

The effect of autologous platelet-rich plasma (PRP) as a stand-alone treatment, In improving the thickness of the uterine lining receptivity and nesting

Dr. Hasan Saleh^{*}
Dr. Thawra Naiseh^{**}
Latifa Baiazid^{***}

(Received 3 / 11 / 2023. Accepted 11 / 12 / 2023)

□ ABSTRACT □

Objective: To evaluate the effectiveness of platelet rich plasma in treating women with thin endometrial thickness.

Methods: Twenty-seven cases participated in the research. The patients who participated in this study were referred to the Department of Obstetrics and Gynecology at Tishreen University Hospital in Lattakia, Syria. In Lattakia, between October 2022-May 2023 AD., with a history of primary or secondary infertility, having a thin uterine lining less than or equal to 7 mm. The age group included in the study ranged from 27 years to 45 years. The primary outcomes studied were the outcome of endometrial thickness, pregnancy rate and abortion rate.

Results: Pregnancy Outcome Study:

Number of participants: 27 patients:

The average endometrial thickness After the second injection, 8.55 ± 3.5 mm

The number of women who achieved a chemical pregnancy reached 4 / 27 participants, at a rate of (14.8%).

The number of clinical pregnancies 1, 1/27, with a rate of (3.7%)

The number of early abortions is 3, 3/27, at a rate of (11.1%).

The number of live births 1, 1/27, at a rate of (3.7%)

The PRP injection was shown to be a significant fact related to the day of injection, when the first PRP infusion was performed on the 10th day, and the second infusion on the 12th day of the menstrual cycle.

We note that:

The number of abortions was 3 cases, the rate (75%)

The number of live births was 1, the rate (25%).

Conclusion: Platelet Rich Plasma (PRP) infusion has been shown to be an effective treatment for thin endometrium. and it is preferable to use it with hormonal therapy to increase the rate of live births.

Keywords: platelet-rich plasma, receptivity, thin uterine lining, pregnancy.



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

^{*}Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

^{**}Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

^{***}PhD student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

latifa.baiazid@tishreen.edu.sy

تأثير البلازما الذاتية الغنية بالصفائح الدموية (PRP) كعلاج مستقل، في تحسين سماكة بطانة الرحم والتقبل، وتعزيز التعشيش

د. حسن صالح*

د. ثورة نعيسه**

لطيفة بايزيد***

(تاريخ الإيداع 3 / 11 / 2023. قبل للنشر في 11 / 12 / 2023)

□ ملخص □

الهدف: دراسة تقييم فعالية البلازما الغنية بالصفائح (PRP)، في علاج السيدات اللاتي لديهن سماكة بطانة رحم رقيقة. الطرق: دراسة تجريبية (مستقبلية) ، شارك في البحث 27 حالة، تمت إحالة المريضات اللاتي شاركن في هذه الدراسة إلى قسم التوليد وأمراض النساء في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية ، سوريا ، في اللاذقية، بين تشرين الأول 2021 - أيار 2023 م ، بقصة عقم أولي أو ثانوي، لديهن بطانة رحم رقيقة أقل أو تساوي 7مم، تراوحت الفئة العمرية التي شملتها الدراسة من 25 عاماً، إلى 45 عاماً، كانت النتائج الأولية المدروسة هي دراسة نتائج سماكة بطانة الرحم ومعدل الحمل ومعدل الإجهاض.

النتائج: دراسة نتائج الحمل:

عدد المشاركات 27 مريضة: نتيجة المعدل الوسطي لثخانة بطانة الرحم بعد الحقن الثاني 8.55 ± 3.5 مم

بلغ عدد السيدات اللاتي حققن الحمل الكيميائي 4 ، 27/4 مشاركات ، بمعدل (14.8%)

عدد حالات الحمل السريري 1، 27/1، بمعدل (3.7%)

عدد حالات الإجهاض 3، 27/3، بمعدل (11.1%)

عدد حالات المواليد الأحياء 1، 27/1، بمعدل (3.7%)

تبين أن حقن البلازما الغنية بالصفائح PRP كان حقيقة ذات صلة هامة بيوم الحقن ، عندما تم إجراء أول حقن PRP في اليوم العاشر ، والحقن الثاني في اليوم الثاني عشر من الدورة الشهرية .

ونلاحظ أن: كان عدد حالات الإجهاض 3 حالات، المعدل (75%)

كان عدد حالات الولادة الحية 1 حالات، المعدل (25%)

بذلك قد يكون بالنظر لهذه النتائج الهامة والأساسية : أن الدعم الهرموني المرافق لبطانة الرحم الرقيقة ، يعتبر عاملاً هاماً مساعداً في رفع وزيادة معدل نتائج الحمل التام، والولادة الحية.

الخلاصة: يتبين أن تطبيق حقن البلازما الغنية بالصفائح علاجاً فعالاً لبطانة الرحم الرقيقة، وتبين النتائج أهمية المشاركة بالعلاج الهرموني لزيادة معدل الولادات الحية

الكلمات المفتاحية: البلازما الغنية بالصفائح الدموية ، التقبل، بطانة الرحم الرقيقة ، الحمل.

حقوق النشر © CC BY-NC-SA 04 مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* أستاذ - كلية الطب البشري -جامعة تشرين- اللاذقية- سورية

**أستاذ - كلية الطب البشري -جامعة تشرين- اللاذقية- سورية

***طالبة دكتوراه - كلية الطب البشري -جامعة تشرين- اللاذقية- سورية latifa.baiazid@tishreen.edu.sy

مقدمة:

يُعد النمو الكافي لبطانة الرحم خطوة أساسية في تقبل بطانة الرحم. يظل سماكة بطانة الرحم أقل من 7 مم ذلك بمثابة بطانة رحم رقيقة. [1] التي تتميز بعدم كفاية تكاثر الخلايا، ووجود خلايا ضعيفة، مسارات إشارات معطلة، نقص تكاثر الخلايا اللحمية الذي يؤدي إلى الشيخوخة الخلوية، إضافة إلى ضعف التشكل الوعائي، وزيادة ترسب الكولاجين. وبالتالي ترتبط باحتمالية أقل للحمل. [2] لكي يكون الانغراس والتعشيش مثمراً، يجب ان تكون الكيسة الأرومية مؤهلة للزرع، بينما يجب ان تكون بطانة الرحم متقبلة [3]

إن غرس الأجنة هو عملية متداخلة ومنسقة بشكل جيد يحكمها التفاعل بين العديد من العوامل الأمومية والجنينية ، مما يؤدي في النهاية إلى التصاق الكيسة الأرومية ببطانة الرحم ، [4,5]. لفترة قصيرة من الوقت خلال الدورة الشهرية العادية ، تمثل بطانة الرحم "التربة" الخصبة للجنين المزروع [6]. يخضع بطانة الرحم البشرية لتغيرات معقدة ، والتي تبلغ ذروتها في منتصف المرحلة الأصفرية من الدورة الشهرية ، فترة عابرة هي التقبل [7]، أي بطانة الرحم لاصقة للجنين عندما تصبح مناسبة لانغراس الكيسة الأرومية ، خلال نافذة الزرع . [8] WOI تحدث هذه التغيرات على المستوى المورفولوجي والكيميائي الحيوي و المستويات الجزيئية قد يؤدي أي خطأ إلى فشل الزرع [9, 10]. أظهرت الدراسات السابقة وجود علاقة إيجابية بين سماكة بطانة الرحم (EMT) ومعدلات انغراس الجنين [11,12]. تعرّف بطانة الرحم الرقيقة. (TE) على أنها ضعف جودة بطانة الرحم ، أو عدم التزامن بين الجنين و بطانة الرحم [13].. بذلت جهود لدراسة قابلية بطانة الرحم للتقبل ،جين HOXA ضروري لتعبير التقبل، ومن خلال التغيرات المورفولوجية، [14,15]. حتى الآن لا توجد دراسات ولا علاجات فعالة لضعف تقبل وعلاج بطانة الرحم الرقيقة [16]. بهذا المعنى ، يجب توجيه التقنيات الجديدة نحو تحسين الانغراس ، لأجل تعزيز الحديث المتبادل بين الأم والجنين ، [17]. ويلاحظ أن سمك بطانة الرحم أقل من 6 مم يرتبط باحتمالية أقل للحمل [18,19]. ظهر استخدام الصفائح الدموية الغنية بالبلازما ، (PRP) كخيار علاجي للعقم في فشل الزرع المتكرر (RIF) و بطانة الرحم الرقيقة [20] (TE) البلازما الغنية بالصفائح الدموية لهادور أساسي في تحفيز الخلايا الجذعية التي تساعد في زيادة التكاثر الخلوي وزيادة التقبل. [21,22]

يتم تحضير البلازما الغنية بالصفائح الدموية من دم كامل طازج ،حجم البلازما الذي يحتوي على عدد من الصفائح الدموية أعلى من خط الأساس المحضر عن طريق الطرد المركزي للدم المحيطي للمريض ،تحتوي حبيبات الصفائح الدموية على بروتينات متعددة بما في ذلك الببتيدات المضادة للالتهاب [23]. ، وفيبرونكتين وفيترونيكتين ، ويحتوي على عوامل النمو التي بدورها من خلال التآلق المناعي الذي يساعد على تثبيت الحمل واستمراره [24,25]، بما في ذلك عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF)، وعامل نمو البشرة (EGF)، وعامل النمو المحول β -I (TGF β -I).) ، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، وعامل نمو خلايا الكبد (HGF)، وعامل نمو الخلايا الليفية الأساسية [26,27] (α , bFGF)، المخزنة في الصفائح الدموية، ودورها على بطانة الرحم من خلال تعزيز تكاثر الخلايا وتولد الأوعية الدموية الجديدة، والسيتوكينات [التي تشمل على الإنترلوكينات المضادة للالتهابات والمؤيدة للالتهابات، والإنترلوكين 4-، (-IL-8) (4)، (IL-17)، عامل نخر الورم α (TNF- α)، والإنترفيرون (IFN)، مما يؤدي إلى تعزيز التعشيش [28,29].

ما زالت الدراسات العالمية تتجه الى حقن البلازما PRP كنهج علاجي في العلوم الطبية كافة، والطب النسائي خاصة [30,32]،
ما زالت الدراسات توجه التركيز لدراسة دور حقن البلازما داخل الرحم في تحسين سماكة بطانة الرحم الرقيقة TE ،
وتحسن نتائج الحمل .

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث

الخلفية:

تشكل بطانة الرحم الرقيقة (TE) تحديًا كبيرًا في طب العقم، أصبح تطبيق العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح علاجًا أساسيًا في كثير من العلوم الطبية واليوم واليوم يزداد مجال تطبيقه في طب النساء والتوليد علاج السلس البولي، تحسين الوظيفة الجنسية، قصور المبيض المبكر، تأتي أهمية البحث أن البلازما علاج ذاتي، حقن ذاتي، من المريضة والأهم علاج يستهدف الخلايا مباشرة وتحسين وظيفتها لإعادة تهيئة بطانة الرحم، من خلال العوامل المناعية التي لها الدور الأساسي في التألق المناعي، أي تثبيت الحمل واستمراريته، الحديث الجنيني الولدي، والأهم دور تحفيز الخلايا الجذعية في تشكيل الخلايا الظهارية وتجديد السدى والتشكل الوعائي الجديد [33,34].
بالتالي تحسين النقب، والتعشيش، وبالتالي تحسن نتائج الحمل، وكذلك تأتي أهميته أنه لا تحتاج إلى عمل جراحي أو تخدير، لا تحتاج إلى إقامة بالمشفى، لا تعطيل وظيفي، ليس هناك تعرض لاختلاطات جراحية (كجراحة البطن، الجراحة التنظيرية) .

أهداف البحث:

١- دراسة تقييم فعالية البلازما الغنية بالصفائح (PRP) في علاج السيدات اللاتي لديهن سماكة بطانة رحم رقيقة (TE)، لتقييم تأثير البلازما في تحسين سماكة بطانة الرحم، والنقب، وتعزيز فرص التعشيش، ودراسة تحسن نتائج الحمل.

٢- الوصول إلى نتائج من خلال حقن البلازما الغنية بالصفائح (PRP)، تخدم في علاج هذه الحالات المرضية. طرق البحث ومواده :

تم دراسة 27 حالة، حيث تمت إحالة المريضات اللاتي شاركن في هذه الدراسة إلى قسم التوليد وأمراض النساء في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية سوريا ، بين تشرين الأول 2021 – أيار 2023 ، بقصة عقم أولي أو ثانوي، لديهن بطانة رحم رقيقة أقل أو تساوي 7 مم. تراوحت الفئة العمرية التي شملتها الدراسة من 25 عامًا، إلى 45 عامًا. بطانة الرحم الرقيقة (TE) ، أي أقل من 7 مم من بطانة الرحم) .

بطانة الرحم الرقيقة هي التي تقيس أقل أو تساوي 7 مم خلال فترة الإباضة وذلك لعدة دورات .
تم استخدام هذه المعايير الشاملة: العمر أقل من 45 سنة ، مؤشر كتلة الجسم (BMI) أقل من 30 كجم / م 2

كانت معايير الاستبعاد: أي اضطرابات دموية أو مناعية أو هرمونية، تشوهات الكروموسومات والجينات وتشوهات الرحم (المكتسبة أو الخلقية)، التقييم المختبري لتجلط الدم ، والأجسام المضادة للفوسفوليبيد ، والاضطرابات الهرمونية ، والاضطرابات الدموية والمناعة لدى النساء ،

- أهمية البحث تكمن في جديد طرق التطبيق : تم اتباع خطة جديدة : (تطبيق حقن البلازما الغنية بالصفائح لوحدها). وذلك لمعرفة مدى تأثير البلازما الغنية بالصفائح كعامل مفرد لوحده، ودراسة دوره مفرداً:
- 1_ على تطور وتحسن سماكة بطانة الرحم الرقيقة، 2_ ومدى تحسن نتائج الحمل، (الحمل الكيميائي). β HCG ،الاجهاض، ولادة حية) وذلك دون مشاركة علاج هرموني، لمعرفة أولاً مدى نتائج استجابة تطور سماكة بطانة الرحم الرقيقة ،دون تدخل علاج هرموني، ودراسة نتائج الحمل، دراسة نتائج حقن البلازما PRP لوحدها.

خطة البحث :

1.دراسة بطانة الرحم الرقيقة:

حتى الآن هناك نقص في الإتفاق على التعريف الدقيق لبطانة الرحم الرقيقة، حالياً اعتبار وتعريفها أقل من 7مم يوم . الإباضة .

بواسطة الأمواج فوق الصوتية النسائي، بيد الباحثة حصراً، EMT، تم دراسة جميع الحالات وتقييم بطانة الرحم . - . ثلاث دورات متتالية

التي لم يصل أبداً إلى 7 مم ،يوم 14 من EMT قمنا فقط بتضمين المريضات اللاتي كانت سماكة بطانة الرحم- .الدورة وذلك ثلاث دورات متتالية

تم إجراء قياس بطانة الرحم في الجزء الأكثر سماكة على المحور الطولي للرحم، تم تعريف المسافة القصوى بين - .الواجهتين من تقاطع بطانة الرحم وعضلة الرحم، على أنها سماكة بطانة الرحم . يتم قياس سماكة بطانة الرحم 3مرات للتحقق من بطانة الرحم الرقيقة- .توثيق المتوسط من 3 قياسات متتالية او اكثر >7مم-

2-المتابعة العلاجية:

-حقن 2مل البلازما المفصولة مخبرياً، ضمن تجويف الرحم اليوم العاشر والثاني عشر من الدورة الطمثية.

تم قياس بطانة الرحم، بالأمواج فوق الصوتية النسائي قبل كل حقن ،قبل الحقن الأول لكل مريضة وتوثيقها-

-أعادة تقييم صدوي بعد 48ساعة من كل حقن:

تم قياس بطانة الرحم، بالأمواج فوق الصوتية وتوثيقها ،بعد الحقن الأول وبعد الحقن الثاني لكل مريضة

تم اختيار اليوم (10، 12) كخطة ثابتة في دراستنا، رغم اختلاف مدى الطور الأول عند النساء، انما لتهيئة البطانة مناعياً خلال هذا الطور وزيادة عوامل النمو لدورها في التألق المناعي لزيادة فرص انزراع الجنين وانغراسه والتعشيش، وبالتالي وبطانة قابلة للالتصاق أفضل، مما يساعد على تجويد البطانة وزيادة فرص انزراع الجنين وانغراسه والتعشيش، وبالتالي استمرارية الحمل.

عالمياً حتى الآن تختلف طريقة التحضير وأيام الحقن، جرعة الحقن، غير ثابتة وبالتالي النتائج حسب الطرق.

3. تحضير البلازما الغنية بالصفائح (PRP)

إعداد وتطبيق PRP: كان حجم الدم المحيطي المطلوب لإنتاج ما يقرب من 2 مل من البلازما المحضرة للتسريب 20 مل، للحصول على PRP ، تم سحب 20 مل من الدم الوريدي من المرضى في أنابيب سترات الصوديوم.

تم طرد الأنابيب على الفور عند 1200 دورة في الدقيقة لمدة 12 دقيقة لفصل خلايا الدم الحمراء، ثم تم طرد البلازما مرة أخرى عند 3300 دورة في الدقيقة لمدة 7 دقائق للحصول على PRP التي تحتوي على الصفائح الدموية 4-5 مرات أكثر من الدم المحيطي، تم سحب عمود البلازما، وتم جمع المادة الطافية المطلقة للتقطير، وتم سحب البلازما في 2 مل من البلازما، وتم ضخها في الرحم في التجويف داخل الرحم، بواسطة قنطرة الحقن الرحمي، إن إجراء حقن البلازما في اليوم العاشر والثاني عشر من الدورة الشهرية، وتم قياس EMT عن طريق الدراسة بالأشعة فوق الصوتية كل مرة قبل كل ضخ PRP، وبعد 48 ساعة من الحقن، وتوثيق نتائج سماكة بطانة EMT، كانت النتائج الأولية المدروسة هي دراسة نتائج سماكة بطانة الرحم ومعدل الحمل ومعدل الإجهاد.

متغيرات البحث:

تم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت. وتم التعبير عن المتغيرات النوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية.

منهجية البحث:

تم أولاً شرح موضوع البحث و الإجابة عن أسئلة المريضة، وقعت جميع المشاركات على الموافقة المستنيرة. تم إجراء استجواب مفصل و أخذ قصة مفصلة عن وجود سوابق اسقاطات، والأهم وجود اسقاطات متكررة، وجود قصة عقم أولي أو ثانوي مع التركيز على مدة العقم، سوابق تعرض المريضة لتجريف ومانتائج، (التهابي، قصور هرموني. تجريف جائر آشرمان) السوابق العائلية والسوابق المرضية و السوابق الجراحية و الدوائية و العلاجات السابقة. تم التقييم الهرموني، ودراسة العامل الذكري كعامل مشارك للعقم، تم إجراء تقييم سريري، ودراسة صدى: إجراء تصوير بالأشعة فوق الصوتية، ايكومبيلي، يتم قياس سماكة بطانة الرحم، للتحقق من بطانة الرحم الرقيقة، وذلك بأن يكون قياس ثخانة البطانة أقل أو تساوي 7 مم، خلال الإباضة.

تحليل احصائي:

تم تحليل البيانات التي تم جمعها، استخدمنا متوسط $\pm SD$ لتقييم المعلمات الكمية والنسب المئوية لتقييم المعلمات النوعية. استخدمنا اختبار Kolomogroc-Smirnov للتحقق من الحالة الطبيعية للبيانات، واختبار T لدراسة المتوسطات، الفرق في المتوسط، ومعرفة مجال الثقة. تم إنشاء قيمة $p > 0.05$ كمستوى دلالة إحصائية.

النتائج:

الدراسة العملية :

وجدنا أن نتائج حقن البلازما الغنية بالصفائح PRP، كان له نتائجاً هامة وإيجابية في دراستنا: كان لدى المشاركات بطانة رحم رقيقة، أقل من 7 مم، في يوم الإباضة في الدورات السابقة، وتم متابعتهم في هذه الدراسة. تمكن الجميع من إكمال الدراسة وتم تحليل بياناتهم. الجدول 1: البيانات الفردية للسيدات المشاركات لـ 27 حالة. حقن البلازما الغنية بالصفائح PRP في اليوم العاشر والثاني عشر من الدورة الطمثية كعلاج مستقل دعم الدعم الهرموني المسارك للبطانة الرقيقة. وجدنا PRP، كان له نتائجاً هامة وإيجابية في دراستنا:

كان لدى المشاركات بطانة رحم رقيقة ، أقل من 7 مم ، في يوم الإباضة في الدورات السابقة ، وتم متابعتهم في هذه الدراسة. وتم تحليل بياناتهم.

أولاً: دراسة نتائج حقن البلازما الغنية بالصفائح للمريضات قبل الحقن، بعد الحقن الأول، بعد الحقن الثاني، وتوثيق النتائج الفردية لنتائج الحقن ونتائج الحمل في الجدول الآتي

الجدول 1 : البيانات الفردية للسيدات المشاركات ل 27 حالة

N الرقم	Age (Year s) العمر	Thickness Before injection (mm) سماكة قبل الحقن	Thickness After 1 st injection (mm) سماكة بعد حقن ١	Thickness After 2 nd Injection (mm) سماكة بعد حقن ٢	Chemical Pregnan cy الحمل الكيميائي ٤	Abortion 2 الإجهاض ٣	Live Birth ١
1	27	6	7	8			
2	40	6	7	8			
3	33	7	8	8	+	+	
4	29	4	4	5 *			
5	37	6	7	8			
6	39	6	7	7			
7	27	6	7	8	+	+	
8	41	5	6	6 *			
9	35	7	7	9			
10	40	7	8	10			
11	28	6	7	8			
12	35	6	7	7			
13	40	6	7	8			
14	33	6	7	8			
15	40	5	6	6 *			
16	42	4	6	6. *			
17	26	7	8	10			
18	33	6	8	10	+		+

19	27	7	8	11			
20	45	6	7	8			
21	40	5	6	8			
22	37	6	6	8			
23	40	7	7	9			
24	28	7	8	9	+	+	
25	41	5	6	6. -			
26	33	6	7	8			
27	25	7	8	10	+	+	

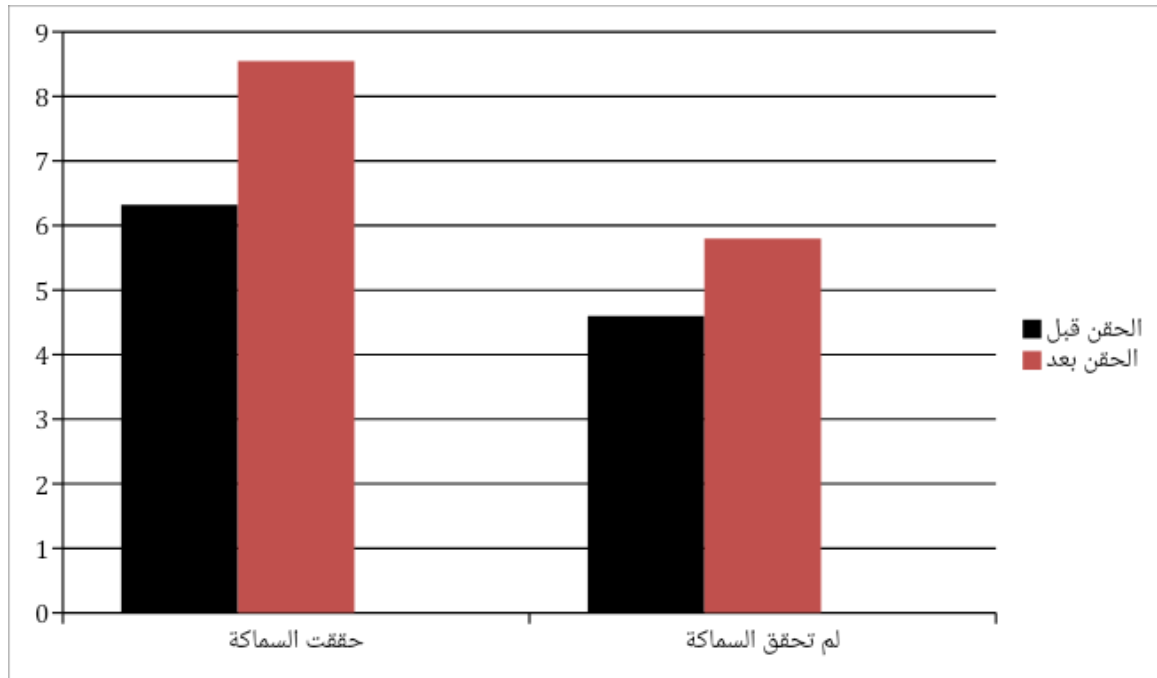
نلاحظ من الجدول السابق

- كان هناك ترابط كبير بين تحسن سماكة البطانة ونتائج الحمل، حيث حققت سماكة بطانة الرحم تحسناً لدى المريضات، بدلالة إحصائية هامة.
- وجدنا 22 حالة حققت السماكة المطلوبة أكثر من 7 مم (81.4%)
- وجدنا 5 حالات لم تحقق السماكة المطلوبة (أكثر من 7 مم) وبقيت أقل من 7 مم (18.5%).
-
- 2. دراسة الفرق بين متوسطي قبل وبعد الحقن لسماكة بطانة الرحم (حسب السماكة):
- وجدنا 5 حالات (18.5%) لم تحقق السماكة المطلوبة 7 مم.
- وجدنا 22 حالة (81.4%) :تحققت السماكة المطلوبة.

الجدول (2): اختبار Two samples Test للفروق بين متوسطي قبل وبعد الحقن لسماكة بطانة الرحم (حسب السماكة)

results النتائج	Thickness Before injection Mean ± SD (mm) normal الوسطي=قبل الحقن	Thickness after 2nd injection Mean ± SD (mm) الوسطي=بعد الحقن 2	Mean Difference ± SD الاختلاف الوسطي ± الانحراف المعياري
حققت السماكة (22 حالة) (81.4%)	6.32 ± 0.57	8.55 ± 0.45	2.23 ± 0.89 p-value 0.0001>
لم تحقق السماكة (5 حالات) (18.5%)	4.6 ± 0.55	5.8 ± 0.45	1.02 ± 0.91 p-value 0.0001>

الفروق بين المتوسطات في الفئتين دالة إحصائياً على اعتبار أن $P\text{-value} > 0.0001$ وهي $P\text{-value} > 0.05$



الشكل (1): مقارنة قبل وبعد الحقن لسماكة بطانة الرحم.

وبذلك نلاحظ أن معدل تحسن سماكة البطانة من خلال حقن البلازما لوحدها ، كان له دوراً جيداً في تحسين بطانة الرحم الرقيقة، كعلاج مستقل.

3. دراسة الخصائص الأساسية للمريضات المشاركات في الدراسة:

يبين الجدول التالي الإحصاءات الوصفية للدراسة.

الجدول (3): دراسة الخصائص الأساسية للمريضات المشاركات في الدراسة

Parameter	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ SD
Age (years) العمر	25	45	34.9 $\pm$ 5.9
Infertility Duration مدة العقم (Years)			2.34 $\pm$ 1.24
Parameter		N (%)	
Primary Infertility	العقم الأولي	9 (33.3%)	
Secondary Infertility	العقم الثانوي	17 (62.9%)	
Repeated Abortion	الإسقاط المتكرر	13 (48.14%)	
Asherman	آشرمان	1 (3.7%)	
Endometritis.	التهاب بطانة رحم	0 (0%)	
Fibroids	ورم عضلي	5 (18.5%)	

نلاحظ من الجدول السابق أن:

- متوسط عمر النساء المشاركات في الدراسة قد بلغ 34.9 ± 5.9 عاماً.
- متوسط مدة العقم قد بلغ 1.24 ± 2.34 عاماً.

ويمكن بالنظر للجدول السابق أن نستنتج النسب المئوية للحالات المرضية.

4. دراسة نتائج ثخانة بطانة الرحم:

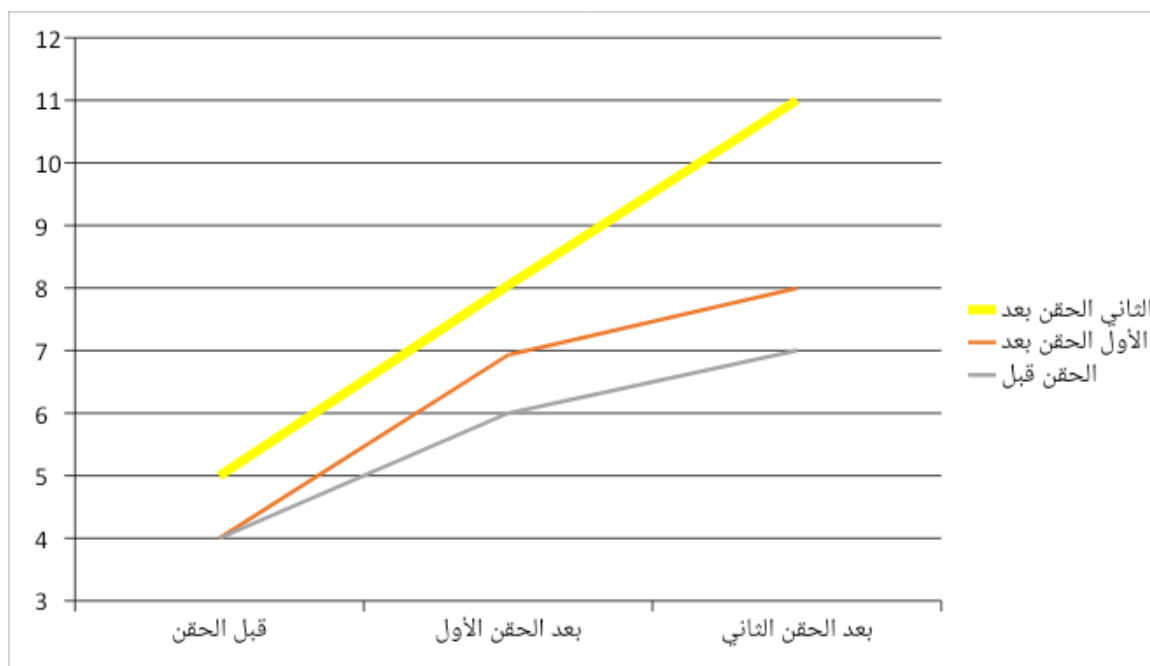
تم دراسة سماكة بطانة الرحم المتوسط قبل حقن البلازما وبعد الحقن الأول والثاني لمجموعة الدراسة وذلك ما يمكن ملاحظته في الجدول التالي:

الجدول (4): نتائج القيم الوسطية لثخانة بطانة الرحم قبل وبعد حقن البلازما :

<i>Parameter</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mean $\pm$ SD</i>
Thickness before Injection (mm) سماكة قبل الحقن	4	7	6 ± 0.88
Thickness after 1st Injection (mm) سماكة بعد الحقن 1	4	8	6.93 ± 0.92
Thickness after 2nd Injection (mm) سماكة بعد الحقن 2	5	11	8.04 ± 1.46

نلاحظ من الجدول السابق دراسة سماكة بطانة الرحم المتوسط قبل حقن البلازما وبعد الحقن ما يلي:
المتوسط :

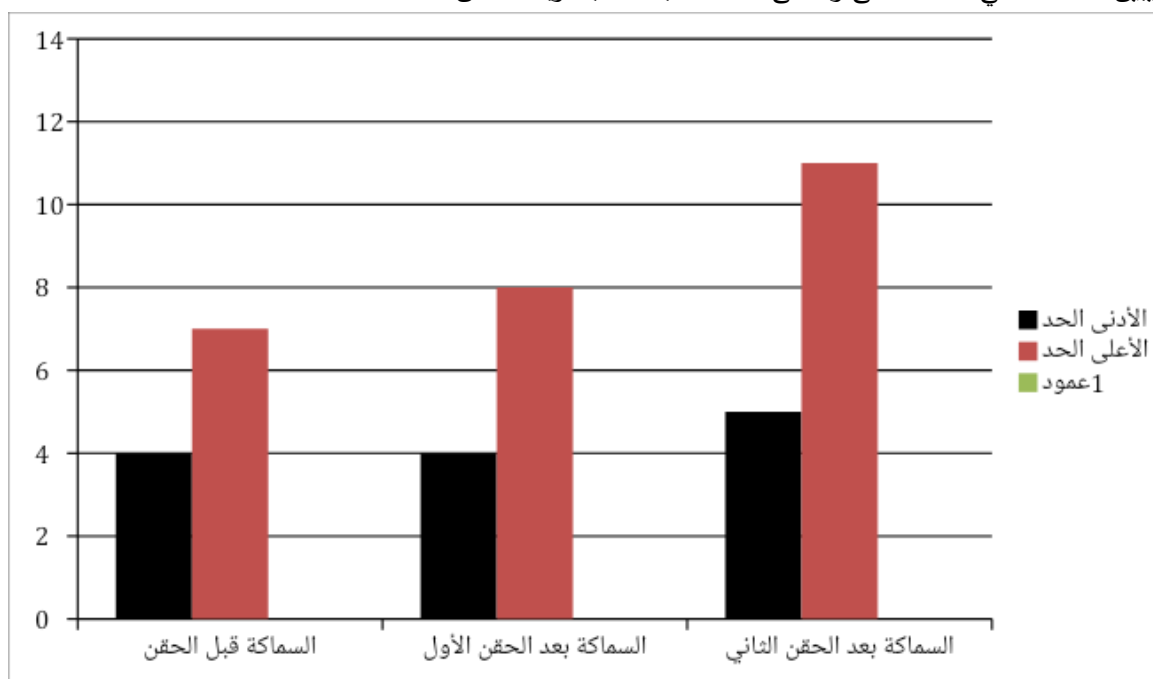
- قبل الحقن 6 ± 0.88 مم.
 - بعد الحقن الأول 6.93 ± 0.92 مم.
 - بعد الحقن الثاني 8.04 ± 1.46 مم.
 - وتعتبر نتيجة تحسن السماكة نتيجة هامة لحقن البلازما لوحدها ضمن بطانة الرحم.
- ويبين الشكل التالي سماكة البطانة قبل وبعد الحقن الأول والثاني للبلازما



الشكل (2): دراسة نتائج سماكة بطانة الرحم قبل وبعد الحقن الأول والثاني

نلاحظ من الشكل البياني الفرق الواضح لتحسن مستوى السماكة قبل الحقن، ثم تزايد واضح بشكل أبطأ بعد الحقن الأول، والتحسين بعد الحقن الثاني .

ويبين الشكل التالي الحد الأعلى والأدنى لسماكة البطانة قبل وبعد الحقن



الشكل (3): سماكة بطانة الرحم قبل وبعد حقن PRP

من الشكل البياني نلاحظ تحسن جيد لمستوى السماكة بعد الحقن الأول، ثم تزايد واضح بعد الحقن الثاني بقيم متقاربة.

5. دراسة فرق سماكة بطانة الرحم قبل الحقن وبعد الحقن الثاني:

نلاحظ من الجدول التالي ما يلي:

- متوسط الشخانة قبل الحقن 0.88 ± 6
- متوسط الشخانة بعد الحقن الثاني 3.5 ± 8.55
- الفرق بين المتوسطات يعادل 2.55

الجدول (5): اختبار T المعتمد لمعرفة فروق المتوسط بين سماكة بطانة الرحم قبل وبعد حقن PRP الثاني

Thickness Before injection Mean $\pm$ SD (mm) الوسيطي=قبل الحقن	Thickness after 2nd injection Mean $\pm$ SD (mm) الوسيطي=بعد الحقن 2	Mean Difference $\pm$ SD الاختلاف الوسطي $\pm$ انحراف معياري	Confidence Interval		P Value
			Lower	Upper	
6 ± 0.88	8.55 ± 3.5	2.55 ± 0.63	1.87	2.75	<0.001

كما تبين من الجدول السابق ما يلي:

- قيمة P-Value أقل من مستوى الدلالة 0.05. عند قيمة $0.001 > P\text{-Value}$ وبالتالي يوجد فروق هامة إحصائية.
- القيمة الوسطية المقبولة مقدارها 2.55 في سماكة بطانة الرحم، هذا يدل على أن الحقن الثاني أدى إلى تحسن، وهو يقع ضمن مجال الثقة، حيث وجدنا أن مستوى الثقة 95% أي أن التحسن تراوح بين 1.87 كحد أدنى و 2.75 كحد أعلى وذلك بعد الحقن الثاني للبطانة، وبالتالي هذه دلالة على تحسن مقبول على سماكة البطانة.

2 - نتائج سماكة بطانة الرحم، ونتائج الحمل بعد حقن البلازما:

يبين الجدول التالي دراسة نتائج الحمل كما يأتي:

الجدول (6): نتائج سماكة بطانة الرحم، ونتائج الحمل بعد حقن البلازما

Endometrial thickness سماكة بطانة الرحم	8.55 ± 3.5
Chemical pregnancy الحمل الكيميائي	4/27 (14.8%)
Clinical pregnancy الحمل السريري	1/27 (3.7%)
miscarriage rate الإجهاض	3/27 (11.1%)
Live birth الولادة الحية	1/27 (3.7%)

نلاحظ من الجدول السابق ما يلي:

• تتألف مجموعة الدراسة من 27 حالة. كانت النتائج جيدة كالتالي:

نتيجة المعدل الوسطي لسماكة بطانة الرحم 8.55 ± 3.5 مم

نتائج الحمل:

• الحمل الكيميائي معدل 14.8% 4 حالات ، مع الأخذ في الاعتبار العدد الإجمالي للمرضى. (4 إيجابيات

β -hCG من بين 27 امرأة)

• الحمل السريري معدل 3.7% ، 1 حالة

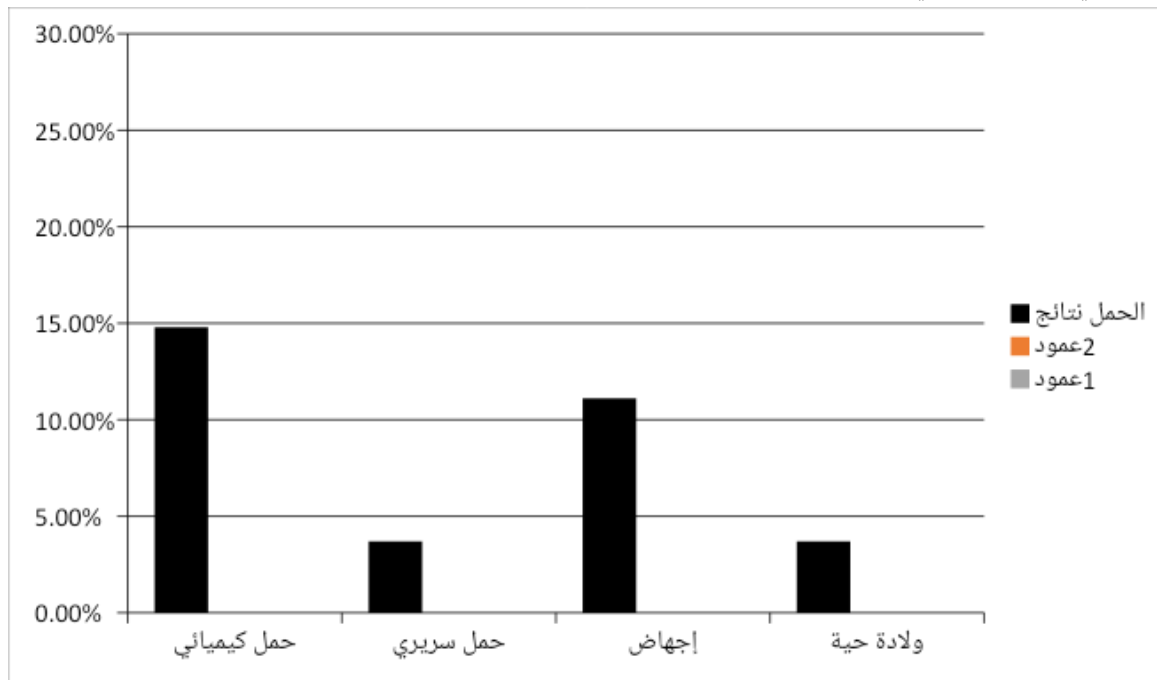
• الإجهاض معدل 11.1% ، 3 حالة

• ولادات حية معدل 3.7% ، 1 حالات.

• بالنسبة لجميع المريضات اللاتي تم تحليل نتائجهم، تبين نتائج فعالية حقن البلازما الغنية بالصفائح فعالة

في تحسين البطانة الرقيقة

وفيما يلي المخطط البياني لما ذكر سابقاً:



الشكل (4): نتائج الحمل.

من الشكل البياني نلاحظ نتائج فعالية حقن البلازما الغنية بالصفائح يوم 10_يوم 12 في تحسن نتائج الحمل.

معدل الولادات حية 3.7%.

دراسة نتائج الحمل:

• كان عدد حالات الإجهاض 3 حالات، المعدل (75%)

• كان عدد حالات الولادة الحية 1 حالات، المعدل (25%) السيدة قلديهاقم ثانوي 3 سنوات.

7. النتيجة الأولى:

حقن البلازما الغنية بالصفائح **PRP**، وأثبتت النتائج أنه علاج فعال ، لوحدها للبطانة الرقيقة، في تحسين سماكة بطانة الرحم ونتائج الحمل.

1. أعطى تحسن وسطي 3.5 ± 8.55 في سماكة بطانة الرحم. تحسن جيد كدور العلاج البلازمي المستقل.

2. تحسن في نتائج الحمل: الحمل الكيميائي معدل 14.8%- ولادات حية معدل 3.7 %.

نتيجة الحمل الكيميائي معدل 14.8% نتيجة هامة.

3. النسبة التي حققت السماكة المطلوبة (81.4%)، والتي لم تحقق سماكة بطانة الرحم المطلوبة، معدل (18.5%)، ولا تحسن نتائج حمل لها.

4. نلاحظ ارتفاع معدل الإجهاض (11.1%) مقارنة مع معدل ولادة حية (3.7%)، أي بمعدل هام، معدل 3 أضعاف: بدراسة النتائج :

بالنظر لهذه النتائج الهامة والأساسية للعلاج البلازمي المستقل، للعقم البطاني:

ولذلك قد يكون الدعم الهرموني لبطانة الرحم الرقيقة، يعتبر عاملاً هاماً مساعداً في رفع وزيادة معدل نتائج الحمل التام، والولادة الحية.

ثانياً: دراسة علاقة سماكة البطانة مع نتائج الحمل:

لدراسة العلاقة بين سمك بطانة الرحم ومعدلات الحمل الكيميائي والولادات الحية تم تقسيم المرضى إلى 6 مجموعات متميزة وفقاً لسماكة بطانة الرحم بعد الحقن الثاني: > 7 مم، 7 مم، 8 مم، 9 مم، 10 مم، 11 مم. ومن ثم تم حساب معدلات الحمل الكيميائي والولادات الحية لكل درجة سماكة بطانة الرحم.

الجدول (7): العلاقة بين سماكة بطانة الرحم ونتائج الحمل

معدل الولادات الحية (3.7%) 1	معدل الحمل الكيميائي (14.8%) 4	عدد الحالات 27	سماكة بطانة الرحم (m.m))
—	—	5	<7
—	—	2	7
—	—	12	8
—	1 (25%)	3	9
1 (100%)	3 (75%)	4	10
—	—	1	11
>0.0001	>0.0001		P.VALUE

من الجدول السابق نلاحظ وجود ترابط كبير بين نتائج الحمل وسماكة البطانة

ويتبين أن النتائج التي تم التوصل إليها معنوية إحصائياً والسبب يعود إلى أن $P > 0.0001$ وهي أصغر من مستوى الدلالة 0.05. لكلا المتغيرين.

كان هناك ترابط كبير بين تحسن سماكة البطانة ونتائج الحمل، تحسن نتائج سماكة بطانة الرحم مقبول.

- حيث تبين أن قيمة $P = 0.001$ وهي أقل من مستوى الدلالة الإحصائية، حيث تبين أن هذه القيمة ذات دلالة إحصائية جيدة على تحسن معدل الحمل الكيميائي.

النتيجة الثانية:

تباطؤ تحسن السماكة حتى 8مم دون تحسن النتائج، ثم زيادة تحسن 1مم في سماكة بطانة الرحم، عند السماكة 9مم و10مم، كان له دلالة إحصائية، ترافق مع زيادة تحسن نتائج الحمل.

- ارتباط في تحسن السماكة مع تحسن نتائج الحمل، حيث تحسن عند سماكة 10 و9مم، حيث أعطى نتائج ولادة حية.

- عند السماكة 11مم، تحسن النتائج صفر.

نتائج الدراسة: [الحقن الثنائي دون الدعم الهرموني]

- تحسن سماكة بطانة الرحم بمعدل 8.55 ± 3.5
- تحسن نتائج الحمل ولادات حية معدل 3.7 %.
- وجدنا (18.5%) لم تحقق السماكة المطلوبة 7مم، (81.4%) : تحققت السماكة المطلوبة
- وجدنا تباطؤ تحسن السماكة، حققت السماكة 10مم نتائج الحمل الأعلى

إضاءة على نتائج الدراسة:

1. برهنت على فعالية حقن البلازما الغنية بالصفائح PRP كعامل مستقل.
2. أعطى تحسن بطيء في سماكة بطانة الرحم، وفي نتائج الحمل .
3. نسبة هامة لم تحقق السماكة المطلوبة.
4. تحسن النتائج مقبول، تعتبر نتائج الحمل مشتركة: الحمل الكيميائي. الإجهاض والولادة الحية دلائل ايجابية للبلازما كدور علاجي
5. شكل الإجهاض 3 أضعاف الولادة الحية.

تعتبر هذه النتائج أساسية وهامة بمجموعها رغم عدم استمرارية الحمل لكثير من الحالات إنما أكدت دور حقيقة فعالية البلازما كعلاج مستقل أمام بطانة رقيقة، استجابتها على العلاج محدود.

قد تفسر النتائج بسبب عدم الدعم الهرموني للبطانة المشارك، عدد العينة المحدود، أو العوامل مشتركة.

النتيجة:

وجدنا أن تطبيق العلاج البلازمي للعقم البطني كعامل علاجي مستقل، كان له دوراً مقبولاً، أعطى تحسناً أبطء ، وهذا بحد ذاته يعتبر مشعراً جيداً ونتيجة هامة، أمام عينة المريضات المحدود، وبحاجة للمتابعة والدراسة بدراسات أوسع. المناقشة:

العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح الدموية (PRP) يستهدف الخلية، أي إعادة تأهيل خلايا بطانة الرحم الرقيقة وتنشيط أوارها الفيزيولوجية. أي علاج الخلايا الهدف .

حتى اليوم لا يوجد بروتوكول ثابت لحقن البلازما الغنية بالصفائح (الجرعة - التوقيت - المدة) للعلاج بالبلازما بكل المجالات الطبية بشكل عام، وعلاج البطانة الرقيقة بشكل خاص.

يميل العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح لبطانة الرحم الرقيقة إلى الفوز في تحقيق نتائج اوسع مع نتائج الدراسات المتتالية

الحد الأقصى لسمك بطانة الرحم البالغ 7 مم له قيمة تشخيصية ضعيفة للحمل السريري وفقاً لـ Yuan et al.، ولكن قد يبدو أنه يساعد في زرع الكيسة الأريمية [35].

أول تطبيق العلاج البلازمي للعقم البطني Chang et al 2015، ذكرت نتائج إيجابية للتسريب داخل الرحم من PRP ذاتي في تحسين ET. في دراسة أظهرت تحسناً في نتائج الحمل السريري للمرضى الذين يعانون من بطانة الرحم الرقيقة. شملت الدراسة خمسة مريضات لديهن تاريخ من بطانة الرحم الرقيقة، أربعة منهن أصبحن حوامل بعد ضخ البلازما الغنية بالصفائح الدموية (PRP). بدأ تجربته حقن 0.5 مل، أيام الحقن 8-10، كان سمك بطانة الرحم أعلى بكثير في مجموعة PRP منه في مجموعة التحكم (0.22 ± 7.65 مقابل 0.31 ± 6.52 مم، $P > 0.05$ ، على التوالي) كان لهذا تأثير كبير في هذا المجال وبدأ الاهتمام بالدراسات المستمرة لدراسة النتائج الأفضل [36].

تتابعت النتائج الإيجابية لدراسات عديدة

al. ، 2015 ، Eftekhar et al. ، 2016 ، Gleicher et al. ، 2015 ، Groenewoud وآخرون. ، 2016 ، ليبوفيتز وأورفيتو ، 2014 Chou et al 2015، مع نتائج مشجعة .

في دراسة مماثلة Nazaree et al 2016 وآخرون. في 20 مريضة لديها بطانة رقيقة تم إجراء التسريب داخل الرحم بمقدار 0.5 مل من PRP . كان لدى ثمانية عشر مريضاً حمل كيميائي ، منهم 16 مريضاً كان لديهم حمل سريري. Homodarse et al 2016 في دراسة بتقييم 10 مريضاً بطانة رقيقة ET المستمر > 7 مم وتبين أن PRP كان فعالاً في تجديد و نمو بطانة الرحم الرقيقة. [37]

Molenaer et al 2017 الذي أجرى دراسة على 19 مريضة ، بين 33 عاماً و 45 عاماً ولديهن تاريخ من بطانة الرحم الرقيقة ، تحسنت النتائج ، سمك بطانة الرحم < 7 مم مع أول استخدام لـ PRP ؛ وفي جميع الحالات الـ 19 ، كانت ETs < 9 ملم واضحة بعد الحقن الثاني مع 73.7٪ من اختبارات الحمل الإيجابية. [38]

تابعت ليلي نزارى ، إيران Nazaree et al 2018 مسار تحكم عشوائي دراسات متتالية بما في ذلك 83 امرأة ذات بطانة رحم رقيقة ، بطانة الرحم للعلاج بالهرمونات البديلة القياسية (HRT) > 7 ملم. زاد سمك بطانة الرحم بشكل ملحوظ إلى 8.67 ± 0.64 في مجموعة PRP مقارنةً بالضوابط ($p = 0.001$). وكانت هذه الزيادة أعلى لدى النساء اللاتي حملن في مجموعة PRP (قيمة $p = 0.031$). كان معدل الزرع ومعدل الحمل السريري لكل دورة أعلى بكثير في مجموعة PRP ($p = 0.002$ و 0.044 ، على التوالي).

دراسة أجراها Chokser et al 2017 لتقييم تأثير علاج PRP داخل الرحم على تحسن سماكة بطانة الرحم الرقيقة ، كانت سماكة بطانة الرحم ، ومعدل الحمل السريري 37٪ ، ومعدل الولادات الحية 27٪ أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة البلازما الغنية بالصفائح الدموية مقارنة بالمجموعة الضابطة. [37]

مولينا وآخرون Molina et al. تم تقييم مستقبلي لـ 19 مريضة لديها تاريخ من بطانة الرحم الرقيقة المقاومة للعلاج وتم إعطاء البلازما الغنية بالصفائح الدموية لها عن طريق الحقن داخل الرحم. في جميع الحالات ، وصل سمك بطانة الرحم إلى أكثر من 9 ملم بعد حقن البلازما الغنية بالصفائح الدموية (PRP) الثانية. وبلغت نسبة الحمل 73.7٪ ، منها 26.3٪ ولادات حية و 26.3٪ حمل مستمر. [38]

تشانغ وآخرون Chang et al تم التحقيق في مجموعة دراسة أكبر مكونة من 64 مريضة لديها بطانة الرحم الرقيقة (>7 مم) وتم حقنها داخل الرحم من البلازما الغنية بالصفائح الدموية إلى 34 مريضة. كان لدى مجموعة PRP بطانة الرحم تحسن سمك البطانة واضح، كانت معدلات الزرع والحمل السريري في مجموعة PRP من المجموعة الضابطة (27.94% مقابل 11.67%، $P < 0.05$ ؛ 44.12% مقابل 20%، $P < 0.05$ ، على التوالي). [39]

كيم وآخرون Kim et al تمت دراسة 22 مريضة لديهم بطانة الرحم الرقيقة >7 ملم. تم حقن PRP مرتين أو ثلاث مرات من يوم الدورة العاشر من دورة FET، وتم إجراء FET بعد 3 أيام من حقن PRP النهائي. كانت معدلات الزرع والحمل السريري والولادات الحية 12.7% و 30% و 20% على التوالي في الدورات المعالجة بالبلازما الغنية بالصفائح الدموية. [40]

تم إجراء دراسة لمتلازمة أشerman (AS) بواسطة كيم وآخرون Kim et al. لتقييم فعالية البلازما الغنية بالصفائح الدموية، حسن نتائج الولادات الحية. قدم PRP تحسنت بطانة الرحم، وخفض درجة التليف، وقلل من تنظيم التعبير عن علامات التليف. كما لوحظت أعداد أكبر من مواقع الزرع والولادات الحية. اثنتان كان لهما حمل كيميائي. [41]

زمانيان وآخرون Zamaniyan et al تم التحقيق في 98 مريضة. تم إعطاء خمسة وخمسين مريضة دفعات PRP داخل الرحم، معدلات الحمل السريرية (52.7% = $p < 0.003$) والحمل المستمر (50.9% = $p < 0.001$). وجد زيادة كبيرة في سمك بطانة الرحم (13.15 ± 1.42 ملم / $P < 0.001$). نلاحظ الزيادة الواضحة، في التحسن. [42]

تابعت في دراسات متتالية واسعة، دليلى نزارى، إيران. في تجربة معشاة ذات شواهد في عام 2021 بواسطة Nazari et al. بما في ذلك 418 امرأة المرضى PRP ومجموعات المراقبة. تلقت مجموعة PRP 0.5 مل. لوحظ ارتفاع معدلات الولادات الحية 39.28% [43].

أحدث دراسة نشرت Bakhsh et al 2022، وجدت أن 100 امرأة، كان لها نتائج حمل إيجابية بعد استخدام PRP. كان معدل الحمل 20% في مجموعة البلازما الغنية بالصفائح الدموية و 13.33% في مجموعة المراقبة، وبذلك نجد أن PRP قد يلعب دوراً في تحسين حالة الخصوبة، وأن هناك حاجة لدراسات أكبر. [44]

Xu et al شو وآخرون. تم تقييم 288 امرأة، تمت مقارنة 138 مريضاً يتلقون علاج PRP و 150 مريضاً لم يتلقوا العلاج وكانت معدلات الزرع والحمل السريري والولادات الحية أعلى في مجموعة PRP. باستثناء معدلات الزرع والإجهاض، كانت النتائج الأخرى ذات دلالة إحصائية. [45]

الجدول 7: جدول نتائج الدراسات العالمية

Table 7: نتائج سماكة بطانة الرحم ونتائج الحمل :

STUDY	TYPE OF STUDY	Participants	Age	Day of PRP	Average EMT Before PRP	Average EMT After PRP	Clinical Pregnancy Rate
Our study 2023 +hormonal therapy	Pilot	27	32.74 ± 6.48	10 - 12	6.07 ± 0.71 mm	8.32 ± 0.80 mm	5/27
Change al. 2015	Pilot	5	35.00 ± 4.00	10	6.22 mm	7.52mm	5/5
Zadehmodarres et al. 2017	Pilot	10	35.00 ± 5.00	11 - 12	7.52 mm	N / A	5/10
Nazari et al. 2016	Pilot	20	36.00 ± 3.00	16 - 18	N / A	N / A	18/20
Tandulwadkar et al. 2017	Pilot	64	31.00 ± 9.00	15 - 16	7.22 mm	N / A	39/64

Eftekhar et al.2018	RCT	66	32.50 ± 2.00	13	8.67 + 0.64 mm	8.04+0.27mm	14/33(s)vs. 8/33(c)
Hounyoung et al.2019	Pilot	20	37.50 ± 7.50	12,15,18	6.0 + 1.1 mm	N / A	6/20
Nazariet al .2019	RCT	60	33.11 ± 3.77	11 – 12	7.21mm	5.76mm	12/30(s)vs . 2/30 (c)
Change et al.2019	RCT	64	33.50 ± 1.50	10	7.65 + 0.22mm	6.52+0.31mm	15/34(s)vs . 6/30 (c)

الاستنتاجات والتوصيات :

وفقاً لهذه الدراسة ، تبين أن حقن البلازما الغنية بالصفائح الدموية (PRP) داخل الرحم، علاجاً آمناً ، الوصول إليه بسهولة ، وفعالاً، والعلاج غير المكلف الذي يمكن أن يتعاون مع أدوية الخصوبة. والتي تعمل على تحسين بطانة الرحم الرقيقة عن طريق زيادة التقبل ، والتعشيش أمام حالات بطانة الرحم الرقيقة (TE) وتحسين نتائج الحمل. نتيجة أساسية :

يتبين أن تطبيق حقن البلازما الغنية بالصفائح هو علاجاً محسناً ومحفزاً جيداً للعوامل المناعية لبطانة الرحم الرقيقة، وزيادة تحسنها، إنما يفضل أن يكون مع الدعم الهرموني المشارك ، عاملاً هاماً مساعداً في تجويد النتائج تحسين سماكة بطانة الرحم ورفع نتائج الحمل التام والولادة الحية.

-وقد تبين لنا نتائج الدراسات العالمية القريبة الدور الحقيقي الواسع للبلازما الغنية بالصفائح، قد يوازي نتائج العلاج بالخلايا الجذعية.

References

1. C. Simón, C. Moreno, J. Remohí, A. Pellicer Molecular interactions between embryo and 9 in the adhesion phase of human implantation Hum Reprod, 13 (Suppl 3) (1998), pp. 219-232
2. C. Simón, J.C. Martín, A. Galan, D. Valbuena, A. Pellicer Embryonic regulation in implantation Semin Reprod Endocrinol, 17 (1999), pp. 267-274
3. C. Simón, J.C. Martin, A. Pellicer Paracrine regulators of implantation Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynecol, 14 (2000), pp. 815-826
4. B.C. Paria, H. Lim, S.K. Das, J. Reese, S.K. Dey Molecular signaling in uterine receptivity for implantation Semin Cell Dev Biol, 11 (2000), pp. 67-76
5. P. Paiva, N.J. Hannan, C. Hincks, K.L. Meehan, E. Pruysers, E. Dimitriadis, et al. Human chorionic gonadotrophin regulates FGF2 and other cytokines produced by human endometrial epithelial cells, providing a mechanism for enhancing endometrial receptivity Hum Reprod, 26 (2011), pp. 1153-1162
6. L.A. Salamonsen, G. Nie, N.J. Hannan, E. Dimitriadis Society for reproductive biology founders' lecture 2009. Preparing fertile soil: the importance of endometrial receptivity Reprod Fertil Dev, 21 (2009), pp. 923-934
7. T. Strowitzki, A. Germeyer, R. Popovici, M. von Wolff The human endometrium as a fertility-determining factor Hum Reprod Update, 12 (2006), pp. 617-630
8. H. Achache, A. Revel Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation Hum Reprod Update, 12 (2006), pp. 731-746

9. R.J. Paulson Hormonal induction of endometrial receptivity *Fertil Steril*, 96 (2011), pp. 530-535
10. C. Simón, J. Landeras, J.L. Zuzuarregui, J.C. Martín, J. Remohí, A. Pellicer Early pregnancy losses in in vitro fertilization and oocyte donation *Fertil Steril*, 72 (6) (1999), pp. 1061-1065
11. A. Pellicer, C. Rubio, F. Vidal, Y. Minguez, C. Gimenez, J. Egozcue, et al. In vitro fertilization plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: an analysis of chromosome abnormalities in human preimplantation embryos *Fertil Steril*, 71 (6) (1999), pp. 1033-1039
12. R.G. Edwards Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod Biomed Online*, 14 (6) (2007), pp. 5-22
13. A. Revel Defective endometrial receptivity *Fertil Steril*, 97 (5) (2012), pp. 1028-1032
14. Zhang X, Chen C-H, Confino E, Barnes R, Milad M, Kazer RR. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer [Internet]. *Fertil Steril*. 2005 . 40-336 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.09.020>
15. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:37.
16. 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;79:1317-22.
17. Nasti CO, Ferriani RA, Raine-Fenning NJ, Martins WP. OC11.01: Endometrial injury performed in the non-transfer cycle and assisted reproduction outcomes: a randomized controlled trial [Internet]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013. . 20-1. Available from: <https://doi.org/10.1002/uog.12638>
18. Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ronel R, Friedler S. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure [Internet]. *Fertil Steril*. 198-201 ,2007. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.062>
19. Shokeir T, Ebrahim M, El-Mogy H. Hysteroscopic-guided local endometrial injury does not improve natural cycle pregnancy rate in women with unexplained infertility: randomized controlled trial [Internet]. *Obstet Gynaecol Res*. 2016. 1553-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/jog.13077>
20. Dain L, Ojha K, Bider D, Levron J, Zinchenko V, Walster S, et al. Effect of local endometrial injury on pregnancy outcomes in ovum donation cycles [Internet]. *Fertil Steril*. 2014. 45-1048. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.044>
21. Yeung TWY, Chai J, Li RHW, Lee VCY, Ho PC, Ng EHY. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2014;29:2474-81.
22. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A randomized trial of endometrial scratching before in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2019;380:325-34.
23. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure.

24. Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Bosch N, Martínez-Conejero JA, Alamá P, et al. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2013;99:508–1
25. Neves AR, Devesa M, Martínez F, Garcia-Martinez S, Rodriguez I, Polyzos NP, et al. What is the clinical impact of the endometrial receptivity array in PGT-A and oocyte donation cycles? *J Assist Reprod Genet*. 2019;36:1901–8.
26. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet Springer*. 2018;35:683–92.
27. Idelevich A, Vilella F: Mother and embryo cross-communication. *Genes (Basel)*. 2020, 11:376. 10.3390/genes11040376
28. Mahajan N, Sharma S: The endometrium in assisted reproductive technology: how thin is thin?. *J Hum Reprod Sci*. 2016, 9:3-8. 10.4103/0974-1208.178632
29. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:1286–1290. [
30. Garcia-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, Alvarez M, Bellver J, Fontes J, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online*. 2016;32:474–489.
31. Outcome study of five cases receiving in vitro fertilization after treatment of intrauterine platelet-rich plasma (PRP) for chronic endometritis. [PREPRINT]. *Panminerva Med*. 2021, 10.23736/S0031-0808.20.04247-0
32. Fabbro MD, Bortolin M, Taschieri S, Ceci C, Weinstein RL: Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence. *Platelets*. 2016, 27:276-85. 10.3109/09537104.2015.1116686
33. 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, 35:815-8. 10.1080/09513590.2019.1597344
34. Maria-Angeliki G, Alexandros-Efstratios K, Dimitris R, Konstantinos K. Platelet-rich Plasma as a Potential Treatment for Noncicatricial Alopecias. *Int J Trichol*. 2015;7:54–63.
35. Hombalegowda, R.; Ziegler, W. Evaluating the role of endometrial receptivity array (era) in patients with first Frozen Embryo Transfers (FET). *Fertil. Steril*. 2020, 113, e39–e40.
36. Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev*. 2007 Apr;21(2):101-17.
37. Benjamin RJ, McLaughlin LS. Plasma components: properties, differences, and uses. *Transfusion*. 2012
38. Molina A, Sanchez J, Sanchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod*.
39. 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:e14062.
40. 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.

41. Kim JH, Park M, Paek JY, Lee WS, Song H, Lyu SW. Intrauterine infusion of human platelet-rich plasma improves endometrial regeneration and pregnancy outcomes in a murine model of Asherman's syndrome. *Front Physiol.* 2020;11:105.
42. Zamaniyan M, Peyvandi S, Heidaryan Gorji H, Moradi S, Jamal J, Yahya Poor Aghmashhadi F, et al. Effect of platelet-rich plasma on pregnancy outcomes in infertile women with recurrent implantation failure: a randomized controlled trial.
43. Nazari L, Salehpour S, Hosseini S, Sheibani S, Hosseinirad H. The effects of autologous platelet-rich plasma on pregnancy outcomes in repeated implantation failure patients undergoing frozen embryo transfer: a randomized controlled
44. Bakhsh AS, Maleki N, Sadeghi MR, SadeghiTabar A, Tavakoli M, Zafardoust S, et al. Effects of autologous platelet-rich plasma in women with repeated implantation failure undergoing assisted reproduction. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26:84–7.
45. Xu Y, Hao C, Fang J, Liu X, Xue P, Miao R. Intrauterine perfusion of autologous platelet-rich plasma before frozen-thawed embryo transfer improves the clinical pregnancy rate of women with recurrent implantation failure. *Front Med*