

Evaluation the success rate of treatment failure in patients with unexplained repeated IVF treatments immunization with lymphocytes (LIT) methods

ARTICLE INFO

Article Type

Original research

Authors

Saremi A.*MD
Golnavaz M.¹ MD
Pooladi A.² MD, PhD
Sanaye Naderi M.¹ BSc
Mohammad Aliha F.¹ BSc
Hakkak N.¹ BSc

How to cite this article

Saremi A, Golnavaz M, Pooladi A, Sanaye Naderi M, Mohammad Aliha F, Hakkak N. Evaluation the success rate of treatment failure in patients with unexplained repeated IVF treatments immunization with lymphocytes (LIT) methods. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2019;3(1):9-12.

ABSTRACT

Aims The repeated implantation failure (RIF) with unknown cause is one of the important problems in the IVF treatment process. Due to the importance of immunological factors, it seems that modulating the immune system through methods such as lymphocyte immunotherapy (LIT) is an appropriate strategy for embryo receptivity. The objective of this study was to determine the success rate of LIT in patients with a history of frequent IVF failure with unknown cause.

Materials & Methods This interventional; non-experimental study conducted on 61 patients (infertile) with 2 or more IVF failure, in Sarem women's hospital (Tehran, Iran) over a period of 2 years from the beginning of 2010 to 2012. The women were selected for LIT that their cross-match test was negative for antipaternal cytotoxic antibody (APCA). Data were analyzed using SPSS 13 software.

Findings The mean numbers of transferred embryos were 3.17 and 1.5 for fresh and frozen embryos, respectively. The pregnancy rate per LIT cycle was 31.1%. The success rate in terms of full-term births per LIT cycle was generally estimated as 26.23%. There was no significant relationship between the positive results of β -HCG test with the duration of infertility, number of acquired follicles, frozen embryo transfer (FET) or embryo transfer (ET).

Conclusion Lymphocyte immunotherapy can be used as a suitable treatment option for patients with frequent failure in IVF with unknown cause

Keywords Repeated Implantation Failure (RIF); Lymphocytes Therapy; Immunologic Disorders

*"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

¹Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

²"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
saremiat@yahoo.com

Article History

Received: July 4, 2017
Accepted: October 10, 2017
ePublished: January 4, 2019

CITATION LINKS

[1] Two-year outcome after recurrent implantation failure: prognostic factors and additional interventions [2] Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients [3] Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients [4] Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection [5] Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility [6] Repeated implantation failures following embryo transfer [7] Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET [8] Life table (survival) analysis to generate cumulative pregnancy rates in assisted reproduction: are we overestimating our success rates? [9] The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage [10] The immunological profile of infertile women after repeated IVF failure (preliminary study) [11] Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans [12] Leukocyte immunotherapy improves live delivery rates following embryo transfer in women with at least two previous failures: A retrospective review [13] Lymphocyte immunotherapy can improve pregnancy outcome following embryo transfer (ET) in patients failing to conceive after two previous ET [14] Factors Influencing Success Rate of Leukocyte Immunization and Anti-paternal Antibodies in Spontaneous Recurrent Miscarriage

میزان موفقیت درمان در بیماران دچار شکست مکرر در IVF با علت ناشناخته با روش درمانی ایمن سازی لنفوسیتی (LIT)

ابوطالب صارمی * MD

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

مریم گلنواز MD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

آرش پولادی MD, PhD

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

مریم صنایع نادری BSc

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

فریبا محمد علیها BSc

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

نسرین حکاک BSc

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

چکیده

اهداف: یکی از مشکلات مهم در فرآیند درمانی باروری در شیشه، شکست مکرر در لانه‌گزینی جنین بدون علت شناخته شده است. با توجه به اهمیت عوامل ایمنولوژیک، تعدیل سیستم ایمنی به منظور پذیرش جنینی رویکرد درمانی مناسبی به نظر می‌رسد که یکی راهکارهای آن روش درمانی ایمن‌سازی لنفوسیتی است. هدف این مطالعه بررسی میزان موفقیت روش درمان ایمن‌سازی لنفوسیتی در بیماران شکست مکرر باروری در شیشه غیرقابل توضیح با استفاده از روش درمانی بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مداخله‌ای غیرتجربی روی ۶۱ بیمار (زوج نابارور) دارای سابقه ۲ بار شکست در باروری در شیشه یا بیشتر، طی یک دوره ۲ ساله از ابتدای سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۱ در بیمارستان فوق تخصصی صارم شهر تهران انجام شد. زنانی که آزمون کراس‌مچ لنفوسیتی آنها برای آنتی‌بادی سیتوتوکسیک ضد آنتی‌ژن پدري منفی بود برای بررسی روش درمانی ایمن‌سازی لنفوسیتی انتخاب شدند. داده‌ها با کمک آمار توصیفی و تحلیلی و با استفاده از نرم‌افزار SPSS 13 بررسی شدند.

یافته‌ها: میانگین تعداد جنین‌های منتقل شده به ترتیب برای جنین تازه و فریز شده، ۳/۱۷ و ۱/۵ عدد و میزان بارداری برحسب هر سیکل درمانی ایمن‌سازی لنفوسیتی، ۳۱/۱٪ به‌دست آمد. میزان موفقیت برحسب تولد نوزاد ترم به‌ازای هر سیکل درمانی ایمن‌سازی لنفوسیتی در کل ۲۶/۲۳٪ برآورد شد. رابطه معنی‌داری بین مثبت شدن آزمایش HCG-β و طول دوره ناباروری، تعداد فولیکول‌های به‌دست آمده، جنین خارج شده از انجماد یا تعداد جنین منتقل شده به‌دست نیامد (p>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: روش درمانی ایمن‌سازی لنفوسیتی می‌تواند یک گزینه درمان انتخابی مفید برای بیماران شکست مکرر باروری در شیشه غیرقابل توضیح باشد. **کلیدواژه‌ها:** شکست مکرر لانه‌گزینی، لنفوسیت‌تراپی، اختلالات ایمنولوژیک

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۴/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۷/۱۰

*نویسنده مسئول: saremiat@yahoo.com

مقدمه

تعدادی از زوج‌هایی که وارد فرآیند IVF می‌شوند، علی‌رغم وجود جنین باکیفیت، به‌طور مکرر با مشکل عدم کاشته شدن جنین در رحم مواجه می‌شوند که به آن شکست مکرر در لانه‌گزینی (RIF) گفته می‌شود. RIF یکی از مهم‌ترین و در عین حال مشکل‌ترین

شرایط برای زوج‌های وارد شده به سیکل‌های درمانی IVF است که به‌واسطه بروز ۲ یا ۳ بار عدم موفقیت [1] در سیکل IVF، یا شکست در انتقال ۱۰ جنین یا بیشتر تعریف می‌شود [2-5]. تخمین زده می‌شود بیش از ۸۵٪ از جنین‌های منتقل شده در سیکل‌های لقاح آزمایشگاهی و میکرواینجکشن (IVF/ICSI) در لانه‌گزینی موفق نمی‌شوند [6]. علت‌های مختلفی از جمله کاهش پذیرش آندومتر، نقص در جنین و یا علل مولتی‌فاکتوریال در بروز RIF نقش دارند. به‌طور کلی، شکست در کاشته شدن و لانه‌گزینی (به‌خصوص در صورت داشتن علت‌های ناشناخته) می‌تواند مربوط به اختلالات ایمنولوژیک موضعی یا سیستمی باشد که نقش مهمی در کاهش پاسخ‌های ایمنی آلوژنیک به بلاستوسیت‌ها ایفا می‌کنند و در نتیجه آن، لانه‌گزینی جنینی که بخشی از آن برای سیستم ایمنی بیگانه محسوب می‌شود را تسهیل کرده و حاملگی رخ می‌دهد [7]. انجام فرآیندهای ایمنوتراپی مانند روش درمانی ایمن‌سازی لنفوسیتی (LIT) یا همان روش لنفوسیت‌تراپی برای مدیریت جنین مشکلی در زوج‌ها، جزء درمان‌های مطرح است؛ هرچند که مورد بحث و مناقشه بسیاری نیز قرار دارد. فرآیند LIT، روشی است که در آن گلبول‌های سفید خون (از نوع لنفوسیت) از شوهر اخذ و پس از انجام فرآیندهای مختلف آماده تریق داخل‌جلدی به همسر وی می‌شود تا از این طریق بتوان یک تحمل ایمنولوژیک را در زن نسبت به آنتی‌ژن‌های سطحی و سلول‌های لنفوسیت شوهر ایجاد کرد و سیستم ایمنی را برای پذیرش جنین مشترک حاصل از زوج (که از لحاظ ژنتیکی نیمی از آن غیرخودی محسوب می‌شود) مهیا ساخت [8-12]. هدف این مطالعه بررسی میزان موفقیت روش درمان ایمن‌سازی لنفوسیتی در بیماران دچار شکست مکرر در IVF با علت ناشناخته بود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه غیرتجربی LIT بود که روی ۶۱ بیمار (زوج نابارور) که دارای سابقه ۲ مورد شکست در IVF یا بیشتر بوده‌اند، طی یک دوره ۲ ساله از ابتدای سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۱ در بیمارستان فوق تخصصی صارم شهر تهران انجام شد. معیارهای ورود این بیماران به مطالعه نداشتن علل معمول و شناخته شده‌ای همچون ناهنجاری‌های جنینی و مشکلات ژنتیکی در این زوج‌ها و منفی بودن آزمون کراس‌مچ لکوسیتی برای آنتی‌بادی سیتوتوکسیک ضدپدري (APCA) بود.

فرآیند LIT با انجام آزمایش‌های عفونی از همسر شخص آغاز شد. از لحاظ رعایت موارد ایمنی در ابتدای شروع این فرآیند، آزمایش‌های CMV، VDRL، BGRh، Hbs Ag، Hbs Ab، HCV، HTLV_{1,2}، HIV، HBC Ab و EBV (IgG) و IgM برای مرد (دهنده لنفوسیت) بررسی شد. اگر یک زن دارای گروه خونی با Rh منفی باشد حتماً باید فرد دهنده لنفوسیت هم دارای Rh منفی باشد و اگر همسرش Rh منفی نباشد، در این موارد می‌توان از شخص ثالث استفاده کرد. وقتی نتایج آزمایش‌های عفونی آماده شد و از سالم بودن خون فرد دهنده لنفوسیت اطمینان حاصل شد، فرآیند لنفوسیت‌تراپی آغاز شد.

چگونگی اجرای لنفوسیت‌تراپی و ارزیابی آن: شیوه‌های متفاوتی برای لنفوسیت‌تراپی در کشورهای مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد [13]. پروتکلی که در این پژوهش در بیمارستان فوق تخصصی صارم استفاده شد به شرح زیر است:

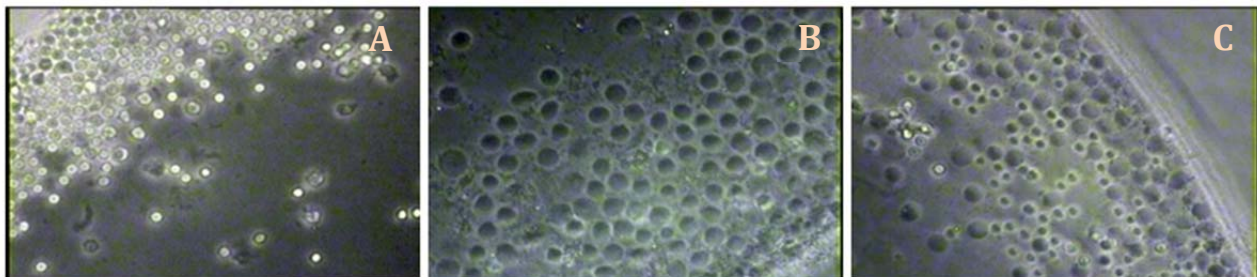
آماده‌سازی لنفوسیت‌ها برای تزریق: ۲۰ سی‌سی خون در سرنگ هپارینه از فرد دهنده گرفته شد و حدود ۳ تا ۴ سی‌سی محلول

لوله‌های حاوی لنفوسیت حدود ۳ تا ۴ سی‌سی محلول هنکس ریخته شد و سانتریفیوژ شد. سپس محلول رویی خالی شده و رسوب باقی‌مانده مجدداً با هنکس شسته و سانتریفیوژ شد. بعد از آخرین سانتریفیوژ و خالی‌کردن محلول رویی حدود ۲۰۸ به هر لوله افزوده شد و خوب به هم زده شد تا مخلوط شود. یک قطره از مخلوط برای شمارش روی لام قرار داده شد و تعداد لنفوسیت‌ها در خانه‌های ۱۶ تایی لام نئوبار شمارش شد. تعداد لنفوسیت‌ها باید بین ۱۱ تا ۱۲ لنفوسیت می‌بود. در ادامه، ۵۰۸ از هر لوله درون میکروپلیت‌های ۷۲ خانه‌ای که از قبل با روغن معدنی پر شده بود، به صورت یک قطره ریخته شد. برای هر بیمار ۲ ردیف (۱۲ خانه) اختصاص داده شد که به این ترتیب برای هر سه خانه یک لوله از سرم قرار داده شد. در ردیف اول پلیت از سرم کنترل مثبت و ردیف دوم از سرم کنترل منفی ریخته شد و لنفوسیت شوهر به تمام خانه‌های دو ردیف مربوط به زن افزوده شد و سپس به آن کمپلمان خرگوش اضافه شد. کمپلمان در سطح سلول‌هایی که آنتی‌بادی اختصاصی ضد آنتی‌ژن‌های سطحی سلول گیرنده دارند، فیکس می‌شود و سطح این سلول‌ها را سوراخ می‌کند. پلیت‌ها در یخچال قرار داده شدند و جواب‌ها روز بعد زیر میکروسکوپ اینورت خوانده شد. میزان APCA بالاتر از ۳۰٪ به‌عنوان آزمایش مثبت تلقی شد (شکل ۱).

موارد مثبت برای انجام مجدد IVF انتخاب شدند و وضعیت و پیامد بارداری آنها از طریق آزمایش β -HCG بررسی شد. در صورت مثبت شدن آزمایش بارداری، یک تزریق یادآور دیگر در سه‌ماهه اول بارداری آنها انجام شد. پیامدهای مداخله، برپایه موفقیت کامل در بارداری و تولد فرزند سالم بود. داده‌ها با کمک آمار توصیفی و تحلیلی و با استفاده از نرم‌افزار SPSS 13 تجزیه و تحلیل شدند.

فایکول برای جداسازی لنفوسیت به هر نمونه افزوده شد (دانسیته فایکول ۱/۰۷۷ است که این دانسیته به‌طور دقیق معادل جرم مولکولی لنفوسیت‌ها است و بقیه فاکتورهای خونی از آن سنگین‌تر هستند؛ بنابراین، برای جداسازی لنفوسیت‌ها از فایکول استفاده می‌شود). پس از سانتریفیوژ کردن، مایع رویی دور ریخته شد و این کار چند مرحله تکرار شد. پس از آخرین سانتریفیوژ و خالی‌کردن محلول رویی حدود یک سی‌سی رینگر به هر لوله اضافه شد و خوب مخلوط شد. یک قطره از مخلوط تهیه‌شده برای شمارش لنفوسیت‌ها روی لام قرار داده شد. تعداد لنفوسیت‌ها باید حدود 100×10^6 سلول باشد. سپس لنفوسیت‌های آماده‌شده به‌منظور تزریق به صورت داخل‌جلدی در سرنگ‌های استریل ریخته شد. برای ایمن‌سازی به هر یک از زنان طی دو مرحله تزریق انجام شد. تزریق‌ها به‌صورت ۵ سی‌سی/سی‌سی تزریق داخل‌جلدی و با فاصله ۳ هفته از همدیگر انجام شدند.

مراحل انجام آزمون کراس‌مچ: وضعیت ایمن‌سازی با انجام کراس‌مچ لکوسیتی، ۲ هفته پس از آخرین تزریق و با بررسی میزان APCA ارزیابی شد^[13]. به‌منظور انجام آزمایش، حدود ۲۰ سی‌سی خون از شوهر گرفته شد و به داخل ارلن‌های ۵۰ میلی‌لیتری که حاوی پرل‌های شیشه‌ای (گلوله‌های شیشه‌ای) بودند، ریخته شد. ارلن در دست یا با استفاده از روتاتور به‌مدت حدود ۱۰ الی ۱۵ دقیقه چرخانده شد تا رنگ خون تغییر کند (قرمز روشن‌تر) و یک لخته کوچک در داخل ارلن ایجاد شود یا به‌اصطلاح خون دفیبرینه شود و دیگر لخته نشود. مقدار ۱۰ سی‌سی از خون زن را نیز گرفته شد و سرم آن جدا شد. حدود ۳-۴ سی‌سی محلول فایکول به هر لوله افزوده شد و سپس ۶-۷ سی‌سی خون دفیبرینه از ارلن طوری به لوله‌های حاوی فایکول اضافه شد که روی محلول فایکول قرار بگیرد و با آن مخلوط نشود. پس از سانتریفیوژ، محلول جداشده رویی خارج شد؛ محلول شیرین‌رنگ باقیمانده حاوی لنفوسیت‌های همسر بود. روی



شکل ۱) نتایج آزمون کراس‌مچ با لنفوسیت‌های پدری در نمونه‌های کنترل منفی (A)، کنترل مثبت (B) و نمونه بیمار (C)

طول دوره ناباروری، تعداد فولیکول‌های به‌دست‌آمده، جنین خارج‌شده از انجماد (FET) یا تعداد جنین منتقل‌شده (ET) به‌دست نیامد ($p > 0.05$).

جنین‌های منتقل‌شده به ۱۹ زن باردار، در ۷ مورد جنین روز دوم (۴ سلولی)، در ۶ مورد جنین روز سوم (۸ سلولی) و در ۶ مورد نیز FET بودند. میانگین تعداد جنین‌های منتقل‌شده به بیماران پس از درمان LIT، ۳/۱۷ عدد (دامنه ۱ تا ۶ عدد) برای جنین‌های تازه و ۱/۵ عدد (دامنه ۱ تا ۴ عدد) برای جنین‌های فریز شده بود.

بحث

در این مطالعه، به اثربخشی درمان از طریق ایمن‌سازی لنفوسیتی یا لنفوسیت‌تراپی پرداخته شد که به‌دنبال تایید توسط آزمایش آنتی‌بادی ضدپدری انجام شده بود. برای این منظور از شاخص بارداری در خانم‌های دارای سابقه شکست مکرر در IVF استفاده

پایافته‌ها

میانگین سنی زنان نابارور 34.4 ± 4.6 سال و میانگین طول دوره ناباروری 8.07 ± 4.50 سال بود. فراوانی ناباروری از لحاظ نوع آن، 46.2% ناباروری اولیه و 53.8% ناباروری ثانویه بود. میانگین تعداد شکست‌ها طی فرآیندهای قبلی IVF در این افراد 2.95 ± 0.85 مرتبه بود. در میان بیماران 5.0% دارای PCO بودند. 2.0% بیمار دارای آندومتریوز درمان‌شده بودند که در نهایت 31.25% آنان باردار شدند. میزان بارداری برحسب هر سیکل LIT، 31.1% بود و از میان این ۱۹ زن باردارشده، میزان تولد فرزند موفق ترم آنان 84.2% بود. موفقیت کلی به‌صورت تولد فرزند به‌ازای هر سیکل LIT، 26.23% بود. بیشترین موفقیت درمان (براساس مثبت شدن آزمایش بارداری) با این روش مربوط به گروه سنی ۳۰ تا ۳۹ سال در مقایسه با دو گروه زیر ۳۰ سال و بالای ۳۹ سال بود. رابطه معنی‌داری بین مثبت شدن آزمایش β -HCG و

- prognostic factors and additional interventions. *Archs Gynecol Obstet*. 2008;278(2):135-42.
- 2- Osmanagaoglu K, Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients. *Hum Reprod*. 1999;14(10):2651-5.
- 3- Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(5):600-6.
- 4- Witsenburg C, Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2005;84(1):99-107.
- 5- Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril*. 2002;78(1):40-6.
- 6- Zarei S, Arefi S, Zarnani AH, Mohammadzadeh A, Ghaffari M, Jeddi-Tehrani M. Repeated implantation failures following embryo transfer. *J Reprod Infertil*. 2008;8(4):380-96.
- 7- Margalioth E, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3036-43.
- 8- Daya S. Life table (survival) analysis to generate cumulative pregnancy rates in assisted reproduction: are we overestimating our success rates?. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1135-43.
- 9- Bansal A, Bajardeen B, Thum MY. The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2012;93(1):41-51.
- 10- Putowski L, Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Oleszczuk J, Jakowicki J. The immunological profile of infertile women after repeated IVF failure (preliminary study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112(2):192-6.
- 11- Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JW, Haines RF. Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. *Am Obstet Gynecol*. 1981;141(8):987-99.
- 12- Check JH, Liss J, Check ML, Diantonio A, Choe JK, Graziano V. Leukocyte immunotherapy improves live delivery rates following embryo transfer in women with at least two previous failures: A retrospective review. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(2):85-8.
- 13- Check JH, Liss JR, Check ML, Diantonio A, Duroseau M. Lymphocyte immunotherapy can improve pregnancy outcome following embryo transfer (ET) in patients failing to conceive after two previous ET. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(1):21-2.
- 14- Chaichian S, Shoaee S, Saremi A, Pedar S, Firouzi F. Factors Influencing Success Rate of Leukocyte Immunization and Anti-paternal Antibodies in Spontaneous Recurrent Miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2007;57(3):169-76.

کردیم. در مطالعه کلینگ و همکاران میزان بارداری در حدود ۳۹/۹٪ به‌ازای هر ۱/۵ جنین منتقل‌شده در خانم‌های زیر سن ۳۰ سال و میزان ۱۶/۹٪ برای گروه خانم‌های بالای ۳۹ سال گزارش شده است^[1]. در یک مطالعه RCT که توسط چک و همکاران انجام شد، میزان بارداری بعد از LIT ۳۸/۳٪ در مقایسه با ۲۸/۷٪ در گروه عدم مداخله گزارش شد^[13]. هر دو مطالعه فوق علاوه بر تایید نتایج مطالعه حاضر، از اثربخشی لنفوسیت‌تراپی حمایت می‌کنند. این مطالعات همانند مطالعه ما بیان می‌دارند که با افزایش سابقه در تعداد شکست‌های IVF، میزان شکست درمان نیز بیشتر می‌شود؛ بنابراین، در سومین سیکل IVF، میزان موفقیت ۲۲ تا ۵۰٪ کاهش خواهد یافت^[5-2]. در یک مطالعه مشابه دیگر که توسط چایچیان و همکاران، ایمن‌سازی لکوسیتی در بیماران دارای سقط مکرر انجام شد و نتایج آزمون کراس‌مچ نیز حاکی از آن بود که از بین بیماران درمان‌شده با روش لنفوسیت‌تراپی حدود ۸۱/۷٪ به موفقیت بالینی (حاملگی حداقل ۲۸ هفته) دست پیدا کردند که نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان داد و تولید APCA متعاقب ایمن‌سازی، با افزایش احتمال زایمان زنده همراه بود^[14]. یافته‌های این مطالعه بهتر است که با یک مطالعه RCT به‌منظور تحلیل دقیق‌تر و قابل استنادتر اثربخشی این گزینه درمانی در مقایسه با افراد درمان‌نشده و همچنین افراد درمان‌شده با سایر روش‌ها (مانند تزریق IVIG) مورد تایید قرار بگیرد.

نتیجه‌گیری

استفاده از روش درمانی ایمن‌سازی لنفوسیتی می‌تواند یک گزینه درمان انتخابی مفید برای بیماران دارای شکست مکرر در IVF با علت ناشناخته باشد.

تشکر و قدردانی: این مطالعه توسط مرکز تحقیقات سلولی-ملکولی و سلول‌های بنیادی صارم (SCRC) حمایت شد، بدین‌وسیله از تمامی همکاران این مرکز و همکاران بیمارستان فوق تخصصی صارم تشکر به‌عمل می‌آید.

تاییدیه اخلاقی: به منظور انجام لنفوسیت‌تراپی، توضیحات کامل به بیماران داده شد و رضایت‌نامه از آنها اخذ شده است.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

سهم نویسندگان: ابوطالب صارمی (نویسنده اول)، پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۴۰٪)؛ مریم گلنواز (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر فرعی (۱۵٪)؛ آرش پولادی (نویسنده سوم)، روش‌شناس/تحلیلگر آماری (۱۵٪)؛ مریم صنایع نادری (نویسنده چهارم)، اجرای پژوهش (۱۰٪)؛ فریبا محمد علیها (نویسنده پنجم)، داده‌های بالینی (۱۰٪)؛ نسرين حكاك (نویسنده ششم)، داده‌های بالینی (۱۰٪).

منابع مالی: منابع مالی این پژوهش از محل بودجه مرکز تحقیقات سلولی-ملکولی و سلول‌های بنیادی صارم تامین شده است.

منابع

- 1- Kling C, Schmutzler A, Wilke G, Hedderich J, Kabelitz D. Two-year outcome after recurrent implantation failure: