Archive of SID

Avicenna Journal of Clinical Medicine No 97, Volume 27, Issue 3, Autumn 2020, Pages: 133-139

Original Article

doi: 10.29252/ajcm.27.3.133

Comparison of the Activated Peripheral Blood Mononuclear Cells with Human Placental Gonadotropin Method with Platelet-Rich Plasma on Pregnancy Success Rate after Embryo Transfer

Mahnaz Yanangi[1], Tayebe Artimani[2], Narges Sajedi[3,*], Jalal Poorolajal[4], Faranak Pour Monsef[5]

[1] *Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Endometrium and Endometriosis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
[2] *Associate Professor of Reproductive Biology, Endometrium and Endometriosis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
[3] *Resident Candidate in Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
[4] *Professor, Department of Epidemiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*
[5] *BSc in Midwifery, Fatemieh Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran*

**** Corresponding Author:*** *Narges Sajedi, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: nargessajedi98@gmail.com*

Received: 28.08.2020
Accepted: 09.11.2020

How to Cite this Article:
Yanangi M, Artimani T, Sajedi N, Poorolajal J, Pour Monsef F. Comparison of the Activated Peripheral Blood Mononuclear Cells with Human Placental Gonadotropin Method with Platelet-Rich Plasma on Pregnancy Success Rate after Embryo Transfer. *Avicenna J Clin Med*. 2020; 27(3): 133-139. DOI: 10.29252/ajcm.27.3.133

Abstract

Background and Objective: According to the results of some studies, peripheral blood mononuclear cells activated with human placental gonadotropin increase the success rate of pregnancy in infertile women. This study aimed to compare the effect of two treatment methods of peripheral blood mononuclear cells activated with human placental gonadotropin and platelet-rich plasma on the success rate of pregnancy after embryo transfer.

Materials and Methods: This randomized clinical trial was conducted on 40 females with repeated implantation failure who were candidates for in vitro fertilization (IVF) and referred to Fatemieh Hospital, Hamadan, Iran, in 2019. Subsequently, they were randomly assigned to two groups of A and B. Peripheral blood mononuclear cells activated with human placental gonadotropin were utilized in group A, and group B received platelet-rich plasma autologous blood before transfusion. The incidence of chemical and clinical pregnancies was measured in both groups. Moreover, the data were analyzed in Stata software (version 14), and a p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean ages and duration of the infertility of the females were 32.5 and 34.4 years (P=0.203), as well as 9.1 and 8.5 years (P=0.747) in groups A and B, respectively. Moreover, the mean numbers of the obtained ovum, embryos formed, and transferred embryos were 15.4±11.5 and 12.9±8.9 (P=0.439), 7.1±6.2 and 5.8±3.8 (P=0.427), as well as 2.3±0.7 and 2.3±0.6 (P=1.00) in groups A and B, respectively. Furthermore, the rates of chemical pregnancies were 15% and 25% (P=0.619), and clinical pregnancies were 15% and 20% (P=0.581) in groups A and B, respectively.

Conclusion: The administration of human placental gonadotropin-activated peripheral blood cells showed similar results on pregnancy outcome with platelet-rich plasma after an embryo transfer in females who were candidates for IVF with repeated implantation failure.

Keywords: Implantation Failure, Peripheral Blood Mononuclear Cells, Platelet-rich Plasma

Copyright © 2020 Avicenna Journal of Clinical Medicine

www.SID.ir

Archive of SID

مجله پزشکی بالینی ابن سینا دوره ۲۷، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۹، صفحات ۱۳۳ تا ۱۳۹

مقاله پژوهشی

doi: 10.29252/ajcm.27.3.133

مقایسه دو روش درمانی تجویز سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی فعال‌شده با گنادوتروپین جفت انسانی و پلاسمای غنی از پلاکت بر میزان موفقیت حاملگی پس از انتقال جنین

مهناز یاونگی[۱]، طیبه آرتیمانی[۲]، نرگس ساجدی[۳،*]، جلال پورالعجل[۴]، فرانک پورمنصف[۵]

[۱] دانشیار زنان و مامایی، مرکز تحقیقات آندومتر و آندومتریوز، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

[۲] دانشیار بیولوژی تولیدمثل، مرکز تحقیقات آندومتر و آندومتریوز، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

[۳] دستیار زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

[۴] استاد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

[۵] کارشناس مامایی، بیمارستان فاطمیه، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* **نویسنده مسئول:** نرگس ساجدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: nargessajedi98@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۶/۰۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۸/۱۹

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

چکیده

سابقه و هدف: بر اساس نتایج برخی مطالعات، سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی فعال‌شده با گنادوتروپین جفت انسانی باعث افزایش موفقیت حاملگی در زنان نابارور می‌شود. در این مطالعه تأثیر دو روش درمانی تجویز سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی فعال‌شده با گنادوتروپین جفت انسانی و پلاسمای غنی از پلاکت بر میزان موفقیت حاملگی پس از انتقال جنین مقایسه شدند.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی ۴۰ زن کاندید لقاح خارج رحمی (IVF) با شکست مکرر لانه‌گزینی مراجعه‌کننده به بیمارستان فاطمیه همدان در سال ۱۳۹۸ انتخاب و به‌طور تصادفی به دو گروه A و B تقسیم شدند. در گروه A از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی فعال‌شده با گنادوتروپین جفت انسانی و در گروه B قبل از انتقال از خون اتولوگ پلاسمای غنی از پلاکت استفاده شد. فراوانی بروز حاملگی شیمیایی و بالینی در هر دو گروه اندازه‌گیری و با نرم‌افزار STATA نگارش ۱۴ در سطح اطمینان ۹۵ درصد تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌ها: در گروه A و B به ترتیب میانگین سن زنان ۳۲/۵ و ۳۴/۴ سال (P=۰/۲۰۳) و میانگین مدت نازایی ۹/۱ و ۸/۵ سال بود (P=۰/۷۴۷). متوسط تعداد تخمک گرفته‌شده ۱۱/۵ ± ۱۵/۴ و ۸/۹± ۱۲/۹ عدد (P=۰/۴۳۹)، متوسط تعداد جنین تشکیل‌شده ۶/۲ ± ۷/۱ و ۳/۸± ۵/۸ (P=۰/۴۲۷) و جنین منتقل‌شده ۰/۷ ± ۲/۳ و ۰/۶ ± ۲/۳ بود (P=۱/۰۰). میزان حاملگی شیمیایی در گروه A و B به ترتیب ۱۵ و ۲۵ درصد (P=۰/۶۱۹) و حاملگی بالینی ۱۵ و ۲۰ درصد (P=۰/۵۸۱) بود.

نتیجه‌گیری: در زنان کاندید لقاح خارج رحمی با شکست مکرر لانه‌گزینی، تجویز سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی فعال‌شده با گنادوتروپین جفت انسانی و پلاسمای غنی از پلاکت پس از انتقال جنین روی پیامد بارداری نتایج مشابهی داشتند.

واژگان کلیدی: پلاسمای غنی از پلاکت، سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی، شکست لانه‌گزینی

مقدمه

ناباروری به عدم باروری پس از یک سال رابطه جنسی بدون استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری گفته می‌شود [۱، ۲]. بر اساس تعاریف بالینی، اپیدمیولوژیک و دموگرافیک سازمان جهانی بهداشت، شیوع ناباوری اولیه در ایران ۲۰/۲، ۱۲/۸ و ۹/۲ درصد و ناباروری ثانویه ۴/۹ درصد گزارش شده است [۳]. علت اصلی ناباروری شامل عوامل مردانه ازجمله غلظت کم اسپرم، تحرک کم و مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم [۴]، و عوامل زنانه شامل کاهش ذخیره تخمدانی، اختلالات تخمک‌گذاری، آسیب

www.SID.ir

Archive of SID

لوله‌ای، انسداد یا چسبندگی اطراف لوله، عامل رحمی، بیماری‌های سیستمیک از قبیل بیماری‌های اتوایمن تیروئید، سلیاک، عوامل سرویکال، عوامل ایمنولوژیک و عوامل توجیه‌نشده است [۵، ۶].

فناوری‌های کمک‌باروری (ART: Assisted Reproductive Technology) شامل تمام روش‌هایی هستند که در آن‌ها از دستکاری مستقیم تخمک‌ها در خارج از بدن استفاده می‌شود. اولین شکل فناوری‌های کمک‌باروری که هنوز رایج‌ترین آن محسوب می‌شود، لقاح خارج رحمی (IVF: In Vitro Fertilization) است [۷]. در ایالات‌متحده در حال حاضر ۱ تا ۲ درصد از نوزادان به کمک روش‌های کمک‌باروری به دنیا می‌آیند [۷، ۸]. لقاح خارج رحمی در نخستین دهه‌های انجام،با استفاده از تحریک بیش‌ازحد تخمدان امکان رشد و انتقال جنین‌های متعدد را فراهم آورد.

در بسیاری از زوج‌ها با وجود چندین بار انتقال جنین با کیفیت مناسب، باروری حاصل نمی‌شود که به‌عنوان شکست مکرر در لانه‌گزینی (RIF: Recurrent Implantation Failure) تعریف می‌شود. تقریباً ۵۰ تا ۷۵ درصد از شکست‌ها در حاملگی به دلیل عدم لانه‌گزینی مناسب است [۹]. لانه‌گزینی جنین کاملاً به محیط رحم وابسته است و تغییرات سلولی و مولکولی القاشده توسط سیگنال‌های پاراکرین تحت کنترل هورمون‌های استروئیدی تخمدان، سلول‌ها و سیتوکین‌های سیستم ایمنی، نقش تعیین‌کننده‌ای در این فرایند دارند. میزان لانه‌گزینی و بارداری متعاقب آن در روش‌های لقاح آزمایشگاهی نسبت به جمعیت بارور سالم کمتر است [۱۰]. عدم لانه‌گزینی مکرر با عوامل رویان، اندومتر و هر دوی آن‌ها مرتبط است. مطالعاتی که اخیراً انجام شده است نشان می‌دهند ایمنی موضعی در لانه‌گزینی نقش دارند. افزایش اینترلوکین ۱۰ و ۴ و کاهش اینترفرون گاما و آلفا در زنان باردار در مقایسه با زنان غیرباردار مشاهده شده است [۱۱].

سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells) که شامل لنفوسیت، منوسیت و لنفوسیت T در پستانداران است، با تولید سایتوکین‌ها باعث افزایش قدرت پذیرندگی اندومتر می‌شود [۱۲]. PBMC فعال‌شده با HCG می‌تواند با تحریک و فعال‌کردن برخی فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین یک، TNF-a, باعث افزایش لانه‌گزینی در زنان نابارور شود [۱۳-۱۵]. در مطالعه Okitsu و همکاران در ژاپن در سال ۲۰۱۱ که روی ۲۵۳ زن نابارور با سه بار یا بیشتر شکست لانه‌گزینی انجام دادند، میزان باروری بالینی در زنان دریافت‌کننده PBMC در مقایسه با گروه کنترل ۴۲/۱ درصد در مقابل ۲۵ درصد و میزان لانه‌گزینی ۱۶/۷ درصد در مقابل ۹/۴ درصد گزارش شد. بین دو گروه از نظر میزان حاملگی بالینی و باروری تفاوت معنی‌دار مشاهده شد [۱۲].

مطالعات متعددی در حیطه‌های مختلف پزشکی نشان می‌دهد PRP باعث آنژیوژنز جدید می‌شود [۱۶، ۱۷]. غلظت فاکتورهای رشد در پلاسمای غنی از پلاکت (PRP: Platlete-Rich Plasma) حدود ۳ تا ۵ برابر پلاسماست. PRP محیط رحم را از فاکتورهای لازم برای رشد جنین غنی می‌سازدبسیاری از این فاکتورها در ارتباط سریع مادر و جنین در زمان دسیدوایی‌شدن آندومتر، لانه‌گزینی، تشکیل جفت، امبریوژنز و رشد جنین مؤثر هستند [۱۸، ۱۹]. در کارآزمایی بالینی‌نظری‌و همکاران در ایران در سال ۲۰۱۹ در زمینه اثربخشی PRP در افزایش موفقیت باروری در زنان دارای شکست مکرر لانه‌گزینی، ۱۳۸ زن در دو گروه درمان با PRP و درمان روتین مقایسه شدند در زنان گروه PRP و کنترل به ترتیب میزان حاملگی شیمیایی ۵۳/۰۶ و ۲۷/۰۸ درصد و حاملگی بالینی ۴۴/۸۹ و ۱۶/۶۶ درصد بود [۲۰].

با توجه به محدودیت مطالعات انجام‌شده خصوصاً در مقایسه دو روش PBMC و PRP و زنانی که سابقه شکست لانه‌گزینی متعدد داشتند، این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر دو روش درملی تجویز PBMC فعال‌شده با HCG و PRP بر میزان موفقیت حاملگی پس از انتقال جنین انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور، ۴۰ زن مراجعه‌کننده به بیمارستان فاطمیه همدان در سال ۱۳۹۸ به روش نمونه‌گیری در دسترس و متوالی و با تشخیص نازایی انتخاب شدند که کاندید لقاح خارج رحمی بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن سن کمتر از ۴۰ سال، داشتن حداقل دو جنین با کیفیت خوب (A یا B) برای انتقال، داشتن حفره‌رحمی سالم و سابقه سه بار یا بیشتر شکست در IVF- ET بود. پس از گرفتن رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه از شرکت‌کنندگان، بااستفاده از روش بلوک تصادفی چهارتایی افراد در یکی از گروه‌های A یا B قرار داده شدند. زنان با تخمک اهدایی، جنین حاصل اسپرم اهدایی، ابتلا به بیماری‌های سیستماتیک مثل دیابت، کاندید فرایند انتقال با FSH پایه بالا، سابقه انتقال difficult در پروسه قبلی، کیفیت کم جنین پس از ذوب‌شدن و هرگونه کنتراندیکاسیون بارداری از معیارهای خروج از مطالعه بودند.

در گروه A، دو روز قبل از انتقال، جنین‌های فریزشده از حالت فریز خارج شدند. مقدار ۱۰ تا ۱۲ میلی‌لیتر خون تازه از سیاهرگ محیطی بیماران گرفته و PBMCها ($10*10^7$ cells) با محلول فایکول جدا شد. بعد از سانتریفیوژ، PBMCها از لایه اینترفاز جدا و چهار بار شست‌وشو داده شدند. سپس در محلول RPMI1640 با حضور ۱۰ IU/ML از Hcg به مدت ۲۴ ساعت در ظروف مخصوص در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد حاوی ۵ درصد CO_2 و میزان رطوبت زیاد کشت داده شد [۲۱]. یک روز قبل از انتقال جنین، PBMCهای کشت داده‌شده ($10*10^7$ cells) با استفاده از کاتتر انتقال جنین به‌آرامی به

www.SID.ir

Archive of SID

داخل حفره رحم تزریق شد. جنین‌های تشکیل‌شده در روز بعد در وضعیت کلیواژ یا بلاستوسیت (۳ تا ۵) تحت گاید سونوگرافی به داخل حفره رحم انتقال داده شدند [۲۲].

در گروه B، دو روز قبل از انتقال از خون اتولوگ بیماران توسط سازمان انتقال خون PRP تهیه شد. سپس در روز قبل از انتقال با کاتتر به داخل آندومتر تزریق شد. برای تهیه PRP از خون محیطی بیماران ۱۰ سی‌سی گرفته و با سیترات سدیم مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۱۲۰۰ سانتریفوژ شد. بلافاصله قبل از تزریق به منظور دگرانولاسیون پلاکت‌ها، با ۰/۵ سی‌سی از محلول کلرید کلسیم مخلوط شد [۲۳].

پیامد حاصل از مطالعه به دو صورت اولیه و ثانویه در نظر گرفته شد؛ پیامد اولیه به‌صورت میزان حاملگی بالینی (Clinical Pregnancy) بود که به وجود ساک حاملگی در رحم اشاره داشت که با سونوگرافی ترانس واژینال در هفته ۴ بعد از انتقال (حاملگی بالینی) تعیین شد. پیامد ثانویه حاملگی شیمیایی که شامل مثبت‌شدن تست حاملگی بود که با تیتر βhcg بیشتر از ۲۰ واحد در روز ۱۴ بعد از انتقال بود. همچنین سقط زودرس به معنی ازدست‌رفتن محصول حاملگی (جنین یا رویان) قبل از هفته ۲۰ بارداری تعیین شد.

در این مطالعه بیماران از نوع مداخله اطلاعی نداشتند (یک سوکور). پروسه تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI: Intracytoplasmic Sperm Injection) هر دو گروه تا مرحله انتقال جنین یکسان بود. به‌منظور جلوگیری از فاکتورهای مداخله‌گر، تمام انتقال‌ها را یک نفر انجام داد. سپس بیماران در روز ۱۴ بعد از انتقال برای بررسی سطح سرمی βhcg و در روز ۲۸ بعد از انتقال برای بررسی ساک حاملگی سونوگرافی شدند.

حجم نمونه بر اساس داده‌های مطالعات قبلی [۱۶] میزان حاملگی بالینی در گروه دریافت‌کننده PBMC فعال‌شده با HCG برابر با ۳۹ درصد و در گروه کنترل ۱۴ درصد با استفاده از نرم‌افزار آماری STATA نسخه ۱۴ در هر گروه برابر ۲۰ نفر انتخاب شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نگارش ۱۶ تجزیه‌وتحلیل شدند. به منظور مقایسه نوع‌زایی و سابقه سقط در دو گروه از آزمون مجذور کای، علت نازایی از آزمون مونته کارلو، میانگین تعداد جنین منتقل‌شده و میانگین تعداد تخمک منتقل‌شده از آزمون من‌ویتنی و تعداد اسپرم و حرکت اسپرم از آزمون t استیودنت استفاده شد. تمام تحلیل‌ها در سطح معناداری ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

در گروه A و B به ترتیب میانگین و انحراف‌معیار سن زنان ۳۲/۵±۴/۵ و ۳۴/۴±۴/۹ سال (P=۰/۲۰۳) و مدت نازایی ۴/۴ ± ۹/۱ و ۶/۶±۸/۵ سال بود (P=۰/۷۴۷). دو گروه از نظر میانگین سن و مدت نازایی همسان بودند و بین آن‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین دو گروه از نظر فراوانی نوع

جدول ۱: توزیع فراوانی اطلاعات پایه زنان مطالعه‌شده

	گروه PBMCn تعداد (درصد)	گروه PRPn تعداد (درصد)	P
نوع نازایی			
اولیه	۱۱ (۵۵/۰)	۱۲ (۶۰/۰)	۰/۷۴۹
ثانویه	۹ (۴۵/۰)	۸ (۴۰/۰)	
علت نازایی			
علل مردانه	۶ (۳۰/۰)	۷ (۳۵/۰)	۰/۷۲۴
غیرقابل‌توجیه	۲ (۱۰/۰)	۴ (۲۰/۰)	
عوامل زنانه	۷ (۳۵/۰)	۶ (۳۰/۰)	
عوامل زنانه و مردانه	۵ (۲۵/۰)	۳ (۱۵/۰)	
سابقه سقط			
بلی	۳ (۱۵/۰)	۴ (۲۰/۰)	۰/۶۷۷
خیر	۱۷(۸۵/۰)	۱۶(۸۰/۰)	

نازایی، علت نازایی و سابقه سقط همسان بودند (جدول ۱).

در گروه A و B به ترتیب میانگین تعداد تخمک گرفته‌شده ۱۱/۵ ± ۱۵/۴ و ۸/۹± ۱۲/۹ (P=۰/۴۳۹)، جنین تشکیل‌شده ۶/۲ ± ۷/۱ و ۳/۸± ۵/۸ (P=۰/۴۲۷) و جنین منتقل‌شده ۰/۷ ± ۲/۳ و ۰/۶ ± ۲/۳ بود (P=۱/۰۰). از نظر تعداد، میزان حرکت و مورفولوژی مایع منی اسپرماتوزوآ آماده‌شده برای تزریق داخل رحمی هر دو گروه قابل مقایسه بود (جدول ۲) و تمام جنین‌های منتقل‌شده با یک نوع کاتتر منتقل شدند.

میزان حاملگی شیمیایی در گروه A و B به ترتیب ۱۵ و ۲۵ درصد (P=۰/۶۱۹) و حاملگی بالینی ۱۵ و ۲۰ درصد (P=۰/۵۸۱) بود (شکل ۱).

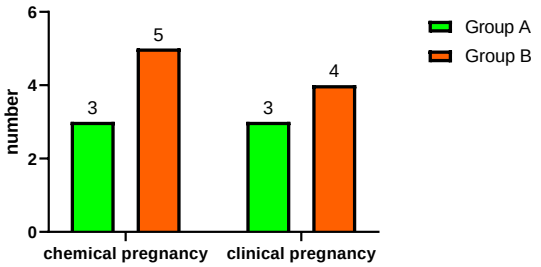
هیچ موردی از سقط و بارداری دوقلو در گروه A مشاهده نشد، اما در گروه B یک مورد سقط و یک مورد حاملگی دوقلو مشاهده شد.

جدول ۲: مقایسه پارامترهای مایع منی تزریق‌شده برای لقاح رحمی

	گروه PBMC میانگین ± انحراف‌معیار	گروه PRP میانگین ± انحراف‌معیار	P
تعداد تخمک	۱۵/۴ ± ۱۱/۵	۱۲/۹ ±۸/۹	۰/۴۳۹
تعداد جنین	۷/۱ ± ۶/۲	۵/۸ ±۳/۸	۰/۴۲۷
تعداد جنین منتقل‌شده	۲/۳ ± ۰/۷	۲/۳ ± ۰/۶	۱/۰۰
تعداد اسپرم (۱۰^۶) mL	۳۷/۵ ± ۴/۰	۳۷/۵ ± ۳/۷	۰/۹۸۱
مورفولوژی (درصد)	۶۱/۴ ± ۵/۶	۶۲/۹ ± ۶/۸	۰/۱۷۹
حرکت اسپرم (درصد)	۶۵/۶ ± ۲۱/۳	۷۰/۴ ± ۱۰/۸	۰/۱۱۲

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱: مقایسه فراوانی حاملگی بالینی و شیمیایی در دو گروه مطالعه‌شده

بحث

در کارآزمایی بالینی حاضر که با هدف مقایسه تأثیر دو روش تجویز PBMC فعال‌شده با hCG و PRP بر میزان موفقیت حاملگی در بیماران کاندید لقاح خارج رحمی با شکست مکرر لانه‌گزینی انجام شد، اگرچه بین دو روش از نظر موفقیت حاملگی تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد، میزان حاملگی شیمیایی و بالینی در گروه دریافت‌کننده PBMC فعال‌شده با hCG تا حدودی بیشتر از گروه PBMC فعال‌شده با PRP بود. همچنین میزان سقط و چندقلویی در این گروه کمتر از گروه PBMC فعال‌شده با hCG بود که از نظر بالینی اهمیت دارد.

در کارآزمایی بالینی Yu و همکاران در چین که با هدف تعیین تأثیر تزریق داخل رحمی hCG فعال‌شده با BBMC اتولوگ انسانی بر حاملگی بالینی، میزان لانه‌گزینی و موالید زنده انجام دادند، ۱۹۸ زن (۹۳ نفر در گروه مداخله و ۱۰۵ نفر در گروه کنترل)، دارای حاملگی ناموفق با سه بار یا بیشتر انتقال جنین بررسی شدند. نتایج مطالعه آنان نشان داد تجویز PBMC فعال‌شده با hCG در بیماران کاندید لقاح خارج رحمی به‌طور معنی‌داری میزان لانه‌گزینی (۲۲ در مقابل ۴/۸۸ درصد)، حاملگی بالینی (۳۹/۵۸ در مقابل ۱۴/۲۹ درصد) و موالید زنده (۳۳/۳۳ در مقابل ۹/۵۸ درصد) را افزایش می‌دهد [۲۴]. در مطالعه حاضر نیز با وجود کمتربودن حجم نمونه نسبت به مطالعه Yu و همکاران، حدود ۲۴ درصد از بیماران گروه PBMC حاملگی شیمیایی و بالینی موفق داشتند که با یافته‌های مطالعه Yu و همکاران مطابقت دارد.

در یک مطالعه دیگری، Li و همکاران تأثیر تجویز PMBCs فعال‌شده با HCH را بر میزان حاملگی بالینی، میزان لانه‌گزینی و تعداد تولد زنده در انتقال جنین فریزشده بررسی کردند. میزان حاملگی بالینی در گروه مداخله ۴۷/۶ و در گروه کنترل ۳۹/۲ درصد، میزان تولد زنده در گروه مداخله ۲۹/۶ و در گروه کنترل ۱۳/۳ درصد و معنی‌دار بود [۲۵]. در مطالعه حاضر میزان حاملگی بالینی و تولد زنده کمتر بود که ممکن است به دلیل استفاده‌نکردن از جنین فریزشده یا حجم کم بیماران باشد که‌از سرنوشت بیماران خارج‌شده اطلاعی در دست نیست.

در کارآزمایی بالینی دیگری، ابتدا سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی از بیماران جدا شد. سلول‌های جداشده به مدت ۳ روز کشت داده شدند و در روز القای تخمک‌گذاری، قبل از انتقال جنین تازه، به داخل حفره آندومتر منتقل شدند. میزان لانه‌گزینی در ۲۷ زن گروه مداخله و ۲۷ زن گروه کنترل به ترتیب ۴۴/۴ و ۲۱/۵ درصد و حاملگی بالینی ۱۴/۸ و ۸/۶ درصد بود. در گروه مداخله با اختلاف معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود [۱۰]در مطالعه حاضر سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند که ممکن است علت اختلاف نتایج، تفاوت در مدت کشت نمونه‌ها باشد.

در مطالعه‌ای که نظری و همکاران با هدف تعیین کارایی PRP در بیماران با شکست در لانه‌گزینی مکرر (RIF) انجام دادند، تعداد ۲۰ بیمار باسابقه RIF وارد مطالعه شدند که کاندید انتقال جنین بودند. ۴۸ ساعت قبل از مرحله بلاستوسیست ۰/۵ میلی‌لیتر PRP داخل رحمی تزریق شد. نتایج نشان داد ۱۸ بیمار باردار شدند که یک نفر سقط زودرس و یک بیمار حاملگی مولار داشت. بر اساس یافته‌های این مطالعه، به نظر می‌رسد PRPروش مؤثری در بیماران RIF باشد [۲۶].

در مطالعه دیگری زاده مدرس و همکاران با هدف تعیین اثربخشی PRP در درمان اندومتر نازک، ۱۰ زن با سابقه ناکافی ضخامت اندومتر تحت تزریق داخل رحمی PRP قرار گرفتند. در ۵ بیمار حاملگی بالینی رخ داد و تمام بیماران با ضخامت کافی اندومتر انتقال جنین داشتند [۱۹]. فریمانی و همکاران نیز در مطالعه‌ای گزارش کردند تزریق PRP قبل از انتقال جنین ممکن است باعث افزایش موفقیت در لانه‌گزینی شود [۱۸].

حجم نمونه در مطالعه حاضر بیشتر از مطالعه فریمانی و همکاران بود. در مطالعه ما، تزریق PRP قبل از انتقال جنین با روش تجویز PBMC فعال‌شده با hCG مقایسه شد که هر دو روش باعث افزایش لانه‌گزینی شده بودند. فرضیه مطرح‌شده‌برای تزریق PRP در بیماران با شکست لانه‌گزینی مکرر این است که تزریق این ماده به دلیل داشتن چندین فاکتور رشد و سایتوکین ممکن است با افزایش میزان پذیرش اندومتر و لانه‌گزینی بهتر همراه باشد [۲۷, ۲۸]

نتیجه‌گیری

در زنان کاندید لقاح خارج رحمی با شکست مکرر لانه‌گزینی، تجویز سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی فعال‌شده با گنادوتروپین جفت انسانی و پلاسمای غنی از پلاکت پس‌ازانتقال جنین روی پیامد لانه‌گزینی، حاملگی شیمیایی و حاملگی بالینی نتایج مشابهی دارد. بااین‌حال مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه دوره دستیاری تخصصی رشته زنان و

www.SID.ir

Archive of SID

مامایی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۹۹۰۲۰۲۵۱۹ گرفته شده است. از همه کسانی که در اجرای طرح و گردآوری داده‌ها مشارکت داشتند، تقدیر و تشکر می‌شود

تضاد منافع

بین نتایج مطالعه و منافع نویسندگان تعارضی وجود نداشت

ملاحظات اخلاقی

این طرح از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان تأییدیه اخلاق در پژوهش با کد IR.UMSHA.REC.1398.461 و از مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی کشور تأییدیه‌ای با شناسه IRCT20120215009014N308 دارد. همچنین قبل از ورود به مطالعه از تمامی افراد رضایت‌نامه آگاهانه کتبی گرفته شده است.

سهم نویسندگان

نویسنده اول: (پژوهشگر اصلی) تدوین چارچوب کلی طرح و ویرایش علمی مقاله (۱۵ درصد)؛ نویسنده دوم: (پژوهشگر اصلی) نگارش نتایج، بحث و مشارکت در نگارش مقاله (۱۵ درصد)؛ نویسنده سوم: (پژوهشگر اصلی) مسئول مکاتبات، تدوین پروپوزال، معرفی بیماران، گردآوری داده‌ها، بازنگری متون مشارکت در تدوین نتایج، بحث طرح و نگارش مقاله (۶۰ درصد)؛ نویسنده چهارم: (پژوهشگر همکار) تحلیلگر آماری طرح (۵ درصد)؛ نویسنده پنجم: (پژوهشگر همکار) مشارکت در معرفی بیماران و نگارش بخش مقدمه (۵ درصد).

حمایت مالی

این پژوهش با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است.

REFERENCES

1. Kovac JR, Smith RP, Cajipe M, Lamb DJ, Lipshultz LI. Men with a complete absence of normal sperm morphology exhibit high rates of success without assisted reproduction. *Asian J Androl*. 2017;**19**(1):39-42. PMID: 27751992 DOI: 10.4103/1008-682X.189211
2. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility-a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update*. 2011;**17**(5):575-88. PMID: 21493634 DOI: 10.1093/humupd/dmr015
3. Akhondi MM, Ranjbar F, Shirzad M, Ardakani ZB, Kamali K, Mohammad K. Practical difficulties in estimating the prevalence of primary infertility in Iran. *Int J Fertil Steril*. 2019;**13**(2):113-7. PMID: 31037921 DOI: 10.22074/ijfs.2019.5583
4. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature. *J Hum Reprod Sci*. 2015;**8**(4):191-6. PMID: 26752853 DOI: 10.4103/0974-1208.170370
5. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;**123**(Suppl 2):S18-24. PMID: 24119894 DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.09.008
6. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojacono A, Zatti S, Andreoli L, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;**33**(6):101369. PMID: 31837981 DOI: 10.1016/j.beem.2019.101369
7. Frith L, Blyth E. Assisted reproductive technology in the USA: Is more regulation needed? *Reprod Biomed Online*. 2014;**29**(4):516-23. PMID: 25171854 DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.06.018
8. Wise J. Assisted reproductive technology has low complication risk, US data show. *BMJ*. 2015;**350**:h37. PMID: 25567128 DOI: 10.1136/bmj.h37
9. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirol A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Report Biomed Online*. 2014;**28**(1):14-38. PMID: 24269084 DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011
10. Bellinge BS, Copeland CM, Thomas TD, Mazzucchelli RE, O'Neil G, Cohen MJ. The influence of patient insemination on the implantation rate in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril*. 1986;**46**(2):252-6. PMID: 3732531 DOI: 10.1016/s0015-0282(16)49521-x
11. Yoshinaga K. Review of factors essential for blastocyst implantation for their modulating effects on the maternal immune system. *Semin Cell Dev Biol*. 2008;**19**(2):161-9. PMID: 18054836 DOI: 10.1016/j.semcdb.2007.10.006
12. Okitsu O, Kiyokawa M, Oda T, Miyake K, Sato Y, Fujiwara H. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells increases clinical pregnancy rates in frozen/thawed embryo transfer cycles of patients with repeated implantation failure. *J Reprod Immunol*. 2011;**92**(1-2):82-7. PMID: 22035703 DOI: 10.1016/j.jri.2011.07.001
13. De Groote D, Zangerlé PF, Gevaert Y, Fassotte MF, Beguin Y, Noizat-Pirenne F, et al. Direct stimulation of cytokines (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-2, IFN-γ and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation. *Cytokine*. 1992;**4**(3):239-48. PMID: 1498259 DOI: 10.1016/1043-4666(92)90062-v
14. Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, Mölvig J, Worsaae H, Abbal M, et al. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-a and TNF-0 by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol*. 1993;**23**(1):224-31. DOI: 10.1002/eji.1830230135
15. Chaka W, Verheul AF, Vaishnav VV, Cherniak R, Scharringa J, Verhoef J, et al. Induction of TNF-alpha in human peripheral blood mononuclear cells by the mannoprotein of Cryptococcus neoformans involves human mannose binding protein. *J Immunol*. 1997;**159**(6):2979-85. PMID: 9300722
16. Kobayashi M, Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. In vitro immunological and biological evaluations of the angiogenic potential of platelet-rich fibrin preparations: a standardized comparison with PRP preparations. *Int J Implant Dent*. 2015;**1**(1):31. PMID: 27747653 DOI: 10.1186/s40729-015-0032-0
17. Etulain J, Mena HA, Meiss RP, Frechtel G, Gutt S, Negrotto S, et al. An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties. *Sci Rep*. 2018;**8**(1):1513. PMID: 29367608 DOI: 10.1038/s41598-018-19419-6
18. Farimani M, Bahmanzadeh M, Poorolajal J. A new approach using autologous platelet-rich plasma to treat infertility and to improve population replacement rate. *J Res Health Sci*. 2016;**16**(3):172-3. PMID: 27840348
19. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod*. 2017;**21**(1):54-6. PMID: 28333034 DOI: 10.5935/1518-0557.20170013
20. 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*. 2019;**23**(3):209-13. PMID: 30714427 DOI: 10.1080/14647273.2019.1569268
21. Nakayama T, Fujiwara H, Maeda M, Inoue T, Yoshioka S, Mori T, et al. Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in early pregnancy promote embryo invasion in

www.SID.ir

Archive of SID

vitro: HCG enhances the effects of PBMC. *Hum Reprod*. 2002;**17**(1):207-12. PMID: 11756389 DOI:10.1093/humrep/17.1.207
22. Yoshioka S, Fujiwara H, Nakayama T, Kosaka K, Mori T, Fujii S. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF–embryo transfer. *Hum Reprod*. 2006;**21**(12):3290-4. PMID: 17021188 DOI: 10.1093/humrep/del312
23. Abasalizadeh M, Nehzati P, Allahbakhshian M, Hamidpour M, Khadem Mabudi AA, Tabatabaie MR. The detection of Scavenger Receptor-B1 expression and its role on the function of platelets in patients with atherosclerotic disease. *Sci J Iran Blood Trans Organ*. 2017;**14**(2):92-100.
24. Yu N, Zhang B, Xu M, Wang S, Liu R, Wu J, et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) activated by HCG improves the implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure: a prospective randomized study. *Am J Reprod Immunol*. 2016;**76**(3):212-6. DOI:10.1111/aji.12542
25. Li S, Wang J, Cheng Y, Zhou D, Yin T, Xu W, et al. Intrauterine administration of hCG-activated autologous human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) promotes live birth rates in frozen/thawed embryo transfer cycles of patients with repeated implantation failure. *J Reprod Immunol*. 2017;**119**:15-22. PMID: 27915038 DOI: 10.1016/j.jri.2016.11.006
26. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Ajori L. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: a pilot study. *Int J Reprod Biomed*. 2016;**14**(10):625-8. PMID: 27921085
27. Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, et al. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg*. 2013;**40**(5):530-5. PMID: 24086805 DOI: 10.5999/aps.2013.40.5.530
28. Stellos K, Seizer P, Bigalke B, Daub K, Geisler T, Gawaz M. Platelet aggregates-induced human CD34+ progenitor cell proliferation and differentiation to macrophages and foam cells is mediated by stromal cell derived factor 1 in vitro. *Semin Thromb Hemost*. 2010;**36**(2):139-45. PMID: 20414828 DOI: 10.1055/s-0030-1251497

www.SID.ir