مداخله‌ای بوده و در مجموع ۲۰ نفر از زنان که انتقال جنین آن‌ها به دلیل عدم رشد مناسب آندومتر کنسل شده یا شکست لانه‌گزینی مکرر داشته‌اند با داشتن شرایط ورود به مطالعه از سال ۱۳۹۸-۱۳۹۷، بررسی شدند. انتخاب نمونه به صورت تمام شماری و با blind بودن اپراتور سونولوژیست بود. و با توجه به عینی بودن یافته‌ها نیاز به بی‌اطلاع بودن بیماران نبود. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان ۲۰ تا ۴۰ ساله نابارور، BMI > ۳۰، عدم رشد مناسب آندومتر، و شکست لانه‌گزینی مکرر بوده که شکست به سه بار انتقال جنین ناموفق اطلاق شده و هم عدم رشد مناسب آندومتر و هم عدم لانه‌گزینی هر دو شکست تلقی شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: هر گونه اختلال هماتولوژیک، ایمنولوژیک، هورمونی، ژنتیکی یا کروموزومال، هرگونه آنومالی رحمی (مادرزادی یا اکتسابی) مثل آشرمن، میوم ساب موکوز، پولیپ آندومتر، بیماری عفونی لگنی فعال، مصرف مواد مخدرو الکل (در هر یک از زوجین) در نظر گرفته شدند. در مطالعه حاضر افراد خودشان شاهد خودشان بوده و نتایج به دست آمده قبل و بعد از PRP مقایسه شدند. برای تعیین حجم نمونه مورد مطالعه در پژوهش حاضر، تعداد و روش نمونه‌گیری (Sampling)، با توجه به بررسی مقایسه متغیرهای کیفی در دو گروه مورد نظر و همچنین با توجه به مطالعات مشابه گذشته و با استفاده از فرمول زیر، ۲۰ نفر محاسبه شد:

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 p(1-p)}{3\epsilon^2} = 20$$

مطالعه حاضر پس از تصویب در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد اخلاق: IR.TBZMED.REC. 1397.642 و پس از ارائه توضیحات کامل در مورد اهداف مطالعه به تمام شرکت‌کنندگان و اخذ رضایت‌نامه از آن‌ها، با ۲۰ نفر از زنانی که جنین فریز شده داشتند ولی سیکل انتقال جنین آن‌ها به

سن مادر با اثر بر ژنتیک و ایجاد آنپلوئیدی، هورمون تحریک فولیکول FSH بالا، تعداد کم فولیکول انترال و کاهش هورمون آنتی مولرین AMH بستگی دارد. کیفیت اسپرم نیز به همان میزان کیفیت اووسیت مهم است (۵).

PRP از پلاسمای خون تازه ورید محیطی تهیه می‌شود که شامل فاکتورهای رشد متعددی از قبیل VEGF, EGF, PDGF, TGF IGF, IL8 و سایر سیتوکین‌ها که تکثیر و رشد آندومتر را تحریک می‌کنند می‌باشد. این فاکتورها می‌توانند مهاجرت سلولی، اتصال، تکثیر، تمایز و تقویت تجمع ماتریکس خارج سلولی را باعث شوند. تعداد قابل توجهی فاکتور که به صورت پاراکرین ترشح می‌شوند و بر لانه‌گزینی مؤثرند عبارتند از IL, LIF, TNF و اینترفرون گاما. PRP امروزه در زمینه‌های مختلفی از پزشکی از جمله ارتوپدی، چشم پزشکی، ترمیم زخم و جراحی استفاده می‌شود ولی تأثیر آن در رشد آندومتر خیلی استفاده نشده است (۶، ۷). تزریق داخل رحمی PRP نیز رویکرد جدیدی برای درمان آندومتر نازک و شکست لانه‌گزینی مکرر می‌باشد. از آنجایی که PRP فراورده‌ای اتولوگ است بنابراین غیر توکسیک و غیر آلرژیک می‌باشد، و می‌تواند در موقعیت‌های مختلف پزشکی، به‌عنوان درمان کمکی درمان روتین برای نتایج بهتر استفاده شود (۸) و نیز در مطالعه‌ای دیگر با توجه به اتولوگ بودن PRP، خطری برای انتقال بیماری، واکنش‌های آلرژیک و کانسرها متصور نشده است. مطالعات گسترده قدیمی در زمینه فک و صورت و هزاران بیمار که PRP دریافت کرده بودند ایمن و بی‌ضرر بوده است (۲) طبق مقالات و مطالعات داخلی و خارجی بی‌ضرر بودن این روش تأکید شده است. PRP در حال حاضر به‌عنوان یک روش ایمن در زمینه‌های مختلف پزشکی استفاده می‌شود. چون از خون مورد نظر (اتولوگ) به دست آمده، واکنش ایمنولوژیک و انتقال عفونت حذف شده است (۶).

موفقیت در روش‌های ART (assisted reproductive technology) با توجه به اینکه در این روش‌ها فشار مالی و عاطفی زیادی به خانواده‌های تحت‌معالجه تحمیل می‌شود از اهمیت بالایی برخوردار است. نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که مقصر اصلی در عدم موفقیت روش‌های ART در ۷۵-۵۰ درصد افراد، عدم اجرای مناسب کاشت جنین می‌باشد (۱۰، ۹). در مطالعه‌ای که افتخار و همکارانش در سال ۲۰۱۸ در ایران انجام دادند، گزارش کردند که PRP ممکن است در بهبود رشد آندومتر و احتمالاً بارداری در زنان مبتلا به آندومتر نازک مؤثر باشد (۱۱). در مطالعه دیگری که نظری و همکاران در سال ۲۰۱۶ در ایران انجام دادند، به بررسی اثر پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ بر لانه‌گزینی و حاملگی در بیماران با شکست‌های مکرر در لانه‌گزینی پرداختند. نتایج به دست آمده از آن مطالعه نشان داد که پلاسمای غنی از پلاکت در بهبود

ساک حاملگی در سونوگرافی ترانس واژینال حاملگی بالینی گزارش شد. در صورت عدم رشد مناسب آندومتر بیماران تحت تزریق مجدد PRP قرار گرفتند و اندازه گیری مجدد به روش توضیح داده شده انجام شد. جهت تهیه PRP در روز تجویز، ۱۷/۵ cc خون وریدی از رگ محیطی در سرنگ حاوی ۲/۵ cc آنتی کوآگولان تهیه می‌شد و سانتریفوژ نوبت اول با ۱۲۰۰ rpm در ۱۰ دقیقه انجام می‌شد و پس از جدا کردن لایه RBC بقیه محتوا مجدداً در سانتریفوژ دوم با ۳۳۰۰ rpm در ۷ دقیقه انجام شده و قرص پلاکتی ایجاد شده با ۰/۵ تا ۱ سی سی با مایع شناور رویی شده و مخلوط حاصل شده ۰/۵ تا ۱ سی سی با کاتتر IUI داخل حفره رحم تزریق شد. سپس تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ انجام گرفت.

یافته‌ها

از ۹۶ بیمار مورد مطالعه، ۹۲ نفر (۹۶٫۹ درصد) زایمان طبیعی و ۳ نفر (۳٫۱ درصد) هر دو روش زایمان را در این مطالعه انجام داده بودند. ۲۲ نفر از زنانی که سیکل انتقال جنین آن‌ها به دلیل عدم رشد مناسب آندومتر، کنسل شده یا شکست لانه گزینی مکرر داشته‌اند با داشتن شرایط ورود به مطالعه بررسی شدند. ۲ نفر از بیماران به دلیل مشکل کروموزومی از مطالعه خارج شدند که در نهایت مطالعه با ۲۰ نمونه ادامه یافت. میانگین سنی بیماران ۵/۸۹ ± ۳۲/۳۵ سال (حداقل ۲۰ و حداکثر ۴۰ سال و میانه سنی ۳۲ سال) بود. سن بیماران تحت مطالعه از توزیع نرمال پیروی نمی‌کردند و چوله به چپ بودند. میانگین BMI این زنان ۰/۵۶ ± ۲۷/۰۲ کیلوگرم بر مترمربع بود. BMI بیماران تحت مطالعه نیز از توزیع نرمال پیروی نمی‌کردند و چوله به چپ بودند. از ۲۰ بیمار مورد مطالعه ۹ نفر (۴۵ درصد) سابقه جراحی داشتند و ۱۱ نفر (۵۵ درصد) سابقه جراحی نداشتند. در این مطالعه ۳ نفر (۱۵ درصد) از بیماران دارو مصرف می‌کردند (داروی لووتیروکسین بخاطر پیشینه هیپوتیروئیدی) و ۱۸ نفر (۹۰ درصد) دارو مصرف نمی‌کردند. بیماری زمینه‌ای در ۲ نفر (۱۰ درصد) از افراد مورد مطالعه گزارش شده بود و در ۱۷ نفر (۸۵ درصد) موردی از بیماری زمینه‌ای وجود نداشت. دو مورد از سوابق مثبت بیماری هیپوتیروئیدی بودند که تحت درمان با لووتیروکسین بودند و یک مورد سابقه هیپرتیروئیدی بود که در حال حاضر دارو دریافت نمی‌کرد (جدول ۱).

دلیل عدم رشد مناسب آندومتر تحت درمان هورمونی جایگزین HRT، کنسل شده یا شکست لانه گزینی مکرر داشته‌اند، تحت مطالعه قرار گرفتند. برای تمام بیماران قبلاً هیستروسالپینگوگرافی انجام شده بود که همگی نرمال بودند و علل اختلال آناتومیک مطرح نبودند. درمان روتین تمام بیماران کاندید IVF و انتقال جنین درمان هورمونی از روز ۲ منس تحت درمان با استرادیول والرات ۱ mg/day و ۶ و در صورت پاسخ ناکافی به تدریج دوز آن در ۴ روز به تدریج تا حداکثر دوز ۱۲ mg/day افزایش می‌یافت و هیچ یک از بیماران از درمان روتین محروم نشدند. با این درمان، در روز ۱۰ منس ضخامت و نمای عروقی آندومتر با سونوگرافی ترانس واژینال و میانگین ۳ بار اندازه گیری بررسی می‌شد. اگر در این بررسی ضخامت آندومتر کمتر از ۷ mm بود، این بیماران جهت درمان با PRP انتخاب می‌شدند. و فردای آن روز PRP به صورت داخل رحمی تجویز شد. ۷۲ ساعت بعد از تزریق، مجدداً سونوگرافی انجام و ضخامت آندومتر و نمای عروقی آندومتر با سونوگرافی داپلر بررسی شد. اگر ضخامت آندومتر بیشتر یا مساوی ۷ میلی متر بود، ۶-۵ روز دیگر استرادیول با دوز قبلی ادامه می‌یافت و همزمان آمپول پروژسترون ۱۰۰-۷۵ میلی گرم روزانه عضلانی تجویز شد. لازم به ذکر است که با رسیدن ضخامت آندومتر به ۷ میلی متر و بیشتر، آمپول پروژسترون بر حسب سن جنین یكروز بیشتر از سن جنین تجویز می‌شد و بعد از انتقال جنین شیاف سیکلوژست جایگزین می‌شد؛ آمپول پروژسترون نیز یكروز درمیان تا روشن شدن نتیجه تست بارداری برای جلوگیری از اثر احتمالی کاهش شدید سطح پروژسترون سرمی تجویز می‌شد و در صورت انتقال جنین در مرحله کلیواژ ۴ روز و برای انتقال بلاستوسیست ۶ روز قبل از انتقال، پروژسترون تجویز شد. جنین‌ها که در مرحله ۰ بلاستوسیست به روش rapid freezing (vetrification) فریز شده بودند، از مرحله فریز خارج شدند و تحت گاید سونوگرافی شکمی با کاتتر انتقال Labotech به داخل رحم و ۱/۵ سانتی متر پایین‌تر از قله رحم هدایت شدند. بیماران یک ساعت بعد انتقال استراحت در بستر داشتند و سپس مرخص شدند. برای بیماران، تجویز استرادیول به مدت پانزده روز دیگر بعد از انتقال ادامه داده شد. برای حمایت فاز لوتئال از تجویز پروژسترون واژینال (سیکلوژست) با دوز ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز استفاده شد. ۱۶- روز بعد انتقال جنین برای بیماران سطح β hCG سرم اندازه‌گیری شد و تست مثبت، حاملگی شیمیایی تفسیر شد و وجود

جدول (۱): توزیع فراوانی مطلق و درصد سوابق درمانی در جمعیت مورد مطالعه

متغیر	فراوانی	درصد
سابقه جراحی	۹	۴۵
خیر	۱۱	۵۵

مصرف دارو	بلی	۲	۱۰
	خیر	۱۸	۹۰
بیماری زمینه‌ای	بلی	۳	۱۵
	خیر	۱۷	۸۵

علت نازایی در ۲ نفر (۱۰ درصد) تخمدانی، ۵ نفر (۲۵ درصد) ایدیوپاتیک، ۱۰ نفر (۵۰ درصد) فاکتور مردانه و در ۳ مورد (۱۵ درصد) مشکل لوله‌ای بود (جدول ۲).

جدول (۲): توزیع فراوانی مطلق و درصد علت نازایی در جمعیت مورد مطالعه

علت نازایی	فراوانی	درصد
تخمدانی	۲	۱۰
ایدیوپاتیک	۵	۲۵
فاکتور مردانه	۱۰	۵۰
لوله‌ای	۳	۱۵

مدت زمان نازایی در افراد مورد مطالعه $۰/۸۴ \pm ۶/۸۰$ سال و از نظر انجام IVF میانگین دفعات IVF $۰/۲۹ \pm ۲/۹۵$ بار (حد اقل ۱ و حداکثر ۵ بار IVF) در زنان مورد مطالعه ما انجام شده بود (جدول ۳).

در مورد سوابق ماملی نیز، میانگین تعداد حاملگی $۰/۴۱ \pm ۱$ بار و میانگین تعداد نوزادان مرده بدنیا آمده $۰/۲۹ \pm ۱/۴۲$ بار و میانگین (EP) حاملگی خارج از رحم $۱/۱۹ \pm ۲/۵۰$ بار بود. میانگین

جدول (۳): توصیف آماری مشخصات بالینی در جمعیت مورد مطالعه

متغیر	میانگین \pm انحراف معیار	حداقل	حداکثر
میانگین تعداد حاملگی	$۱ \pm ۰/۴۱$	۱	۱
مدت زمان نازایی (سال)	$۶/۸۰ \pm ۰/۸۴$	۲	۱۸
میانگین دفعات IVF (بار)	$۰/۲۹ \pm ۲/۹۵$	۱	۵

شد. میانگین اختلاف افزایش ضخامت آندومتر $۰/۵۳ \pm ۱/۲۸$ به دست آمد که این افزایش طبق آزمون Paired Sample test به طور معناداری تفاوت داشت ($P = ۰/۰۲$) (جدول ۴). همچنین واسکولاریته آندومتر ۷۲ ساعت بعد از تزریق PRP در ۹ نفر (۴۵ درصد) خوب و در ۱۱ نفر (۵۵ درصد) متوسط بود.

نتایج به دست آمده از این مطالعه در مورد تأثیر تزریق داخل رحمی پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ در رشد ضخامت و الگوی واسکولاریته آندومتر نشان داد که میانگین ضخامت آندومتر در روز ۱۰ منس، $۱ \pm ۴۶/۶$ mm است در حالیکه ۷۲ ساعت بعد از تزریق اول PRP میانگین ضخامت آندومتر $۲ \pm ۸/۰۹$ mm محاسبه

جدول (۴): میانگین و انحراف معیار ضخامت آندومتر پس از تزریق PRP

مقدار-p	میانگین \pm انحراف معیار (mm)	متغیر
	$۶/۸۰ \pm ۱/۴۶$	ضخامت آندومتر روز ۱۰ منس
۰/۰۲	$۸/۰۹ \pm ۲$	ضخامت آندومتر ۷۲ ساعت پس از تزریق PRP
	$۱/۲۸ \pm ۰/۵۳$	میانگین اختلاف افزایش ضخامت آندومتر

خون تهیه شده از خون کامل تازه است که غنی از پلاکت است. تزریق داخل رحمی PRP نیز رویکرد جدیدی برای درمان آندومتر نازک و شکست لانه‌گزینی مکرر می‌باشد (۲). PRP از خون وریدهای محیطی جمع‌آوری شده و حاوی عوامل متعددی از جمله فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد تغییر دهنده (TGF) و سیتوکین‌های دیگر است که باعث تحریک پرولیفراسیون و رشد می‌شود (۱۶). به تازگی PRP در زمینه‌های مختلف پزشکی از قبیل چشم پزشکی، ارتوپدی، جراحی و بهبود زخم مورد استفاده قرار گرفته است (۱۷، ۱۸)، اما اثر آن در رشد آندومتر به طور کامل روشن نشده است.

هم‌راستا با مطالعه حاضر، در مطالعه‌ای که Tandulwadkar و همکارانش در سال ۲۰۱۷ انجام دادند؛ گزارش کردند که میانگین ضخامت آندومتر قبل از تزریق PRP ۵ میلی‌متر بود که به طور قابل توجهی به ۷/۲۲ میلی‌متر پس از تزریق PRP افزایش یافت و واسکولاریته نیز به طور قابل توجهی افزایش یافته بود. β hCG هفته بعد از انتقال جنین در ۶۰/۹۳ درصد مثبت بود و حاملگی کلینیکال در ۴۵/۳۱ درصد از موارد مشاهده شد (۱۹). در مطالعه دیگری که Chang و همکارانش در سال ۲۰۱۵ انجام دادند؛ به بررسی اثربخشی PRP در درمان ۵ زن نابارور با آندومتر نازک پرداختند و نتایج مطالعه آن‌ها حاکی از آن بود که گسترش آندومتر و بارداری موفقیت‌آمیز در تمام بیماران پس از انفرژیبون PRP مشاهده شد (۲). در مطالعه مشابه دیگری که توسط Chang و همکاران در سال ۲۰۱۹ (۲۰) بر روی ۶۴ بیمار با آندومتر نازک انجام گرفت نتایج به دست آمده نشان داد که PRP نقش مثبتی در ارتقاء تکثیر آندومتر، بهبود میزان لانه‌گزینی جنین و میزان حاملگی برای زنان دارای آندومتر نازک ایفا می‌کند. در مطالعه‌ای که افتخار و همکارانش در سال ۲۰۱۸ انجام دادند؛ ۸۳ زن با پاسخ ضعیف آندومتر به درمان استاندارد جایگزینی هورمون (HRT) به دو گروه تحت درمان با PRP و HRT و گروه شاهد (تحت درمان با HRT) تقسیم شدند. در مقایسه با گروه شاهد، ضخامت آندومتر در گروه PRP به طور معنی‌داری افزایش را نشان می‌داد همچنین میزان لانه‌گزینی و میزان بارداری بالینی در گروه PRP به طور معنی‌داری بیشتر بود (۱۱).

در مطالعه‌ای که Coksuer H و همکارانش در سال ۲۰۱۸ انجام دادند مشاهده کردند که در مقایسه با ضخامت آندومتر قبل از تزریق PRP، ضخامت آندومتر ۴۸ ساعت بعد از تزریق PRP افزایش می‌یابد (۱۰ میلی‌متر در مقابل ۶/۲۵ میلی‌متر، $P = ۰/۰۰۱$) و همچنین میزان بارداری بالینی و مهمتر از همه، میزان تولد زنده نیز

همچنین بررسی نتایج به دست آمده از این مطالعه در مورد تأثیر تزریق داخل رحمی پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ در لانه‌گزینی موفق نشان داد که β hCG دو هفته بعد از انتقال جنین در ۹ نفر (۴۵ درصد) مثبت و در ۱۱ نفر (۵۵ درصد) منفی است. در مورد تأثیر تزریق داخل رحمی پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ بر باروری موفق نیز نتایج به دست آمده نشان داد که سونوگرافی در ۹ نفر از زنان با نتیجه بتا مثبت، ۸ مورد (۸۸،۹ درصد) سونوگرافی مثبت و در ۱ بیمار (۱۱،۱ درصد) سونوگرافی از نظر حاملگی منفی می‌باشد. در پیگیری بیماران نتایج بدست آمده نشان داد از ۸ بیمار با سونوگرافی مثبت، ۲ نفر (۲۵ درصد) دچار سقط جنین و ۳ نفر (۳۷،۵ درصد) زایمان کردند و ۳ نفر (۳۷،۵ درصد) در حال حاضر باردار بودند. در این مطالعه ۲ بیمار که دچار سقط جنین شدند، سقط جنین یک بیمار در هفته پنجم و دیگری هفته هشتم حاملگی و هر دو فاقد ضربان قلب جنین (FHR) رخ داده بود.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که میانگین ضخامت آندومتر در روز دهم قاعدگی، $۶/۸۰ \pm ۱/۴۶$ mm می‌باشد در حالیکه ۷۲ ساعت بعد از تزریق اول PRP میانگین رشد ضخامت آندومتر به $۸/۰۹ \pm ۲$ mm رسیده بود. میانگین اختلاف افزایش ضخامت آندومتر $۱/۲۸ \pm ۰/۵۳$ mm بود که این افزایش به طور معناداری تفاوت داشت. و همچنین واسکولاریته آندومتر ۷۲ ساعت بعد از تزریق PRP در ۹ نفر (۴۵ درصد) خوب و در ۱۱ نفر (۵۵ درصد) متوسط بود. در این مطالعه β hCG دو هفته بعد از انتقال جنین در ۹ نفر (۴۵ درصد) مثبت بود و همچنین نتیجه سونوگرافی از ۹ نفر از زنان با نتیجه بتا مثبت در ۸ مورد (۸۸/۹ درصد) سونوگرافی مثبت بود. در نهایت از ۸ بیمار با سونوگرافی مثبت، ۲ نفر دچار سقط جنین (در هفته پنجم حاملگی) و ۳ نفر زایمان کردند. به طور کلی نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که تزریق PRP سبب افزایش معنی‌داری در میانگین ضخامت آندومتر در بیماران با عدم رشد مناسب آندومتر یا شکست لانه‌گزینی مکرر می‌شود و همچنین بهبود واسکولاریته، افزایش میزان بارداری و از همه مهم‌تر افزایش تولد زنده می‌شود. نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که موفقیت‌آمیز بودن لانه‌گزینی جنین، تا حد زیادی به حجم آندومتر بستگی دارد (۱۳، ۱۴). در مطالعات مختلف گزارش شده است که باوجود انتقال جنین‌های با کیفیت خوب امکان دارد که به دلیل نابالغ بودن آندومتر کاشت انجام شده ناکارآمد باشد. علاوه بر این، کاشت موفقیت‌آمیز جنین بیشتر به بحث متقابل بین بلاستوسیت و آندومتر بستگی دارد (۱۳، ۱۵). (PRP) پلاسمای

سال ۲۰۱۹ (۲۲) انجام گرفت گزارش کردند که استفاده از PRP اتولوگ، باعث بهبود لانه‌گزینی، حاملگی و میزان تولد زنده (LBR) بیماران مبتلا به آندومتر نازک می‌شود. آن‌ها فرض کردند که PRP اتولوگ باعث افزایش حجم آندومتر از طریق بازگرداندن میزان پذیرش آندومتر آسیب دیده می‌شود. Kim و همکاران پیشنهاد کردند که اساس مولکولی درمان در مطالعات بعدی آشکار شود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه ما حاکی از آن بود که تزریق PRP سبب افزایش معنی‌داری در میانگین ضخامت آندومتر در بیماران با عدم رشد مناسب آندومتر یا شکست لانه‌گزینی مکرر می‌شود و همچنین موجب بهبود واسکولاریته، افزایش میزان بارداری و از همه مهم‌تر افزایش تولد زنده می‌شود.

در گروه PRP نسبت به گروه شاهد بیشتر می‌باشد (۲۱). نتایج فوق با مطالعه ما هم‌سو می‌باشد. در مطالعه دیگری که توسط Molina و همکارانش در سال ۲۰۱۸ انجام گرفت نتایج به دست آمده نشان داد که در ۷۳/۷ درصد از آزمایش‌های حاملگی نتایج مثبت بود. که از آن‌ها ۲۶/۳ درصد تولد زنده، ۲۶/۳ درصد در ادامه حاملگی، ۱۰/۵ درصد حاملگی بیوکیمکال، ۵/۳ درصد حاملگی anembryonic و ۵/۳ درصد مرگ جنین (۱۶ هفته) داشتند (۷). همچنین در مطالعه‌ای که Nazari و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام دادند، بیست زن با سابقه ناباروری مکرر که کاندید انتقال جنین فریز شده بودند وارد مطالعه شدند و در نهایت بعد از تزریق PRP، ۱۸ نفر باردار شدند و یک سقط جنین اولیه و یک بارداری مولار اتفاق افتاد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که پلاسمای غنی از پلاکت در بهبود نتایج حاملگی در بیماران با سابقه ناباروری مکرر مؤثر می‌باشد (۶). در یک مطالعه هم‌سوی دیگر که توسط Kim و همکاران در

References:

- Hromadová L, Tokareva I, Veselá K, Trávník P, Veselý J. Endometrial Receptivity Analysis - a tool to increase an implantation rate in assisted reproduction. *Ceska Gynekol* 2019; 84(3):177-83.
- Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, Liang X. Autologous platelet-rich plasma promote endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:1286-290.
- Chin TH, Hsu YC, Soong YK, Lee CL, Wang HS, Huang HY, Wu HM, Yu HT, Huang SY, Chang CL. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancy in patients with repeated implantation failure. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019;58(4):487-91.
- Jin HX, Lv AX, Wu ZT, Wen S, Zhang XY, Jin DC, Sun YP. Comparative study on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer between patients with different ovarian responses (a STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27):e16191.
- Kamini AR, Howard C, Robert F. Principles and Practice of assisted reproductive technology, 1st ed. 1 vol. chapter 57; 2018: pp:784-809.
- Nazari L, Salehpour S, Hosseini S, Hashemi Moghanjoughi P. Autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016;10:625-8.
- Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod* 2018;22(1):42.
- Farimani M, Poorolajal J, Rabiee S, Bahmanzade M. Successful pregnancy and live birth after intrauterine administration of autologous platelet-rich plasma in a woman with recurrent implantation failure. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2017;12:803-6.
- Hamdi K, Nouri M, Farzaneh S, Mirza-Aghdazadeh-Attari M, Naghavi-Behzad M, Mohammadi S. Effect of Flushing the Endometrial Cavity With Follicular Fluid on Implantation Rates in Sub-Fertile Women Undergoing In vitro Fertilization: A Randomized Clinical trial. *J Family Reprod Health* 2018;12(4):184-90.
- Hashish NM, Badway HS, Abdelmoty HI, Mowafy A, Youssef MA. Does flushing the endometrial cavity with follicular fluid after oocyte retrieval

- affect pregnancy rates in subfertile women undergoing intracytoplasmic sperm injection? A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;176:153-7.
11. Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;57(6):810-3.
 12. Nazari L, Salehpour S, Hosseini MS, Hashemi Moghanjoughi P. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Hum Fertil (Camb)* 2019;4:1-5.
 13. Elsokkary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Rateb A, Samy M, Eldorf A, Islam BA, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(2):551-8.
 14. Ozaki Y, Nagao K, Saigo R, Tai T, Tanaka N, Kobayashi H, Nakajima K, Takahashi Y. Sexual Problems among Japanese Women: Data from an Online Helpline. *Sexual Med* 2015;3(4):295-301.
 15. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod* 2006;12(6):731-46.
 16. Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2016;27(4):825-53.
 17. El-Anwar MW, Nofal AA, Khalifa M, Quriba AS. Use of autologous platelet-rich plasma in complete cleft palate repair. *Laryngoscope* 2016;126(7):1524-8.
 18. Rossi LA, Molina Romoli AR, Bertona Altieri BA, Burgos Flor JA, Scordo WE, Elizondo CM. Does platelet-rich plasma decrease time to return to sports in acute muscle tear? A randomized controlled trial. *J ESSKA* 2017;25(10):3319-25.
 19. Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD, Selvakarthick M, Kharat AH. Autologous intrauterine platelet-rich plasma instillation for suboptimal endometrium in frozen embryo transfer cycles: A pilot study. *J Hum Reprod Sci* 2017;10(3):208-12.
 20. Chang Y, Li J, Wei LN, Pang J, Chen J, Liang X. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(3):e14062.
 21. Coksuer H, Akdemir Y, Ulas Barut M. Improved in vitro fertilization success and pregnancy outcome with autologous platelet-rich plasma treatment in unexplained infertility patients that had repeated implantation failure history. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(9):815-8.
 22. Kim H, Shin JE, Koo HS, Kwon H, Choi DH, Kim JH. Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:61.

EFFICACY OF INTRAUTERINE INSTILLATION OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA ON ENDOMETRIAL GROWTH DURING THE FROZEN-THAWED EMBRYO TRANSFER CYCLES

Alia Ghasemzadeh¹, Shirin Farhodi^{2*}

Received: 03 December y, 2022; Accepted: 31 December, 2022

Abstract

Background & Aims: Interventional studies about platelet rich plasma efficacy in the patients with Repeated Implantation Failure (RIF) are not sufficient, while RIF is one of the major limiting factors in treating infertile patients. Therefore, the current study was designed to evaluate whether autologous intrauterine platelet rich plasma (PRP) instillation improves endometrial thickness (ET) in RIF patients during in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET).

Materials & Methods: In this interventional study, a total of 20 women were enrolled whose embryo transfer cycles were canceled due to lack of proper growth of the endometrium or repeated implantation failure. In the study subjects, PRP was administered intrauterinely, and ultrasound was performed again 72 hours after the injection and the thickness of the endometrium was checked with Doppler ultrasound. Data were analyzed using SPSS 18 software.

Results: The mean ET was calculated 6.80 ± 1.46 mm on the 10th day of menstruation, but 72 hours after the first PRP infusion, the mean ET was 8.09 ± 2 mm. The mean differences of increasing ET was 1.28 ± 0.53 mm ($P < 0.02$). After 72 hour of infusion, endometrial vascularity was good in 9 patients (45%) and moderate in 11 patients (55%). Two weeks following IVF-ET, β -HCG test was positive in 9 patients (45%) and negative in 11 patients (55%).

Conclusion: The use of autologous PRP significantly improved the ET and endometrial vascularity, and most importantly increased pregnancy rate and live birth rates in RIF patients.

Keywords: Autologous PRP, Endometrial Thickness, In Vitro Frozen Embryo Transfer, Platelet-Rich Plasma, Recurrent Implantation Failure

Address: Maragheh Faculty of Medical Sciences, Maragheh, Iran

Tel: +984137228888

Email: dr.shirinfarhodi@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2022: 33(6): 465 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Professor of Obstetrics and Gynecology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Assistant professor of gynecology, Maragheh Faculty of Medical Sciences, Maragheh, Iran (Corresponding Author)