مجلـــه دانشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۱۳ خرداد سال ۱۳۹۳ (۲۶۵-۲۵۳)

پیوند بافت تخمدان: مزایا، معایب و مشکلات پیش رو یک مطالعه مروری

روح الله فتحی[۱،۲]
مجتبی رضازاده ولوجردی[۱،۲]
مژده صالح نیا[۲]
بیتا ابراهیمی[۱]
رضا سلمان یزدی[۳]

چکیده

موفقیت در درمان سرطان با به کارگیری روش‌هایی چون شیمی درمانی، رادیوتراپی و پیوند مغز استخوان به ویژه پس از دهه ۹۰ افزایش چشم‌گیری یافته است. با این وجود شیوع سرطان در سطح جهانی هم چنان بر قربانیان خود می‌افزاید. بر اساس گزارش "مؤسسه تحقیقات، درمان و آموزش سرطان ایران"، در سال ۱۳۸۶ تعداد موارد سرطانی ثبت شده در کشور ۶۲۰۴۰ نفر بوده است که از این میان تعداد قابل توجهی یعنی ۴۴/۱۹ درصد آن در زنان گزارش شده است. در اکثر موارد روش‌های تهاجمی درمان منجر به آسیب گنادها و ناباروری می‌شوند. انجماد و پیوند بافت تخمدان به عنوان تنها راه ممکن حفظ سلول‌های جنسی و توانایی باروری برای دختران نابالغ و خانم‌هایی که در اثر شیمی درمانی، رادیوتراپی، ناهنجاری‌های ژنتیکی یا بیماری‌های خاص دیگر مبتلا به ناباروری می‌شوند، توصیه می‌گردد. هدف اصلی انجماد تخمدان، برگرداندن بافت به بدن به منظور برقراری مجدد باروری و چرخهٔ هورمونی است. اگر چه تاریخچهٔ پیوند بافت تخمدان به اوایل قرن بیستم بر می گردد، اما بیش از صد سال زمان برد تا محققین توانستند تولد نوزاد زندهٔ انسانی را به دنبال انجماد و پیوند بافت تخمدان در بیمار سرطانی گزارش کنند. با وجود این موفقیت هنوز سؤالات بسیاری در زمینهٔ انجماد و پیوند بافت تخمدان باقی مانده است.

واژه های کلیدی: انجماد، پیوند، بافت تخمدان، باروری و ناباروری

مقدمه

بیش از نیمی از بیماران سرطانی تحت یکی از انواع روش‌های مقابله با سرطان مانند شیمی درمانی یا پرتودرمانی قرار می‌گیرند. در اکثر موارد، در روش‌های ترکیبی به کارگیری پرتو درمانی و شیمی درمانی در یک زمان برای بیماران استفاده می شود متأسفانه درمان با روش‌های تهاجمی، عوارض جانبی و در برخی موارد شدید بر جای می‌گذارد. به دنبال استفاده از مواد سمی و تشعشعات یونیزان در درمان سرطان، فعالیت اندوکرین و چرخه تولید مثل تخمدان‌ها به شدت تهدید می‌شود(۱). بیمارانی که تحت شیمی درمانی قرار می‌گیرند مستعد ابتلا به نقص تخمدان زودرس Premature Ovarian Failure (POF) هستند که عامل مهم ناباروری در این افراد

مولف مسئول: مجتبی رضازاده ولوجردی- تهران: پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل
E-mail: mr_valojerdi@royaninstitute.org
۱. پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین شناسی، تهران، ایران
۲. گروه آناتومی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳. پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه آندرولوژی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۲/۸/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۲/۱۰/۵ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۲/۲۱

Archive of SID
www.SID.ir

می‌باشد. اما به خاطر نتایج قابل قبول این روش درمانی در بهبود سرطان، علی‌رغم آسیب‌های جانبی، درمان با تبعات آن ترجیح داده می‌شود. بنابراین به منظور حفظ قدرت باروری، روش‌های ذخیره‌سازی تخمک، جنین و بافت با استفاده از انجماد پیشنهاد می‌شود. انجماد تخمک و جنین محدودیت‌های خاصی دارند، از جمله می‌توان به زمان بر بودن فرآیند تحریک تخمدان و گرفتن تخمک این مسأله برای بیماران سرطانی که باید درمان را به سرعت شروع نمایند، امکان‌پذیر نمی‌باشد انجماد جنین (در رابطه با دختران نابالغ که دهندهٔ اسپرم، ندارند ممکن نیست) اشاره کرد(۲). بنابراین انجماد و پیوند بافت تخمدان (Ovarian Cryopreservation and Transplantation) برای خانم‌هایی که در اثر شیمی درمانی، رادیوتراپی، ناهنجاری های ژنتیکی یا بیماری‌های خاص دیگر مبتلا به ناباروری می شوند و برای دختران نابالغ نیز به عنوان تنها راه ممکن برای ذخیره سلول‌های جنسی توصیه می‌گردد(۶-۲). هدف نهایی از انجماد بافت تخمدان، بازگرداندن آن به بدن می‌باشد. اگرچه در زمان پیوند، پزشکان معالج باید عدم وجود سلول‌های سرطانی و بدخیم در بدن بیمار را تأیید نمایند، با وجود این یکی از نگرانی‌های مهم در رابطه با پیوند قطعات بافت تخمدان، احتمال بازگشت سلول سرطانی به بدن بیمار است. به همین جهت روش‌های کشت آزمایشگاهی در حال گسترش است تا از طریق کشت درون آزمایشگاهی فولیکول یا بافت تخمدان به تخمک بالغی دست یافت که توانایی بارور شدن را داشته باشد(۷). در حیوانات کوچک جثه به دلیل فشردگی و تراکم کم بافت تخمدان و نیز کوتاه بودن زمان رشد فولیکول، کشت در آزمایشگاه عملی است و تولد نوزاد زنده نیز در نتیجهٔ این فرآیند گزارش شده است. اما در حیوانات بزرگ جثه و هم‌چنین انسان، به دلیل تراکم بالای بافت و فشردگی زیاد آن و نیز طولانی بودن زمان بلوغ فولیکول، کشت درون آزمایشگاهی چندان موفقیت آمیز نبوده است. لذا پیوند بافت تخمدان هم‌چنان در اولویت قرار دارد. پاسخ دهی فرآیند انجماد و پیوند بافت تخمدان از سال ۲۰۰۴ به بعد با تولد نوزاد زندهٔ انسان اثبات شده است و تا به امروز به طور رسمی ۲۳ مورد و به صورت غیر رسمی نزدیک به ۳۰ مورد تولد نوزاد زنده گزارش شده است. با وجود پاسخ‌دهی روش پیوند بافت تخمدان به منظور حفظ توانائی باروری در زنان به خصوص مبتلایان به سرطان، باید به نکات اخلاقی و مشکلات چالش برانگیز آن نیز اشاره نمود. اگرچه استخراج بافت تخمدان از بدن بیمار روشی آسان بوده و با یک لاپاروسکوپی ساده قابل انجام است، اما پیوند آن می تواند مسائل جانبی را به دنبال داشته باشد. اگر بافت تخمدان به صورت اتوگرافت (پیوند بافت به خود فرد) پیوند زده شود، احتمال بازگشت سلول‌های سرطانی به بدن بیمار وجود دارد، هرچند که این عمل با دقت بسیار خوب در انتخاب بافت سالم و تأئید آن صورت گرفته باشد، باز به طور قطع نمی توان گفت که بافت تخمدان بیمار سرطانی عاری از سلول های بدخیم است. در حالت دوم نیز اگر بافت به صورت زنوگرافت (پیوند بافت به جانداری از یک گونهٔ دیگر) پیوند زده شود، ارتباطات سلولی و عوامل مولکولی بدن جانور میهمان می‌تواند بر بافت میزبان اثر گذاشته و شرایط فیزیولوژیک طبیعی آن را دست خوش تغییر قرار دهد. بنابراین در پیوند بافت تخمدان انسانی باید به نکات اخلاقی و محدودیت‌های آن توجه ویژه نمود. مقالهٔ پیش رو حاصل بررسی مطالعات و مستندات علمی پایگاه های Pubmed، science direct، google و برخی پایگاه های اختصاصی علوم پزشکی و نشریات معتبر علمی داخل و خارج از کشور بوده که بین سال‌های ۱۳۹۰ تا اواخر سال ۱۳۹۲ به انجام رسیده است.

تاریخچه پیوند بافت تخمدان انجمادی

به منظور بازگشت فعالیت حیاتی تخمدان، بافت تخمدان پس از انجماد به بدن موجود زنده پیوند زده می‌شود. اگر بافت منجمد- ذوب شده به بدن خود بیمار

Archive of SID

www.SID.ir

یا حیوان اولیه که تخمدان یا قطعات تخمدان از او گرفته شده است، برگردانده شود به آن "پیوند به خود" یا اتوگرافت گفته می شود. ولی در صورتی که بافت تخمدان به بدن فرد و یا حیوان دیگری از همان‌گونه پیوند زده شود به آن "پیوند به هم گونه" یا آلوگرافت و اگر به بدن فرد و یا حیوان دیگری از گونه ای دیگر، پیوند زده شود به آن "پیوند به غیر گونه" و یا زنوگرافت می گویند. حال اگر بافت تخمدان به جایگاه اولیه خودش برگردانده شود به آن "ارتوتوپیک" گفته می‌شود، ولی اگر تخمدان به جایگاه دیگری در بدن (مانند زیر پوست و یا عضله) پیوند زده شود، پیوند از نوع "هتروتوپیک" می‌باشد. در پیوند اتوگرافت باید به این نکته دقت داشت که برگرداندن بافت به بدن بیمار باید زمانی صورت پذیرد که فرد از بیماری صعب العلاج خود نظیر سرطان رهایی کامل پیدا کرده باشد. گزارشات مختلفی از پیوند بافت تخمدان در حیوانات گوناگون ارائه شده است که حاکی از بازگشت فعالیت هورمونی و یا تولد نوزاد بوده است. از قدیمی ترین گزارشات مربوط به پیوند بافت تخمدان می توان به مطالعه Parkes و همکارانش در سال ۱۹۵۲ اشاره نمود(۸) که روی تخمدان موش صحرایی صورت گرفته است. Deanesly و همکاران نیز در سال ۱۹۵۴ تخمدان موش صحرایی را پس از انجماد به بدن حیوان پیوند زدند(۹). به دنبال این یافته‌ها، مطالعات دیگری نیز روی حیوانات مختلف صورت گرفته است، که از آن جمله می‌توان به خرگوش(۱۰)، همستر(۱۱)، گوسفند(۱۲)، موش آزمایشگاهی(۱۳)، موش صحرایی(۹)، انسان(۱۴) و گاو(۱۵) اشاره نمود.

باید اذعان نمود که گاهی برای حفظ یک‌باره تمامی سلول‌های جنسی، کل بافت تخمدان پیوند زده می‌شود که البته توفیق چندانی در پذیرش این روش بین محققین وجود ندارد. اگر چه در رابطه با حیوانات کوچک جثه مانند موش و موش صحرایی این گونه به نظر می رسد که پیوند کل بافت تخمدان انجمادی تنها راه ممکن باشد. تخمدان انسان اولین بار در سال ۱۹۹۶ توسط Hovatta و همکاران منجمد شد(۱۶). اما سابقه پیوند بافت تخمدان انسان به سال‌ها قبل‌تر از آن برمی‌گردد. اولین گزارش پیوند بافت تخمدان انسان به بیش از یک قرن پیش بر می‌گردد. در نخستین بار Morris و همکارانش، تخمدان فرد دهنده را به فوندوس رحم بیماری با تشخیص آمنوره به صورت آلوگرافت و برای بار دوم، تخمدان بیماری با التهابات شدید لگنی را به لولهٔ رحمی خودش به صورت اتوگرافت پیوند زدند(۱۷). نتیجهٔ این دو گزارش این بود که بیمار اول چهار ماه بعد باردار شد، اما بارداری به سقط منتهی گردید. در سال ۱۹۰۶ گروه فوق مجددا پیوند آلوگرافت تخمدان انسانی را آزمایش نمودند. در این آزمایش، تخمدان دهنده به رباط پهن لگنی در بیماری که تخمدانش به دلیل سندرم پلی سیستیک خارج شده بود، پیوند زده شد. چهار ماه بعد برقراری چرخهٔ هورمونی در بیمار دیده شد و مدتی بعد نیز تولد فرزندی سالم از او گزارش گردید.

Bosma و همکارانش جزء اولین کسانی بودند که بافت تخمدان انسان را به صورت زنوگرافت در سال ۱۹۸۳ پیوند زدند(۱۸). از Gosden (۱۹)، Oktay (۲۰)، Abir (۲۱)، Kim (۲۲)، Maltaris (۲۳) و Nottola (۲۴) و همکارانشان نیز مطالعاتی در زمینه پیوند زنوگرافت تخمدان انسانی انجام دادند. اما پیوند اتوگرافت بافت تخمدان انسان که از درجه اهمیت بسیار بالایی برخوردار است، اولین بار در سال ۱۹۹۸ توسط Aubard و همکارانش انجام شد(۲۵). در نهایت تلاش محققین، در سال ۲۰۰۴ به دست Donnez و همکارانش به بار نشست و پیوند اتوگرافت بافت تخمدان منجمد-ذوب شده انسان در بیمار سرطانی منجر به تولد نوزاد زنده گردید(۵). پس از آن تلاش‌های دیگری نیز در جهت پیوند اتوگرافت بافت تخمدان منجمد- ذوب شده انسان صورت گرفته است که تعداد انگشت شماری تولد نوزاد زنده را به دنبال داشته‌اند. این روند رو به رشد هر

Archive of SID
www.SID.ir

چند که از سرعت بالایی برخوردار نیست اما می‌تواند نوید خوبی برای محققینی باشد که تلاش می‌کنند تا در تسکین گوشه‌ای از آلام بشر سهیم باشند. تاکنون تولد ۲۲ نوزاد زنده در پی پیوند بافت تخمدان منجمد شده نشان داده است که این فرآیند توانسته از یک فرضیه به واقعیتی عملی تبدیل شود. در رابطه با حیوانات نیز بدون در نظر گرفتن بحث انجماد و برگرداندن بافت به بدن منجر به برگشت فعالیت هورمونی گردیده و تولد نوزاد را نیز به همراه داشته است(۲۶). اولین گزارش‌های بازگشت توانایی باروری پس از پیوند به خودی تخمدان انجمادی، در گوسفند گزارش شد(۲۷) و امیدها را برای حصول نتیجه در نمونهٔ انسانی افزایش داد. با وجود اثبات موفقیت‌آمیز بودن روش فوق در انسان، هنوز مسائل بی‌پاسخ زیادی در رابطه با عملکرد تخمدان پس از پیوند وجود دارند و به همین دلیل بسیاری از محققین به منظور تثبیت این روش در آزمایشگاه ها و مراکز درمانی خود، سعی در مطلوب نمودن شرایط آن دارند.

مسائل و مشکلات انجماد و پیوند بافت تخمدان

ارزیابی دقیق نتیجهٔ انجماد و پیوند بافت تخمدان

امروزه به طور قطع می‌توان گفت که اکثر محققین، بررسی بافت شناسی تخمدان منجمد و یا پیوند زده شده را تنها با روش میکروسکوپ نوری کافی نمی‌دانند. اعتقاد بر این است که هر چقدر یک فولیکول در زیر میکروسکوپ نوری ظاهر خوب و مناسبی داشته باشد، نمی‌توان بدون بررسی جزئیات بیش‌تر و یا فراساختار آن، اظهار نظر قطعی در باره زنده بودن آن فولیکول کرد. بنابراین بررسی فراساختار بافت به لحاظ وضعیت ارگانل‌های سیتوپلاسمی، غشاء هسته و سلول، اسکلت سلولی، ارتباطات بین سلولی، میکروویلی‌ها، زوائد سطح سلولی و اپیتلیوم سطحی تخمدان و نیز وضعیت زونا پلوسیدا درتخمک درمراحل پیشرفته ضروری است(۲۹،۲۸). حتی برخی از محققین معتقدند که باید نتایج انجماد و پیوند بافت را تا تولد نوزاد زنده پی‌گیری نمود(۳۰).

از طرف دیگر، برای بررسی دقیق فعال بودن بافت تخمدان منجمد شده، می‌توان از روش پیوند استفاده نمود. پیوند بافت نشان می دهد که روش انجمادی اتخاذ شده در مرحلهٔ قبل تا چه حدودی کاربردی و قابل استفاده است. پس از پیوند نیز با اندازه‌گیری سطح هورمون‌های مترشحه از تخمدان و یا گنادوتروپین‌هایی که به واسطهٔ حضور تخمدان ترشح شده‌اند، می‌توان موفقیت تخمدان را در برقراری مجدد چرخهٔ هورمونی ارزیابی نمود. هم‌چنین کشت تخمدان منجمد شده نیز در کنار پیوند تخمدان، می‌تواند به ارزیابی وضعیت حیاتی بافت کمک نماید. اگر چه دو روش پیوند و کشت تخمدان متفاوت از یکدیگر به نظر می‌رسند اما کشت نیز به دلیل قابل دید بودن سیستم رشد بافت، اطلاعات خوبی از فعالیت فیزیولوژیک بافت منجمد شده در اختیار قرار می‌دهد. روش دیگری که به ارزیابی دقیق اثرات انجماد یا پیوند روی بافت تخمدان کمک می‌کند، روش‌های رنگ‌آمیزی حیاتی بافت به وسیلهٔ رنگ‌هایی چون تریپان بلو و یا کلسین AM/ اتیدیوم هموداِیمر(۳۲،۳۱) است. رنگ آمیزی‌های حیاتی نیز می‌توانند تا حدود زیادی دربارهٔ اثرات انجماد و پیوند اطلاعات خوبی ارائه نمایند.

به هر حال موفقیت پیوند بستگی به عوامل متعدد دارد، از جمله: نوع روش انجمادی و ترکیبات ضدیخ مورد استفاده در محلول‌های انجمادی(۳۴،۳۳)، گونهٔ جانوری، جایگاه پیوند، هورمون درمانی، برداشت تخمدان طرف مقابل، ایجاد زخم در بستر پیوند و در نهایت استفاده از داربست‌های زیستی برای کمک به تسریع در فرآیند رگ‌زایی.

بررسی اثر پیوند بر تخمدان‌های انجمادی فقط با بررسی بافت‌شناسی کامل نمی‌شود، حتی اگر چرخهٔ هورمونی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان فعال شده باشد. بلکه اعتقاد بر این است که اثر پیوند باید تا تولد نوزاد زنده پی‌گیری شود و پس از آن است که می‌توان گفت پیوند انجام شده، نتیجهٔ مطلوب حاصل

Archive of SID

www.SID.ir

شده است. نکتهٔ قابل توجه این است که اگر چه ممکن است فولیکول در بافت پیوندی تا مرحلهٔ آنترال و نزدیک به تخمک‌گذاری پیش رود، اما نشان داده شده است که در برخی موارد کیفیت تخمک های بالغ شده موش صحرایی در بافت پیوندی برای لقاح آزمایشگاهی و تولید جنین مناسب نیستند(۲۴). از طرف دیگر حتی در صورت موفقیت پیوند و دیده شدن فولیکول های در حال رشد در بافت پیوندی، به دلیل حذف محیط خاص تخمدانی اطراف فولیکول‌های بافت میهمان، و نیز حذف و تضعیف عوامل مهاری یا فعال کنندهٔ با واسطه تخمدان، کیفیت تخمک‌ها با وجود ظاهر مناسب، چندان مطلوب نبوده و لذا موفقیت آن‌ها در لقاح و تولید جنین پایین خواهد بود(۳۵).

اثر جایگاه‌های مختلف بر نتیجه پیوند

جهت پیوند می‌توان بافت را به جایگاه اولیه خود برگرداند و به صورت ارتوتوپیک(۳۶) یا در جایگاهی غیر از جایگاه اولیه به صورت هتروتوپیک(۳۷) پیوند زد. جهت پیوند ارتوتوپیک، قشر تخمدان(۳۸)، پریتونئوم زیر ناف تخمدان(۳۹) یا بقایای تخمدان پس از درمان(۵) در نظر گرفته می شود و برای پیوند هتروتوپیک نیز می‌توان بازو(۴۰)، زیر پوست شکم(۴۰)، حفره پریتونئوم(۶)، عضله راست شکمی(۴۱)، عضله گلوتئال(۴۲)، عضله دلتوئید (۴۳)، چادرینه(۴۴)، زیر فاسیای عضله و کپسول کلیه(۴۵)، بند تخمدان و دیواره معده(۴۶) یا حفره آگزیلا (۴۷) را مثال زد. نگرانی دیگر در رابطه با پیوند، مدت زمان ایسکمی و ریپرفیوژن بافت پیوندی است و کاهش زمان ریپرفیوژن بسیار حیاتی است. در بافت پیوندی پس از ۵ روز، ریپرفیوژن و اکسیژن‌گیری مجدد آغاز و پس از ۲۱ روز تثبیت می‌گردد(۴۸). از آن‌جایی‌که میزان ایسکمی بافت با مدت زمان برقراری ارتباط عروقی مجدد بین بافت پیوندی و بافت میزبان رابطه مستقیم دارد لذا سایت پیوند نقش بسیار مهمی در افزایش و یا کاهش این مدت زمان بازی می‌نماید. وجود عروق خونی در دسترس یا تولید بستر خونی لازم با ایجاد زخم در جایگاه پیوند، می‌تواند به کاهش ایسکمی کمک نماید. اثر زخم ناشی از جراحی نیز در برقراری بهتر ارتباط بین بافت پیوندی و گیرنده ثابت شده است(۴۹). این اثر ۲ تا ۴ روز پس از پیوند با تشکیل لخته فیبرینی و ترشح عوامل رشد مختلف از جمله عامل رشد فیبرو بلاست Fibroblast Growth Factor (FGF)، عامل رشد تغییر شکل دهنده (TGF) Transforming Growth Factor (TGF) و عامل رشد سلول‌های اندوتلیالی عروقی (VEGF) Vascular Endothelial Growth Factor به حداکثر رسیده و با تهاجم سلول‌های اندوتلیالی ادامه می‌یابد(۵۰).

اگر چه پر خون بودن بافت نیز از جمله ویژگی‌های مهم و در اولویت است، اما استفاده راحت از جایگاه پیوند و دسترسی به بافت پیوندی با کم‌ترین عارضه اهمیت زیادی دارد. به طور مثال گزارش‌هایی از تولد نوزاد موش حاصل از پیوند تخمدان زیر کپسول کلیه ارائه شده است(۵۱)، اما این ناحیه به دلیل دست‌اندازی به بافت حیاتی کلیه و نیز دور از دسترس بودن، کاربرد بالینی پیدا نکرده است. از سوی دیگر تنها مورد گزارش شده از تولد نوزاد زنده در نتیجه پیوند تخمدان به زیر پوست در میمون بوده(۵۲) و در انسان، تنها پیوند زیر پوستی در ناحیه ساعد به بارداری ناموفق ختم شده است(۵۳). محل پیوند اخیر مزایایی دارد که شامل ۱- بررسی راحت رشد فولیکول‌ها ۲- در دسترس بودن بافت جهت گرفتن تخمک ۳- استفاده بافت پیوندی از دو شبکه خونی (شبکه عروق عضلات در زیر و شبکه عروق زیر پوستی در بالای بافت پیوندی) می‌باشد. به هر حال انجماد و مهم‌تر از آن پیوند، از ذخیرهٔ فولیکول‌های بافت تخمدان کاسته و بدین ترتیب دورهٔ فعالیت آن را محدود می‌سازد(۵۴،۲۵) گزارش شده است فعالیت تخمدان پیوندی در جانوران مختلف، متفاوت بوده و از یک ماه تا دو تا سه سال به طول می‌انجامد. یکی از نکات مهم در حفظ فولیکول‌های بافت پیوندی،

Archive of SID
www.SID.ir

اثرگذاری جایگاه پیوند در تسریع برقراری آناستوموزهای عروقی است. اثر تخریبی ایسکمی ناشی از کمبود اکسیژن گاه از اثر کاهش دما در فرآیند انجماد بیش‌تر و شدیدتر است. در این‌جا یک جایگاه پیوند خوب از نظر رگ زایی می‌تواند بسیار کمک کننده باشد. جایگاه زیر پوست اگرچه به لحاظ خون‌رسانی همانند زیر کپسول کلیه و یا بافت داخل عضلانی نیست، اما دسترسی به تخمک و استخراج آن و هم‌چنین بررسی مرحله به مرحلهٔ فرآیند بلوغ فولیکول به خصوص به‌وسیلهٔ سونوگرافی را امکان‌پذیر می‌نماید(۵۵). با این وجود زیر پوست پشت گردن از نظر برقراری ارتباط عروقی توانایی قابل توجهی دارد، چرا که از دو شبکهٔ خون رسانی زیر پوستی و عضلانی بهره می‌برد.

کاهش کیفیت گامت ها در بافت پیوندی

تعداد تخمک‌های گرفته شده از تخمدان پیوندی تنها به مدت فعالیت تخمدان پس از پیوند بستگی ندارد، بلکه تحریک خارجی با گنادوتروپین ها نیز بسیار مهم و مؤثر است(۵۶). تخمدان پیوندی در موش تا یک سال(۱۳، ۵۷)، در گوسفند تا دو سال(۵۸) و در انسان از یک سیکل ماهانه(۳۸) تا یک سال یا بیش‌تر می تواند فعالیت کند(۵، ۶).

باید به این نکته توجه داشت که اگر چه تخمک در بافت پیوندی بالغ می‌شود اما ممکن است بر خلاف تخمک بالغ شده در محیط آزمایشگاه، توانایی و قابلیت لازم برای لقاح آزمایشگاهی و یا لانه گزینی را نداشته باشد(۵۹،۲۶). این مسئله دلیل اصلی عدم موفقیت در تولد نوزاد و در نتیجه انتقال جنین‌های حاصله از تخمک گرفته شده بافت پیوندی است(۴۰).

نکتهٔ قابل توجه در رابطه با آسیب به فولیکول ها پس از پیوند بافت تخمدان، افزایش مرگ در فولیکول‌های اولیه است. اگرچه در تخمدان‌های غیر پیوندی نیز تعداد فولیکول‌های اولیهٔ مرده از سایر انواع فولیکول‌های مرده بیش‌تر هستند، اما این تعداد در گروه‌های پیوندی به حداقل سه برابر گروه کنترل می رسد که البته این روند در فولیکول‌های آپوپتوتیک نیز به چشم می‌خورد. آن‌چه که مشخص است آن است که در چند روز اول پیوند، بر اثر هایپوکسی و ایسکمی و به دنبال آن ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیز پدیدهٔ پراکسیداسیون چربی‌ها، مرگ سلولی افزایش می‌یابد(۶۰). در مطالعه ای به این موضوع اشاره شده است که در سلول های گرانولوزا به وسیلهٔ رنگ آمیزی (Terminal deoxynucleotidyl transfevase TUNEL dutp nick and labeling) و anti-active-caspase 3، آپوپتوز مشخص گردید اما در تخمک تنها TUNEL توانست آپوپتوز را نمایان سازد(۶۰). این امر شاید به این دلیل باشدکه روشTUNEL، آپوپتوز را در مراحل پیشرفته و پس از قطعه قطعه شدن DNA نشان می‌دهد. اگر چه بیان انواع دیگر مولکول‌های Caspase در تخمدان دیده شده است(۶۱). از موارد بسیار مهم و کنترل‌کنندهٔ آپوپتوز، هورمون Follicole-stimulating hormony می‌باشد. این هورمون برای ساخت هورمون‌های استروئیدی به وسیلهٔ تحریک آنزیم آروماتاز (P450)، تمایز سلول‌های گرانولوزا از طریق تحریک بیان گیرنده‌های LH (Luteinizing hormone) و نیز تشکیل حفرهٔ آنتروم، بسیار ضروری است. هم‌چنین FSH از طریق تنظیم ارتباطات بین سلول‌های گرانولوزا و تخمک از طریق زونا پلوسیدا، روند مرگ سلولی را کنترل می‌نماید(۶۲). هم‌چنین گنادوتروپین‌های FSH و LH با تحریک ساخت و ترشح عوامل ضد آپوپتوتیک در سلول‌های گرانولوزا، مرگ سلولی آپوپتوز را کنترل می‌نمایند(۵۹). نکتهٔ مهم دیگر این‌که استرادیول تنها یک عامل تنظیم‌کننده در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان نیست، بلکه نقش بسیار مهمی نیز در زنده ماندن سلول‌های گرانولوزا دارد. سلول‌های گرانولوزا منبع اصلی استرادیول هستند، هم‌چنین زمانی که گیرنده‌های استروژن (ERα و ERß) را روی سطح خود بیان می کنند،

Archive of SID

www.SID.ir

هدف اصلی ایـن هورمـون در مـوش، مـوش صـحرایی، گوسفند، خوک، گاو و انسان می‌شوند(۶۵-۶۳). اسـترادیول نقش‌های متعددی در سلول‌های گرانولوزا بازی می‌کنـد که از جمله آن می‌توان به پیشبرد روند بلوغ فولیکول‌ها، افزایش بیان گیرنده گنادوتروپین‌ها و مهار وقوع آپوپتوز اشاره کرد(۶۶،۶۳).

احتمال بازگشت سلول‌های سرطانی به بدن، در نتیجه پیوند

یکی از نگرانی‌هـای مهـم در رابطـه بـا پیونـد بافـت تخمدان، احتمال بازگشت سـلول‌هـای سـرطانی بـه بـدن بیمار می‌باشد. به لحاظ بالینی برگشت سلول‌های بـدخیم بستگی به نوع و مرحلهٔ سـرطان، میـزان فعالیـت و حجـم سلول‌های سرطانی دارد(۶۷). خوشبختانه اکثر سـرطان‌هـا به بافت تخمدان متاستاز نمی‌دهند به غیر از برخـی انـواع لوکمی، لیمفومای Burrkit، نوروبلاستما و انواع خاصـی از سرطان های پیشرفته پستان و کولون(۶۸). در رابطـه بـا بیماری لوکمی و بازگشت سلول‌های بدخیم آن نگرانـی خاصی وجود دارد. چرا که در مطالعه ای دیده شـده اسـت که در چهار بیمار از ۱۸ بیمار مورد بررسی با انواع مختلـف لوکمی (Chronic Myelogenous Leukemia CML و Acute Lymphoblastic Leukemia All)، تومور لوکمی پـس از پیونـد زنوگرافـت تخمـدان در بـدن مـوش‌هـا به‌وجـود آمـده اسـت(۶۹). امـا ایـن وضـعیت در بیمـاران لیمفومایی دیده نشـد(۷۰). بنـابراین در ایـن رابطـه میـزان خطر در انسان به طور قطع مشـخص نیسـت و بـه همـین لحاظ در مشاورهٔ بیماران سرطانی برای معرفـی "بانـک و روش انجماد بافت تخمدان" جهت حفظ قدرت بـاروری، به این مسئله اشاره می‌شود. بر اساس مطالعات انجام شده برای کاهش خطر بازگشت سـلول‌هـای سـرطانی مـوارد ذیل توصیه می شود:

۱- بررسی بافـت شناسـی بافـت تخمـدان بیمـار، بـه خصـوص مـواردی کـه نمونـهٔ بـافتی از نـواحی مختلـف تخمدان برداشت شده است.

۲- مشاوره با آنکولوژیست

۳- بحـث و گفتگـو بـا بخـش پـاتولوژی و بررسـی شرایط خاص تومور و سلول‌های سرطانی(۷)

در مورد بیمارانی که احتمال متاستاز بیمـاری آن‌هـا به تخمـدان زیـاد اسـت، پیونـد بافـت تخمـدان صـورت نمی‌گیرد. روش جایگزین، کشت فولیکول‌های تخمدان است که بسیار کـاربردی اسـت امـا ایـن روش هنـوز در مرحلهٔ آزمایشگاهی قرار دارد.

محدودیت مدت زمان فعالیت بافت تخمدان پیوند زده شده

به لحاظ بالینی ثابت شده است کـه مـدت برقـراری چرخهٔ هورمونی در بیمارانی که بافـت تخمـدان بـه بـدن آن ها پیوند زده شده اسـت، بـین ۹ مـاه تـا ۳ سـال متغیـر است(۴۰). Oktay و همکارانش بازگشـت چرخـهٔ ماهانـه را سـه مـاه پـس از پیونـد تخمـدان غیـر منجمـد در زیـر پوست سـاعد بیمـار ۳۷ سـاله، گـزارش کردنـد(۷۱). کـه متأسفانه در مطالعه آن‌ها، بافـت پیونـد زده شـده پـس از گذشت ۳ سال فعالیت خود را از دسـت داد. بایـد اضـافه نمود که سن بیمار و میزان بافت پیوندی نقش بسزایی در تعیین مدت فعالیـت تخمـدان پیونـدی دارد(۷). از طـرف دیگر اگر از دست رفتن فولیکول‌هـا در نتیجهٔ انجمـاد و نیز کاهش دو سومی آن‌ها را در نتیجهٔ ایسـکمی حاصـل از پیوند در نظر گرفته شود، حجم نهایی ذخیره تخمدانی بسیار کمتر از میزان اولیه آن خواهـد شـد(۷۲). بـه همـین دلیـل برخـی از بیمـاران جهـت بازگردانـدن فعالیـت هورمونی، درخواست پیونـد مجـدد قطعـات تخمـدان را دارند(۷۳). بنابراین به دلیـل محـدودیت زمـانی و فعالیـت کوتاه مدت بافـت تخمـدان پیونـد زده شـده، ایـن روش برای مواردی که لازم است فعالیت هورمونی به صـورت طولانی مدت ادامه یابد، مناسب نیست.

بحث

بـه دنبـال گـزارش تولـد نـوزاد زنـده انسـان توسـط Donnez و همکارانش در سال ۲۰۰۴، امید محققین پس

Archive of SID
www.SID.ir

از بیش از یک قرن تلاش در جهت بازگرداندن توانایی تولیدمثل بدنبال پیوند بافت تخمدان منجمد ذوب شده به بار نشست و این امر نشان داد که فرایند انجماد و پیوند بافت تخمدان می‌تواند به عنوان ابزاری مطمئن در اختیار علم پزشکی قرار گیرد. اما با وجود این موفقیت بزرگ و گزارشات پراکندهٔ دیگری که حاکی از تولد نوزاد پس از پیوند بافت تخمدان انجمادی دارد، هنوز سوالات متعددی در رابطه با انجماد بافت تخمدان و پیوند آن وجود دارد که لاینحل مانده است از جمله: آیا به‌دنبال پیوند، سلول‌های بدخیم به بدن بیمار باز خواهند گشت؟ چه جایگاهی برای قرار دادن بافت در گونهٔ مورد نظر مناسب‌تر است؟ اثر بافت‌های پذیرنده بر بافت میهمان چگونه است؟ آیا تغییرات ژنومیک و اپی‌ژنومیک در سلول‌های میهمان رخ خواهند داد؟ کدام مادهٔ ضدیخ و کدام روش انجمادی برای پیوند بافت تخمدان به گونهٔ مورد نظر مناسب‌تر است؟ تغییرات هورمون‌های جنسی و گنادوتروپین‌ها در نتیجهٔ پیوند چگونه خواهد بود؟ محورهای هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان تا چه حدی تحت تأثیر بازگشت بافت تناسلی به بدن قرار خواهند گرفت؟ خارج کردن تخمدان طرف مقابل تأثیر کمکی در بهبود نتیجهٔ پیوند خواهد داشت یا برعکس، از روند رو به رشد جلوگیری خواهد نمود؟ مرگ سلولی که فرایندی طبیعی و روزمره در تخمدان است، آیا در اثر انجماد و پیوند تخمدان تغییری می‌نماید یا خیر؟ نقش عوامل رشد موضعی مانند عوامل بلوغ فولیکول، رگ‌زایی و مرگ سلولی و اثرگذاری آن‌ها بر بافت و روند پاسخ‌گویی بدن به پذیرش بافت پیوندی چگونه خواهد بود؟ این ها سؤالات متعددی است که محققین در پژوهش‌های خود جهت یافتن پاسخ‌های قانع‌کننده برای آن‌ها، آزمون‌های زیادی را طراحی می‌کنند تا شاید روزی بتوان به روشی کارآمد و مؤثر برای تمامی گونه‌های جانوری در زمینهٔ انجماد و پیوند بافت تخمدان دست یافت.

References

1. Donnez J, Godin PA, Qu J, Nisolle M. Gonadal cryopreservation in the young patient with gynaecological malignancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2000; 12(1): 1-9.
2. Hovatta O. Cryobiology of ovarian and testicular tissue. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17(2): 331-342.
3. Gosden RG. Gonadal tissue cryopreservation and transplantation. Reprod Biomed Online 2002; 4(Suppl 1): 64-67.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56(2): 106-130.
5. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004; 364(9443): 1405-1410.
6. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med 2005; 353(3): 318-321.
7. Kondapalli LA, Dillon KE, Sammel MD, Ray A, Prewitt M, Ginsberg JP, et al. Quality of life in female cancer survivors: is it related to ovarian reserve? Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2014; 23(2): 585-592.

Archive of SID

www.SID.ir

8. Parkes AS. Preservation of living cells at low temperatures. Lectures on the Scientific Basis of Medicine 1952; 2: 250-268.
9. Deanesly R. Immature rat ovaries grafted after freezing and thawing. J Endocrinol 1954; 11(2): 197-200.
10. Petroianu A, de Souza Vasconcellos L, Alberti LR, Fonseca de Castro LP, Barbosa Leite JM. Natural pregnancy in rabbits that underwent oophorectomy and orthotopic allogeneic or autologous ovarian transplantation. Fertil Steril 2002; 77(6): 1298-1299.
11. Parrott DM. Orthotopic ovarian grafts in the golden hamster. The Journal of Endocrinology 1959; 19: 126-138.
12. Salle B, Demirci B, Franck M, Rudigoz RC, Guerin JF, Lornage J. Normal pregnancies and live births after autograft of frozen-thawed hemi-ovaries into ewes. Fertil Steril 2002; 77(2): 403-408.
13. Shaw JM, Cox SL, Trounson AO, Jenkin G. Evaluation of the long-term function of cryopreserved ovarian grafts in the mouse, implications for human applications. Mol Cell Endocrinol 2000; 161(1-2): 103-110.
14. Bedaiwy MA, Falcone T. Harvesting and autotransplantation of vascularized ovarian grafts: approaches and techniques. Reprod Biomed Online 2007; 14(3): 360-371.
15. Grazul-Bilska AT, Banerjee J, Yazici I, Borowczyk E, Bilski JJ, Sharma RK, et al. Morphology and function of cryopreserved whole ovine ovaries after heterotopic autotransplantation. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E 2008; 6: 16.
16. Hovatta O, Silye R, Krausz T, Abir R, Margara R, Trew G, et al. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. Hum Reprod 1996; 11(6): 1268-1272.
17. Dierschke DJ, Williams EI. Intravaginal relocation of an ovary in the ewe: surgical technique and initial observations. Biology of Reproduction 1970; 2(1): 71-77.
18. Bosma GC, Custer RP, Bosma MJ. A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. Nature 1983; 301(5900): 527-530.
19. Gosden RG, Boulton MI, Grant K, Webb R. Follicular development from ovarian xenografts in SCID mice. J Reprod Fertil 1994; 101(3): 619-623.
20. Oktay K, Newton H, Gosden RG. Transplantation of cryopreserved human ovarian tissue results in follicle growth initiation in SCID mice. Fertil Steril 2000; 73(3): 599-603.
21. Abir R, Orvieto R, Raanani H, Feldberg D, Nitke S, Fisch B. Parameters affecting successful transplantation of frozen-thawed human fetal ovaries into immunodeficient mice. Fertil Steril 2003; 80(2): 421-428.
22. Kim SS. Ovarian tissue banking for cancer patients. To do or not to do? Hum Reprod 2003; 18(9): 1759-1761.
23. Maltaris T, Koelbl H, Fischl F, Seufert R, Schmidt M, Kohl J, et al. Xenotransplantation of human ovarian tissue pieces in gonadotropin-stimulated SCID mice: the effect of ovariectomy. Anticancer Res 2006; 26(6B): 4171-4176.
24. Nottola SA, Camboni A, Van Langendonckt A, Demylle D, Macchiarelli G, Dolmans MM, et al. Cryopreservation and xenotransplantation of human ovarian tissue: an ultrastructural study. Fertil Steril 2008; 90(1): 23-32.
25. Aubard Y. Indications for the cryopreservation of ovarian tissue. Study Group for the Cryopreservation of Ovarian

Archive of SID
www.SID.ir

Tissue. Contracept Fertil Sex 1998; 26(7-8): 580-583.

26. Almodin CG, Minguetti-Camara VC, Meister H, Ceschin AP, Kriger E, Ferreira JO. Recovery of natural fertility after grafting of cryopreserved germinative tissue in ewes subjected to radiotherapy. Fertil Steril 2004; 81(1): 160-164.
27. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at-196 degrees C. Hum Reprod 1994; 9(4): 597-603.
28. Valojerdi MR, Salehnia M. Developmental potential and ultrastructural injuries of metaphase II (MII) mouse oocytes after slow freezing or vitrification. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2005; 22(3): 119-127.
29. Salehnia M, Abbasian Moghadam E, Rezazadeh Velojerdi M. Ultrastructure of follicles after vitrification of mouse ovarian tissue. Fertil Steril 2002; 78(3): 644-645.
30. Kim GA, Kim HY, Kim JW, Lee G, Lee E, Lim JM. Ultrastructural deformity of ovarian follicles induced by different cryopreservation protocols. Fertil Steril. 2010; 94(4): 1548-1450, 50 e1.
31. Sanfilippo S, Canis M, Ouchchane L, Botchorishvili R, Artonne C, Janny L, et al. Viability assessment of fresh and frozen/ thawed isolated human follicles: reliability of two methods (Trypan blue and Calcein AM/ethidium homodimer-1). J Assist Reprod Genet 2011; 28(12): 1151-1156.
32. Ebrahimi B, Valojerdi MR, Eftekhari-Yazdi P, Baharvand H. Ultrastructural changes of sheep cumulus-oocyte complexes following different methods of vitrification. Zygote 2012; 20(2): 103-115.
33. Fathi R, Valojerdi MR, Eimani H, Hasani F, Yazdi PE, Ajdari Z, et al. Sheep ovarian tissue vitrification by two different dehydration protocols and needle immersing methods. Cryo Letters 2011; 32(1): 51-56.
34. Fathi R, Valojerdi MR, Salehnia M. Effects of different cryoprotectant combinations on primordial follicle survivability and apoptosis incidence after vitrification of whole rat ovary. Cryo Letters 2013; 34(3): 228-238.
35. Shikanov A, Zhang Z, Xu M, Smith RM, Rajan A, Woodruff TK, et al. Fibrin encapsulation and vascular endothelial growth factor delivery promotes ovarian graft survival in mice. Tissue Eng Part A 2011; 17(23-24): 3095-3104.
36. Kim SS. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. Fertil Steril 2006; 85(1): 1-11.
37. Kiran G, Kiran H, Coban YK, Guven AM, Yuksel M. Fresh autologous transplantation of ovarian cortical strips to the anterior abdominal wall at the pfannenstiel incision site. Fertil Steril 2004; 82(4): 954-956.
38. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. Lancet 2001; 357(9263): 1172-1175.
39. Tryde Schmidt KL, Yding Andersen C, Starup J, Loft A, Byskov AG, Nyboe Andersen A. Orthotopic autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue to a woman cured of cancer - follicular growth, steroid production and oocyte retrieval. Reprod Biomed Online 2004; 8(4): 448-453.

Archive of SID

www.SID.ir

40. Oktay K, Tilly J. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. Lancet 2004; 364(9451): 2091-2092;
41. Posada MN, Kolp L, Garcia JE. Fertility options for female cancer patients: facts and fiction. Fertil Steril 2001; 75(4): 647-653.
42. Soleimani R, Heytens E, Van den Broecke R, Rottiers I, Dhont M, Cuvelier CA, et al. Xenotransplantation of cryopreserved human ovarian tissue into murine back muscle. Hum Reprod 2010; 25(6): 1458-1470.
43. Terazono T, Kaedei Y, Tanihara F, Namula Z, Viet V, Takagi M, et al. Follicle formation in the canine ovary after autografting to a peripheral site. Reprod Domest Anim 2012; 47(2): e16-21.
44. Diaz-Garcia C, Milenkovic M, Groth K, Dahm-Kahler P, Olausson M, Brannstrom M. Ovarian cortex transplantation in the baboon: comparison of four different intra-abdominal transplantation sites. Hum Reprod 2011; 26(12): 3303-3311.
45. Aerts JM, Martinez-Madrid B, Leroy JL, Van Aelst S, Bols PE. Xenotransplantation by injection of a suspension of isolated preantral ovarian follicles and stroma cells under the kidney capsule of nude mice. Fertil Steril 2010; 94(2): 708-714.
46. Abedi GR, Sotoudeh A, Bazzazan A, Ganjai A. Experimental ovarian transplantation on stomach for bone repair in ovariohysterectomized rabbits. Acta Cir Bras 2013; 28(6): 412-418.
47. Laufer MR, Upton J, Schuster SR, Grier H, Emans SJ, Diller L. Ovarian tissue autologous transplantation to the upper extremity for girls receiving abdominal/ pelvic radiation: 20-year follow-up of reproductive endocrine function. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010; 23(2): 107-110.
48. Van Eyck AS, Jordan BF, Gallez B, Heilier JF, Van Langendonckt A, Donnez J. Electron paramagnetic resonance as a tool to evaluate human ovarian tissue reoxygenation after xenografting. Fertil Steril 2009; 92(1): 374-381.
49. Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 2003; 79(6): 1317-1322.
50. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. Microsc Res Tech 2003; 60(1): 107-114.
51. Waterhouse T, Cox SL, Snow M, Jenkin G, Shaw J. Offspring produced from heterotopic ovarian allografts in male and female recipient mice. Reproduction 2004; 127(6): 689-694.
52. Lee DM, Yeoman RR, Battaglia DE, Stouffer RL, Zelinski-Wooten MB, Fanton JW, et al. Live birth after ovarian tissue transplant. Nature 2004; 428(6979): 137-138.
53. Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, Rucinski J. A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. Fertil Steril 2003; 80(1): 193-198.
54. Newton H, Aubard Y, Rutherford A, Sharma V, Gosden R. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. Hum Reprod 1996; 11(7): 1487-1491.
55. Liu J, Van der Elst J, Van den Broecke R, Dhont M. Early massive follicle loss and apoptosis in heterotopically grafted newborn mouse ovaries. Hum Reprod 2002; 17(3): 605-611.
56. Yang HY, Cox SL, Jenkin G, Findlay J, Trounson A, Shaw J. Graft site and gonadotrophin stimulation influences the

Archive of SID
www.SID.ir

number and quality of oocytes from murine ovarian tissue grafts. Reproduction 2006; 131(5): 851-859.

57. Candy CJ, Wood MJ, Whittingham DG. Restoration of a normal reproductive lifespan after grafting of cryopreserved mouse ovaries. Hum Reprod 2000; 15(6): 1300-1304.
58. Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C. Endocrinology 1999; 140(1): 462-471.
59. Wang X, Chen H, Yin H, Kim SS, Lin Tan S, Gosden RG. Fertility after intact ovary transplantation. Nature 2002; 415(6870): 385.
60. Barros FS, de Oliveira RM, Alves FM, Sampaio M, Geber S. Successful ovarian autotransplant with no vascular reanastomosis in rats. Transplantation 2008; 86(11): 1628-1630.
61. Yacobi K, Wojtowicz A, Tsafriri A, Gross A. Gonadotropins enhance caspase-3 and -7 activity and apoptosis in the theca-interstitial cells of rat preovulatory follicles in culture. Endocrinology 2004; 145(4): 1943-1951.
62. Albertini DF, Combelles CM, Benecchi E, Carabatsos MJ. Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development. Reproduction 2001; 121(5): 647-653.
63. Rosenfeld CS, Wagner JS, Roberts RM, Lubahn DB. Intraovarian actions of oestrogen. Reproduction 2001; 122(2): 215-226.
64. Berisha B, Pfaffl MW, Schams D. Expression of estrogen and progesterone receptors in the bovine ovary during estrous cycle and pregnancy. Endocrine 2002; 17(3): 207-214.
65. Juengel JL, Heath DA, Quirke LD, McNatty KP. Oestrogen receptor alpha and beta, androgen receptor and progesterone receptor mRNA and protein localisation within the developing ovary and in small growing follicles of sheep. Reproduction 2006; 131(1): 81-92.
66. Robker RL, Richards JS. Hormone-induced proliferation and differentiation of granulosa cells: a coordinated balance of the cell cycle regulators cyclin D2 and p27Kip1. Mol Endocrinol 1998; 12(7): 924-940.
67. Donnez J, Dolmans MM, Martinez-Madrid B, Demylle D, Van Langendonckt A. The role of cryopreservation for women prior to treatment of malignancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17(4): 333-338.
68. Yada-Hashimoto N, Yamamoto T, Kamiura S, Seino H, Ohira H, Sawai K, et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. Gynecol Oncol 2003; 89(2): 314-317.
69. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonckt A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. Blood 2010; 116(16): 2908-2914.
70. Kim SS, Radford J, Harris M, Varley J, Rutherford AJ, Lieberman B, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. Hum Reprod 2001; 16(10): 2056-2060.
71. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. JAMA 2001; 286(12): 1490-1493.
72. Sonmezer M, Oktay K. Assisted reproduction and fertility preservation techniques in cancer

Archive of SID

www.SID.ir

patients. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2008; 15(6): 514-522.

73. Kim SS, Lee WS, Chung MK, Lee HC, Lee HH, Hill D. Long-term ovarian function and fertility after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients. Fertil Steril 2009; 91(6): 2349-2354.

Archive of SID

www.SID.ir

REVIEW ARTICLE

Ovarian Tissue Transplantation: Advantages, Disadvantages and Upcoming Challenges (A Review Article)

Rouhollah Fathi[1,2],
Mojtaba Rezazadeh Valojerdi[1,2],
Mojdeh Salehnia[2],
Bita Ebrahimi[1],
Reza Salman Yazdi[3]

[1] Department of Embryology, Reproductive Biomedicine Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran
[2] Department of Anatomy, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[3] Department of Andrology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

(Received October 23, 2013 ; Accepted May 11, 2014)

Abstract

In recent years using some methods such as chemotherapy, radiotherapy and bone marrow transplantation has increased the rate of success in cancer treatment, however, cancer is taking more victims every day throughout the world. According to the Natinal Cancer Institute of Iran, about 62040 cases were diagnosed with cancer in Iran during 2007of whom 44.19% were female. Usually, invasive therapeutic methods lead to gonadal damage and infertility. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation is suggested as the only way for saving the sex cells and fertility amongst prepubertal girls and women involved in chemotherapy, radiotherapy, genetic disorders or other specific diseases. The main goal of ovarian cryopreservation is to reinstate the tissue in order to restore fertility and hormonal cycle. Ovarian tissue transplants dates back to early twentieth century, but it took more than 100 years to have successful human birth following ovarian tissue cryopreservation and transplantation. Nevertheless, many questions still exist which need to be dealt with.

Keywords: Cryopreservation, transplantation, ovarian tissue, fertility, infertility

J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(113): 253-265 (Persian).

Archive of SID

www.SID.ir