



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών & Τμήμα Μαιευτικής



Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Εφαρμογές της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας στην Υπογονιμότητα
– Ανδρικός και Γυναικείος Παράγοντας

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η χρήση του PRP σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υπο-
βοηθούμενη αναπαραγωγή**

POST GRADUATE THESIS

The use of PRP in women undergoing assisted reproduction

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Μαρία Ξένου

Maria Xenou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Καρκαλούσος Πέτρος

Karkalousos Petros

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences & Department of Midwifery



Inter-department Post Graduate Program
Application of biomedical technology in infertility – male and female factor

POST GRADUATE THESIS

The use of PRP in women undergoing assisted reproduction

Maria Xenou

22006

marizaxenou@hotmail.gr

FIRST SUPERVISOR

Karkalousos Petros

SECOND SUPERVISOR

Anastasios Kriebardis

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης
Ημερομηνία εξέτασης: 08/07/2024

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Καρκαλούσος Πέτρος	
2 ^{ος} Εξεταστής	Κριεμπάρδης Αναστάσιος	

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μαρία Ξένου του Νικολάου, με αριθμό μητρώου 22006 φοιτήτρια του Διδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών των Τμημάτων Βιοϊατρικών Επιστημών και Μαιευτικής των Σχολών Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Ξένου Μαρία

Περίληψη

Εισαγωγή: Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας το οποίο επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους αναπαραγωγικής ηλικίας, παγκοσμίως. Για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας έχουν προταθεί πολλές θεραπείες. Η χρήση βιοενεργών παραγώγων, προερχόμενα από τον ίδιο τον ασθενή, έχουν λάβει τα τελευταία χρόνια μεγάλη δημοσιότητα. Ένα από αυτά είναι το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια το οποίο αποτελεί μία αυτόλογη συγκέντρωση ανθρώπινων αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων σε ένα μικρό όγκο πλάσματος του περιφερικού αίματος.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μία βιβλιογραφική ανασκόπηση με στοιχεία για το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) και την εφαρμογή του σε θεραπείες υπογονιμότητας.

Μέθοδος: Έγινε ανασκόπηση της υφιστάμενης βιβλιογραφίας σχετικά με το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) και τις εφαρμογές του στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, χρησιμοποιώντας τη μηχανή αναζήτησης δεδομένων PubMed της National Library of Medicine.

Αποτελέσματα: Πολλές έρευνες έχουν σημειώσει τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των θεραπειών με PRP σε ένα ευρύ φάσμα περιστατικών. Συγκεκριμένα, ως προς την αντιμετώπιση των προβλημάτων του ενδομητρίου υπάρχουν έρευνες που αναφέρουν τη χρήση του PRP και των θετικών αποτελεσμάτων του σε παθήσεις όπως το λεπτό ενδομήτριο, το σύνδρομο Asherman, τις επανειλημμένες αποτυχίες εμφύτευσης (RIF), την ενδομητρίτιδα και τις καθ' ἑξιν αποβολές. Επιπλέον, υπάρχουν έρευνες και για την έγχυση PRP στην ωοθήκη. Ενθαρρυντικά φαίνεται να είναι τα αποτελέσματα και στην πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια καθώς και στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα των ερευνών, για τη χρήση PRP στη θεραπεία της υπογονιμότητας, υποδηλώνουν ότι οι θεραπείες με το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια είναι πολλά υποσχόμενες, ενώ με την εκτέλεση παραπάνω μελετών η χρήση του PRP θα μπορούσε να αποτελεί προσέγγιση πρώτης γραμμής.

Λέξεις Κλειδιά: Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια, Υπογονιμότητα, Λεπτό Ενδομήτριο, Επαναλαμβανόμενη Αποτυχία Εμφύτευσης, Χρόνια Ενδομητρίτιδα, Σύνδρομο Asherman, Καθ' ἑξιν Αποβολές, Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια, Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Abstract

Introduction: Infertility is a global health problem affecting millions of people of reproductive age worldwide. Many treatments have been proposed to treat infertility. The use of bio-active derivatives, coming from the patient himself, have received a lot of publicity in recent years. One of them is platelet-rich plasma. Essentially, PRP is an autologous concentration of human platelets and growth factors in a small volume of peripheral blood plasma.

Purpose: The purpose of this dissertation is to do a literature review with data on platelet-rich plasma (PRP) and its application in infertility treatments.

Method: The existing literature on platelet-rich plasma (PRP) and its applications in the treatment of infertility was reviewed using the National Library of Medicine's PubMed data search engine.

Results: Many studies have noted the encouraging results of PRP treatments in a wide range of cases. Specifically, regarding the treatment of endometrial problems, there are studies that report the use of PRP and its positive results in diseases such as thin endometrium, Asherman syndrome, repeated implantation failures (RIF), endometritis and regular miscarriages. In addition, there are also investigations into the injection of PRP into the ovary. The results in premature ovarian failure as well as in Polycystic Ovary Syndrome seem to be encouraging too.

Conclusions: The research results on the use of PRP in the treatment of subfertility suggest that platelet-rich plasma treatments are promising, and with the above studies, the use of PRP could be a first-line approach. line.

Key words: Platelet Rich Plasma, PRP, Infertility, Thin Endometrium, Recurrent Implantation Failure, RIF, Chronic Endometritis, Asherman Syndrome, Recurrent Pregnancy Loss, RPL, Premature Ovarian Failure, POF, POI, Polycystic Ovary Syndrome, PCOS.

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Περίληψη	v
Abstract	vi
Συνοτομογραφίες	ix
Πρόλογος.....	1
1. Εισαγωγή.....	3
1.1 Αιμοπετάλια	3
1.1.1 Αιμόσταση.....	8
1.2 Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (Platelet Rich Plasma).....	12
1.2.1 Αυξητικοί Παράγοντες.....	17
1.3 Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή	19
1.3.1 Υπογονιμότητα	19
1.3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη γυναικεία γονιμότητα	19
1.3.3 Αίτια Γυναικείας Υπογονιμότητας	20
1.3.4 Τεχνικές Υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	22
1.3.5 Νομοθετικό πλαίσιο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	25
2. Μεθοδολογία.....	27
2.1 Ερευνητική Μέθοδος.....	27
2.2 Ερευνητικό Υλικό.....	27
2.3 Ερευνητική Διαδικασία	27
3. Αποτελέσματα	29
3.1 Ενδομήτριο	29
3.1.1 Λεπτό Ενδομήτριο.....	29
3.1.2 Επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης (RIF)	37
3.1.3 Σύνδρομο Asherman	47
3.1.4 Χρόνια ενδομητρίτιδα.....	53
3.1.5 Καθ' έξιν Αποβολές.....	54
3.2 Ωοθήκες	55
3.2.1 Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια.....	55
3.2.2 Φτωχή Ωοθηκική Απάντηση	60
3.2.3 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.....	68

4. Συζήτηση	72
5. Συμπεράσματα	77
Αναφορές.....	78

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
ADP	Adenosine Diphosphate	Διφωσφορική Αδερίνη
AFS	American Fertility Society Score	Βαθμολογία Αμερικάνικης Κοινότητας Γονιμότητας
AMH	Anti-Müllerian Hormone	Αντιμυλλέριος Ορμόνη
ATP	Adenosine Triphosphate	Τριφωσφορική Αδερίνη
BMI	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
c-AMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	Κυκλική Μονοφωσφορική Αδενοσίνη
c-GMP	Cyclic Guanosine Monophosphate	Κυκλική Μονοφωσφορική Γουανοσίνη
CTGF	Connective Tissue Growth Factor	Αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού
E2	Estradiol	Οιστραδιόλη
EGF	Epidermal Growth Factor	Επιδερμικός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
EMT	Endometrial Thickness	Πάχος του Ενδομητρίου
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας
FET	Frozen Embryo Transfer	Εμβρυομεταφορά κρυοσυντηρημένου εμβρύου
FGF	Fibroblast Growth Factor	Αυξητικός παράγοντας ινώδους
FSH	Follicle stimulation hormone	Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη
GIFT	Gamete IntraFallopian Transfer	Ενδοσαλπινγική μεταφορά γαμετών
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	Εκλυτική Ορμόνη των Γοναδοτροπινών
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	Χοριακή γοναδοτροπίνη
ICSI	Intra-Cytoplasmic Sperm Injection	Ενδοκυτταρική έγχυση σπέρματος
IGF1	Insulin-like Growth Factor 1	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας
IUI	Intrauterine Insemination	Ενδομήτρια Σπερματέγχυση
IVF	In Vitro Fertilization	Εξωσωματική Γονιμοποίηση
LAC	Lupus Anticoagulant	Αντιπηκτικού Λύκου
LH	Luteinizing Hormone	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
L/LR-PRP	Leukocyte PRP	PRP πλούσιο σε λευκοκύτταρα
L-PRF	Leukocyte Platelet Rich Fibrin	Ινώδες Πλούσιο σε Λευκοκύτταρα
LP-PRP	Leukocyte Poor PRP	PRP Φτωχό σε Λευκοκύτταρα
OCPs	Oral Contraceptive Pills	Αντισυλληπτικά Δισκία
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

PDGF	Platelet-Derived Growth Factor	Αιμοπεταλιακός Αυξητικός Παράγοντας
PF4	Platelet factor 4	Αιμοπεταλιακός Παράγοντας 4
PGI2	Prostacyclin	Τύπος Προσταγλανδίνης
PGTA	Pre-implantation Genetic Testing for Aneuploidy	Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος για Ανευπλοειδία
POF	Premature Ovarian Failure	Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια
POI	Premature Ovarian Insufficiency	Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια
POR	Poor Ovarian Reserve	Φτώχη Ωοθηκική Απάντηση
PRGF	Plasma Rich in Growth Factors	Πλάσμα Πλούσιο σε Αυξητικούς Παράγοντες
PRP	Platelet Rich Plasma	Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια
P-PRF	Pure Platelet Rich Fibrin	Ινώδες Πλούσιο σε Αιμοπετάλια
P-PRP	Pure PRP	Αγνό PRP
RANTES	Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted	Ρυθμισμένο σχετικά με την ενεργοποίηση, φυσιολογική έκφραση και έκκριση κυττάρων T
RCT	Randomized Controlled Trial	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή
RIF	Recurrent Implantation Failure	Επαναλαμβανόμενη Αποτυχία Εμφύτευσης
RPL	Repetitive Pregnancy Loss	Καθ' έξιν Αποβολή
TESE	Testicular Sperm Extraction	Χειρουργική Λήψη Σπέρματος
TGFβ	Transforming Growth Factor beta	Μετατρεπτικός Αυξητικός Παράγοντας
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας
vWF	Von Willebrand Factor	Παράγοντας Von Willebrand
ΠΩΑ	Premature Ovarian Failure	Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια
ΣΜΝ	Sexual Transmitted Diseases	Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα
ΣΠΩ	Polycystic Ovary Syndrome	Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Πρόλογος

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας το οποίο επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους αναπαραγωγικής ηλικίας, παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, υπογονιμότητα ορίζεται η αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από συχνές σεξουαλικές επαφές σε διάστημα δώδεκα μηνών (World Health Organization, 2023). Για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας έχουν προταθεί πολλές θεραπείες. Η χρήση βιοενεργών παραγόντων, προερχόμενα από τον ίδιο τον ασθενή, έχουν λάβει τα τελευταία χρόνια μεγάλη δημοσιότητα. Ένα από αυτά είναι το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια.

Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) είναι μία από αυτές τις σύγχρονες θεραπείες της αναγεννητικής ιατρικής, που αναπτύσσεται ταχέως τα τελευταία χρόνια και βρiscει μεγάλη ανταπόκριση τόσο στον ιατρικό χώρο όσο και στους ασθενείς.

Τα αιμοπετάλια παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση, με τον αγγειόσπασμο, το σχηματισμό θρόμβου και την αναγέννηση του ιστού. Πέρα από τη γνωστή δράση των αιμοπεταλίων, έρευνες δείχνουν ότι παράγονται αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες που βοηθούν στην αποκατάσταση του ιστού (Βενετικού, 2016) (Πάγκαλης, 2008).

Ουσιαστικά, το PRP, αποτελεί μία αυτόλογη συγκέντρωση ανθρώπινων αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων σε ένα μικρό όγκο πλάσματος του περιφερικού αίματος. Η επιστημονική λογική για τη θεραπεία PRP είναι ότι η έγχυση του στα σημεία τραυματισμού μπορεί να ξεκινήσει την ιστική επιδιόρθωση μέσω της απελευθέρωσης πολλών βιολογικά ενεργών παραγόντων (αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες, λυσοσώματα) και πρωτεϊνών προσκόλλησης που είναι υπεύθυνα για την έναρξη του καταρράκτη της αιμόστασης, σύνθεσης νέου συνδετικού ιστού και επαναγγείωσης (Everts, Onishi, Jayaram, Lana, & Mautner, 2020). Ένα από τα μεγαλύτερα οφέλη της χορήγησης PRP είναι ότι πρόκειται για μία αρκετά οικονομική λύση, καθώς η χορήγηση PRP δεν απαιτεί περίπλοκο εξοπλισμό ή εκπαίδευση για την εκτέλεσή του. Επιπλέον, λόγω της πρωτογενούς αυτόλογης προέλευσής του, δεν υπάρχει κάποιος κίνδυνος μετάδοσης ασθένειας ή πρόκλησης ανοσολογικών αντιδράσεων (Gurta, Paliczak, & Delgado, 2021). Έτσι, όλο και περισσότερες μελέτες και κλινικές δοκιμές γίνονται για να ερευνηθεί το PRP και να χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε περιστατικά. Επίσης, μέσω των νέων μελετών θα δημιουργηθεί και ένα πρωτόκολλο για τη διαδικασία λήψης, δημιουργίας και χρήσης του PRP καθώς μέχρι τώρα δεν υπάρχει (Σαββίδης, 2022).

Οι δυνατότητες των θεραπειών με πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP), έχει προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας. Πολλές

έρευνες έχουν σημειώσει τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των θεραπειών με PRP σε ένα ευρύ φάσμα περιστατικών. Συγκεκριμένα, ως προς την αντιμετώπιση των προβλημάτων του ενδομητρίου υπάρχουν έρευνες που αναφέρουν τη χρήση του PRP και των θετικών αποτελεσμάτων του σε παθήσεις όπως το λεπτό ενδομήτριο (Salman M. , et al., 2023), το σύνδρομο Asherman (Naghshineh, Rouholamin, & Derakhshandeh, 2023), τις επανειλημμένες αποτυχίες εμφύτευσης (RIF) (Eftekhar, Neghab, & Khani, 2024), την ενδομητρίτιδα (Ghallab, El-Beskawy, El-Shereif, & Rashad, 2023) και τις καθ' έξιν αποβολές (Nazari L. , et al., 2022). Επιπλέον, υπάρχουν έρευνες και για την έγχυση PRP στην ωοθήκη. Ενθαρρυντικά φαίνεται να είναι τα αποτελέσματα και στην πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (Shrivastava, More, Shrivastava, Choudhary, & Shrivastava, 2024) καθώς και στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (Merhi, Mouanness, Wang, & Seckin, 2023).

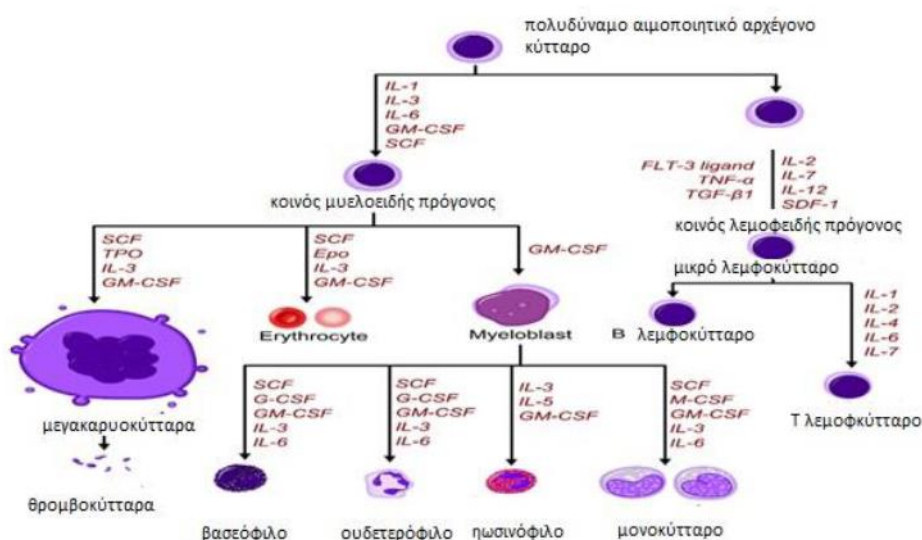
Τα αποτελέσματα των ερευνών, για τη χρήση PRP στη θεραπεία της υπογονιμότητας, υποδηλώνουν ότι οι θεραπείες με το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια είναι πολλά υποσχόμενες, ενώ με την εκτέλεση παραπάνω μελετών η χρήση του PRP θα μπορούσε να αποτελεί προσέγγιση πρώτης γραμμής.

1. Εισαγωγή

1.1 Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια ή αλλιώς θρομβοκύτταρα είναι τα πιο μικρά κύτταρα από τα έμμορφα συστατικά του αίματος. Δεν έχουν πυρήνα ή πυρηνικό υλικό. Ουσιαστικά είναι θραύσματα κυττάρων, των μεγακαρυοκυττάρων, που απαντούν στο μυελό των οστών.

Η προγονική μορφή των αιμοπεταλίων είναι η μεγακαρυοβλάστη, κύτταρο με βαθύχρωμο πρωτόπλασμα, συχνά με ψευδοπόδια, και πυκνό σκοτεινό πυρήνα. Η μεγακαρυοβλάστη εξελίσσεται προς άωρο μεγακαρυοκύτταρο, που είναι πολύ μεγαλύτερο από όλα τα άλλα κύτταρα του μυελού. Έχει πλούσιο κυτταρόπλασμα, σαφές περίγραμμα και πυρήνα, μονήρη και στρογγυλό στην αρχή, που διαιρείται μέσα στο κύτταρο χωρίς αυτό να προχωρεί σε μίτωση. Καταλήγει στο ώριμο μεγακαρυοκύτταρο, κύτταρο πολύ μεγάλο και πολυπύρηνο με πρωτόπλασμα, το οποίο κατατέμενεται άτακτα αποδίδοντας μικρά θραύσματα που αποτελούν τα αιμοπετάλια (Λουκόπουλος & Πολίτου, 2015). Τα κυτταρικά θραύσματα που εισέρχονται στην κυκλοφορία ως αιμοπετάλια χαρακτηρίζονται από ικανότητα αμοιβαδοειδούς κίνησης, παρόμοιας με αυτή των λευκοκυττάρων.



Εικόνα 1: Αιμοποίηση αιμοπεταλίων. Πηγή:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic_growth_factors.png

Ο φυσιολογικός αριθμός των αιμοπεταλίων στο αίμα είναι 150×10^9 έως 300×10^9 ανά L ($150-300 \times 10^3$ ανά mm^3). Η διάρκεια ζωής τους είναι περίπου 5-9 ημέρες. Στη συνέχεια, καταστρέφονται στο ήπαρ και στον σπλήνα (Stuart, 2013). Τα αιμοπετάλια

αποτελούνται από 60% πρωτεΐνες, 15% λιπίδια και 8% υδρογονάνθρακες. Σημαντικά στοιχεία που υπάρχουν είναι το μαγνήσιο, ασβέστιο, κάλιο και ψευδάργυρο (Richard, 1993).

Εμφανίζονται ως ερυθροϊώδεις αμφίκυρτοι δίσκοι (2-4 μm) και κατά ομάδες. Το δισκοειδές αυτό σχήμα οφείλεται στον εσωτερικό σκελετό τους, ο οποίος αποτελείται από πολυμερή τουμπουλίνης, σπεκτρίνης και ακτίνης, καθώς και από τις συνοδές τους πρωτεΐνες. Η τουμπουλίνη είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από δύο παρόμοιες σφαιρικές πρωτεΐνες που ονομάζονται α -τουμπουλίνη και β -τουμπουλίνη και συνδέονται ισχυρά μεταξύ τους με μη ομοιοπολικούς δεσμούς. Οι πρωτεΐνες αυτές συναθροίζονται σε μεγάλα πολυμερή που καλούνται μικροσωληνίσκοι. Κάθε μικροσωληνίσκος έχει κυλινδρική μορφή και διάμετρο 25 nm, ενώ είναι τοποθετημένος στην περιφέρεια του ώριμου αιμοπεταλίου. Όπως αποδείχθηκε από πειράματα σε διαγονιδιακά ποντίκια που δεν είχαν τη δυνατότητα να συνθέτουν επαρκείς ποσότητες τουμπουλίνης, οι μικροσωληνίσκοι είναι αποκλειστικά υπεύθυνοι για το δισκοειδές σχήμα των αιμοπεταλίων. Η εσωτερική επιφάνεια του δικτύου των μικροσωληνίσκων υποστηρίζεται από ένα πυκνό πλέγμα σπεκτρίνης. Τα μόρια της σπεκτρίνης είναι διπολικά τετραμερή μήκους 200 nm το καθένα, που διαπλέκονται με γέφυρες ακτίνης ώστε να σχηματίσουν ένα δίκτυο. Οι γέφυρες ακτίνης με τη σειρά τους αποτελούνται από ινίδια ακτίνης που πηγάζουν από το κυτταρόπλασμα και σχηματίζουν γέφυρες με τα ακανθώδη άκρα τους. Πολλά από αυτά τα άκρα είναι συνδεδεμένα με την πρωτεΐνη αντουσίνη, η οποία τα οδηγεί προς την κατεύθυνση της σπεκτρίνης. Το άλλο άκρο των ινιδίων της ακτίνης προς το εσωτερικό του κυτταροπλάσματος ενώνεται μέσω μορίων της φιλαμίνης A με την α -άλυσσο του υποδοχέα του παράγοντα von Willebrand (GPIIb/IIIa/IX/V). Η εξωτερική πλευρά τους είναι σχετικά λεία και έχει ένα παχύ στρώμα που ονομάζεται γλυκοκαλυκας. Κάτω από την γλυκοκαλυκή επιφάνεια βρίσκεται η λιπιδική διπλοστιβάδα, η οποία είναι ασυμπίεστη και ασταθής. Τέλος, η υπομεμβρανώδης περιοχή των αιμοπεταλίων βρίσκεται κάτω από τη λιπιδική διπλοστιβάδα και έχει μεγάλη σημασία για τη λειτουργία τους. Περιέχει ένα σύστημα λεπτών ινών ακτίνης το οποίο απαιτείται για την αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων και τη μετατόπιση των υποδοχέων και των σωματιδίων στην επιφάνεια τους. Η αλληλεπίδραση των κυτταροπλασματικών περιοχών με πρωτεΐνες ρυθμίζουν τις διαδικασίες σηματοδότησης που απαιτούνται για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Μάλλη, 2021). Στο πρωτόπλασμα υπάρχει ο μικροσωληνιακός σκελετός, το πυκνό σωληνιακό σύστημα, τα μιτοχόνδρια και τα κοκκία (δ και α κοκκία) (Βενετίκου, 2016) (Πάγκαλης, 2008).

Μέσα στο κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων έχουν ταυτοποιηθεί 2 ειδών κοκκία: τα «άλφα» και τα «πυκνά» ή «δέλτα», ενώ έχει ανιχνευθεί και μεγάλος αριθμός

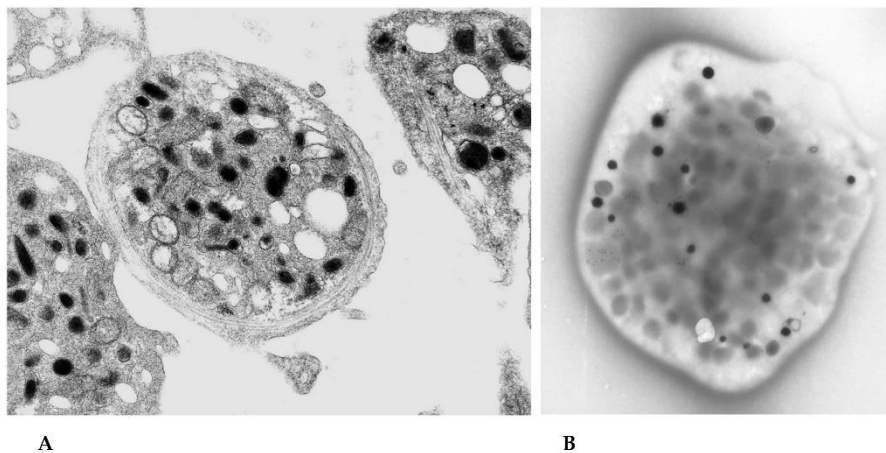
λυσοσωμάτων. Τα α κοκκία περιέχουν ποικίλες πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων πήξης, μορίων προσκόλλησης, καθώς και αυξητικών παραγόντων. Τα α κοκκία σχηματικά αποτελούνται από 1) μια έκκεντρη, διαυγή ζώνη που περιέχει διάφορους μικροσωληνίσκους που σχετίζονται με τον παράγοντα von Willebrand, ενώ εκεί ανευρίσκονται και η πρωτεΐνη μουλτιμερίνη και ο παράγοντας V, 2) ένα πυκνό «πυρηνοειδές» που περιέχει τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 και τη β-θρομβοσφαιρίνη και 3) μια ενδιάμεση ζώνη, όπου υπάρχουν οι περισσότερες διαλυτές πρωτεΐνες των α-κοκκίων. Η μεμβράνη των α-κοκκίων χρησιμεύει ως αποθήκη για την Ρ-σελεκτίνη (μια πρωτεΐνη της έσω στιβάδας που μετατοπίζεται στο εξωτερικό του κυττάρου μετά την ενεργοποίησή του και τη συμμετοχή του στη διαδικασία πήξης). Τέλος, τα α-κοκκία περιέχουν και μία σειρά από πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως το ινωδογόνο, η αλβουμίνη και η IgG (Πάγκαλης, 2008).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ Α-ΚΟΚΚΙΩΝ	
Τύπος	Παραδείγματα
Πρωτεΐνες συνδεδεμένες με την μεμβράνη	αIIbβ3, GPIb-IX-V, GPVI, Ρ-σελεκτίνη
Πηκτικά, αντιπηκτικά και ινωδολυτικές πρωτεΐνες	Παράγοντες V, IX, XIII, αντιθρομβίνη, πρωτεΐνη S, αναστολέας ιστικού παράγοντα, πλασμινογόνο, α2-μακροσφαιρίνη
Προσκολλητικές πρωτεΐνες	Ινωδογόνο, παράγοντας vonWillebrand, θρομβοσπονδίνη
Χημειοκίνες	CXCL1 (GRO-α), CXCL4 (PF4), CXCL5 (ENA-78), CXCL8 (IL8), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES)
Αυξητικοί παράγοντες	Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων, αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης, αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β
Αγγειογενείς παράγοντες και αναστολείς	Παράγοντας ανάπτυξης αγγειακού ενδοθηλίου, αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών, αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων, αγγειοστατίνη, ενδοστατίνη
Μικροβιοκτόνες πρωτεΐνες	Θυμοσίνη-β4, θρομβοκιδίνες1 και 2
Ανοσοποιητικοί μεσολαβητές	Πρόδρομη μορφή συμπληρώματος C3, Πρόδρομη μορφή συμπληρώματος C4, IgG

Πίνακας 1: Συντομογραφίες: CCL, chemokine (C–C motif) ligand; CXCL, chemokine (C–X–C motif) ligand; ENA-78, epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78; GP, glycoprotein; GRO-α, growth-regulated oncogene α; IgG, immunoglobulin G; IL8, interleukin 8; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; MIP-1α, macrophage inflammatory protein 1α; PF4, platelet factor 4; RANTES, regulated on activation normal T cell expressed and secreted. Ο πίνακας προέρχεται από τον Πίνακα 2 της πηγής: (Gremmel et.al., 2016).

Τα πυκνά/δ κοκκία ονομάζονται έτσι, επειδή κάτω από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφανίζουν μια αυξημένη πυκνότητα ηλεκτρονίων, όταν μικροσκοπούνται ολικά παρασκευάσματα. Τα κοκκία αυτά περιέχουν σεροτονίνη, ATP και ADP, καθώς και ασβέστιο και πυροφωσφορικό οξύ. Επίσης, περιέχουν ισταμίνη, ντοπαμίνη και αδενοσίνη. Αυτοί οι μη αυξητικοί παράγοντες έχουν θεμελιώδη επιρροή στη θεραπεία των πληγών. Το ADP των

πυκνών κοκκίων εξωκυτταρώνεται μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και συμβάλει στην ενεργοποίηση περισσότερων αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων P2. Κάτι αντίστοιχο έχει προταθεί και για το ATP, παρόλο που τα πειραματικά δεδομένα δεν έχουν ακόμα επιτρέψει τη διασαφήνιση του ρόλου του ATP των αιμοπεταλίων. Η σεροτονίνη δε συντίθεται από τα αιμοπετάλια, αλλά προσλαμβάνεται από το πλάσμα και αποθηκεύεται στα πυκνά κοκκία. Απελευθερώνεται ξανά μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και δρα στους 5HT₂ υποδοχείς, ως αγωνιστής ενεργοποίησης. Ο ρόλος του πυροφωσφορικού δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστός. Μετά την έναρξη της διαδικασίας πήξης, τα αιμοπεταλιακά κοκκία απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στο πλάσμα του αίματος, μέσω καναλιών που ανοίγονται από το κυτταρόπλασμα τους την επιφάνεια του αιμοπεταλίου. Με αυτόν τον τρόπο αλλάζει το τοπικό μικροπεριβάλλον των αιμοπεταλίων προς όφελος της πήξης, ώστε να σχηματιστεί ένα σταθερός θρόμβος (Πάγκαλης, 2008).



Εικόνα 2: Φυσιολογικά Αιμοπετάλια. Α) Τα μαύρα σωμάτια αποτελούν τα α-κοκκία. Β) Τα μαύρα σωμάτια είναι τα πυκνά κοκκία. Πηγή: GunningWTIII, RaghavanM, CalomeniEP, TurnerJN, RoysamB, RoysamS, SmithMR, KouidesPA, LachantNA. A Morphometric Analysis of Platelet Dense Granules of Patients with Unexplained Bleeding: A New Entity of Delta-Microgranular Storage Pool Deficiency. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(6):1734. <https://doi.org/10.3390/jcm9061734>

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΥΚΝΩΝ ΚΟΚΚΙΩΝ	
Τύπος	Παραδείγματα
Κατιόντα	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , K ⁺

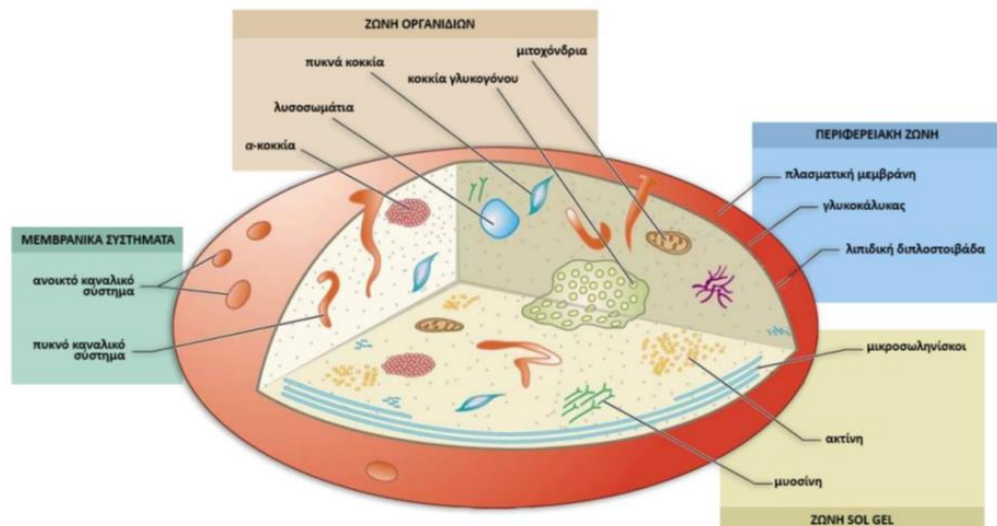
Φωσφορικά	Πολυφωσφορικό, πυροφωσφορικό
Βιοενεργέςαμίνες	Σεροτονίνη, ισταμίνη
Νουκλεοτίδια	ADP, ATP, UTP, GTP

Πίνακας 2: Συντομογραφίες: ADP διφωσφορική αδενίνη. ATP τριφωσφορικήαδενίνη. GTP τριφωσφορικήγουανίνη, UTP τριφωσφορικήουρακίλη. Ο πίνακας προέρχεται από τον Πίνακα 3 της πηγής: (Gremmel, Frelinger, & Michelson, 2016)

Πίνακας 3: Ο πίνακας προέρχεται από τον Πίνακα 4 της πηγής: (Gremmel et. al., 2016).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΛΥΣΟΣΩΜΑΤΩΝ	
Τύπος	Παραδείγματα
Ένζυμα αποικοδόμησης πρωτεϊνών	Καθεψίνες, ελαστάση, κολλαγενάση, καρβοξυπεπτιδάση
Ένζυμα αποικοδόμησης υδατανθράκων	Γλυκοσιδάση, γαλακτοσιδάση, μαννοσιδάση
Ένζυμα διασπάσεως φωσφορικού εστέρα	Οξική φωσφατάση

Τα ανθρώπινα αιμοπετάλια περιέχουν επίσης 0 έως 2 σφαιρικά λυσοσώματα, τα οποία είναι ελαφρώς μικρότερα από τα α-κοκκία (με διάμετρο 200-250nm). Ο ρόλος των λυσοσωματικών κοκκίων φαίνεται να συνίσταται στην έναρξη της διαδικασίας εξωκύττωσης του περιεχομένου των λοιπών κοκκίων. Τα λυσοσώματα των αιμοπεταλίων φέρουν ένζυμα αποικοδόμησης πρωτεϊνών όπως οι καθεψίνες, η ελαστάση και η κολλαγενάση καθώς και ένζυμα που αποικοδομούν υδατάνθρακες, όπως η γλυκοσιδάση και η γαλακτοσιδάση. Επιπλέον διαθέτουν και την όξινη φωσφατάση ως ένζυμο υπεύθυνο για την διάσπαση του φωσφορικού εστέρα. Τα LAMP-1, LAMP-2 και CD63 βρίσκονται στη λυσοσωμική μεμβράνη σε κατάσταση υψηλής γλυκοζυλίωσης και ενισχύουν την προστατευτική της λειτουργία (Gremmel, Frelinger, & Michelson, 2016).



Εικόνα 3:

Η υποмикροσκοπική δομή των αιμοπεταλίων. Πηγή: McKenzie, S. B., Williams L. J. 2010. *Clinical Laboratory Hematology*, 2nd ed., Pearson, p. 726.

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων είναι να βοηθούν στην πρόληψη ή στη διακοπή της αιμορραγίας, μια διαδικασία η οποία ονομάζεται αιμόσταση. Η αιμόσταση περιλαμβάνει τη συστολή (σπασμό) των αγγείων, το σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου και τη διατήρηση ακεραιότητας και αποκατάστασης του ενδοθηλίου των αγγείων. Προσφύονται στην επιφάνεια του αγγείου και περιέχουν ενζυματικούς παράγοντες για την πήξη του αίματος. Τα αιμοπετάλια επίσης, εμπλέκονται και στην ανάπτυξη των αθηρωματικών βλαβών καθώς και στην νεοαγγειογένεση μέσω της απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών και αυξητικών παραγόντων όπως RANTES, Scd401, PF4, TGFβ, PDGF και VEGF, οι οποίοι βρίσκονται στα α κοκκία. Τέλος, τα αιμοπετάλια φαίνεται ότι παίζουν ρόλο και στην μετάσταση των καρκινικών κυττάρων κυρίως λόγω της δράσης τους στη νεοαγγειογένεση.

1.1.1 Αιμόσταση

Όταν κάποιο αγγείο υποστεί τραυματισμό, ενεργοποιούνται διάφοροι φυσιολογικοί μηχανισμοί με στόχο την αιμόσταση, δηλαδή τη διακοπή της απώλειας αίματος. Η βασική φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι η ταχεία διακοπή της αιμορραγίας κάτι που επιτυγχάνεται με τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων στο σημείο του τραυματισμού και το σχηματισμό θρόμβου. Κάθε ρήξη του αγγειακού ενδοθηλίου εκθέτει και φέρει σε επαφή το ενδοθηλιακό κολλαγόνο με τα στοιχεία του αίματος. Η έκθεση αυτή αποτελεί το εναρκτήριο έναυσμα για τρεις διαφορετικούς μεταξύ τους, αλλά αλληλοεπικαλυπτόμενους αιμοστατικούς μηχανισμούς: 1) αγγειόσπασμο, 2) σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου και 3) ανάπτυξη ενός δικτύου ινικής που σταθεροποιεί και περιβάλλει τον θρόμβο (Stuart, 2013).

1.1.1.1 Αγγειόσπασμος

Η καταστροφή του τοιχώματος των αγγείων οδηγεί σε άμεση συστολή των λείων μυϊκών τους ινών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του ελλείμματος του αγγειακού τοιχώματος και τη μείωση της αιματικής ροής. Ο σπασμός του αγγείου, ωστόσο, από μόνος του απλά ελαττώνει ή σταματά προσωρινά την απώλεια του αίματος, καθώς ο τόνος του τοιχώματος των αγγείων αργά ή γρήγορα επανέρχεται στα αρχικά του επίπεδα (McGeown, 2011).

1.1.1.2 Αιμοπεταλιακός Θρόμβος

Σε απουσία αγγειακής βλάβης, τα αιμοπετάλια απωθούνται τόσο μεταξύ τους όσο και μακριά από το ενδοθήλιο των αγγείων. Το ενδοθήλιο είναι μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο που επικαλύπτει το κολλαγόνο του συνδετικού ιστού και λοιπές πρωτεΐνες που είναι ικανές στο να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια για το σχηματισμό θρόμβου. Έτσι ένα ακέραιο ενδοθήλιο φυσιολογικά διαχωρίζει το αίμα από το κολλαγόνο και τους λοιπούς ενεργοποιητές αιμοπεταλίων του αγγειακού τοιχώματος. Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν προστακυκλίνη (PGI₂, τύπος προσταγλανδίνης) η οποία παρεμποδίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και προκαλεί αγγειοδιαστολή, καθώς και μονοξείδιο του αζώτου (NO), το οποίο δρα επίσης ως αγγειοδιασταλτικό και αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η κυτταροπλασματική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων περιέχει ένζυμο, γνωστό ως CD39, του οποίου η ενεργή θέση προσανατολίζεται προς το αίμα. Η CD39 ADPάση καταλύει την μετατροπή του ADP σε αδενοσίνη με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η περαιτέρω αιμοπεταλιακή συσσώρευση. Το ADP απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και διεγείρει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αυτοί οι προστατευτικοί μηχανισμοί είναι απαραίτητοι για να διασφαλίσουν ότι τα αιμοπετάλια δε θα προσκολληθούν μεταξύ τους και με το αγγειακό τοίχωμα, έτσι ώστε να μην παρεμποδίζεται η ροή του αίματος όταν το ενδοθήλιο είναι ακέραιο (Stuart, 2013). Οι υποδοχείς του ADP στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων ανήκουν στην οικογένεια των P2 υποδοχέων που αποτελείται από δύο τάξεις: τον P2X συζευγμένο με διαύλους κατιόντων και τους P2Y συζευγμένους με πρωτεΐνη G. Στον άνθρωπο έχουν ταυτοποιηθεί τρεις υποδοχείς: ο P2X₁ διαύλων κατιόντων, που ενεργοποιείται από το ATP, και δύο υποδοχείς πρωτεΐνης G, ο P2Y₁ και ο P2Y₁₂, που και οι δύο ενεργοποιούνται από το ADP. Πάντως, εκτός από τους υποδοχείς της οικογένειας P2, τα αιμοπετάλια φέρουν στη μεμβράνη τους πλήθος άλλων υποδοχέων, το σύνολο των οποίων συμμετέχει στην ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων με τελικό σκοπό τη δημιουργία θρόμβου (Πάγκαλης, 2008).

Όταν ένα αγγείο τραυματίζεται και διαρρηγνύεται το ενδοθήλιο, οι πρωτεΐνες στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων πλέον είναι σε θέση να προσδεθούν στις εκτεθειμένες ίνες του

κολλαγόνου. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο του τραυματισμένου αγγείου επιτυγχάνεται μέσω του παράγοντα Von Willebrand (VWF). Το μόριο αυτό συνδέεται με το κολλαγόνο του ενδοθηλίου και στη συνέχεια με τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης Ib (GPIb) που βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων (Stuart, 2013) (Λουκόπουλος & Πολίτου, 2015). Συγχρόνως τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν έναν αριθμό χημικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και ενός παραγώγου του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος που ονομάζεται θρομβοξάνη A₂. Οι χημικές αυτές ουσίες αυξάνουν την ικανότητα συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη θετικής επανατροφοδότησης κατά τον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου, γεγονός που επιφέρει την αύξηση του μεγέθους του, ώστε αυτός να μπορεί να σταματήσει την αιμορραγία αποφράσσοντας το τοίχωμα του κατεστραμμένου αγγείου. Ο χρόνος ροής (δηλαδή ο χρόνος που μεσολαβεί για να σταματήσει η ορατή απώλεια αίματος από μια μικρή διατρίαινουσα αμυχή) είναι συνήθως λιγότερος από 5 λεπτά, αλλά μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε περιπτώσεις διαταραχής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (McGeown, 2011).

Οι βασικές αρχές ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων έχουν ως εξής: Στα αγγεία η ενδοθηλιακή στιβάδα λειτουργεί αντιθρομβωτικά, αφενός με το να διαχωρίζει το αίμα από το υπενδοθηλιακό δίκτυο πρωτεϊνών αφετέρου με το να συνθέτει και να εκκρίνει προστακυκλίνη και νιτρικό οξύ. Αυτά τα δύο αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με την ικανότητά τους να αυξάνουν το cAMP και το cGMP αντίστοιχα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν επίσης στην αυλική τους επιφάνεια το CD39, το οποίο είναι ένα ένζυμο που μετατρέπει το ATP σε ADP και τελικά σε AMP, με αποτέλεσμα να εξαφανίζει το ATP/ADP από το τοίχωμα των αγγείων για να και να αποτρέπει την αντίδραση μετά αιμοπετάλια. Αντίθετα, σε καταστροφή του τοιχώματος των αγγείων, τα αιμοπετάλια καταρχήν ωθούνται προς το τοίχωμα των αγγείων από τα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια. Εκεί ανιχνεύουν την εκτεθειμένη υπενδοθηλιακή στιβάδα με τις περιεχόμενες θρομβογενικές πρωτεΐνες. Στη συνέχεια ξεκινάει η ανάδραση της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων, μιας υπομονάδας πλούσιας σε λευκίνη του συμπλέγματος του GPIIb-V-IX, με τον παράγοντα του von Willebrand (vWF), μιας μεγάλης πολυμερούς γλυκοπρωτεΐνης που βρίσκεται στις υπενδοθηλιακές ίνες κολλαγόνου. Αυτή η πρώτη ανάδραση είναι αναστρέψιμη και επιτρέπει στα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια να επιβραδυνθούν και να ωθηθούν περαιτέρω προς το τοίχωμα του τραυματισμένου αγγείου. Στη συνέχεια γίνεται η σταθερή προσκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω της σύνδεσης του κολλαγόνου στους πολυάριθμους υποδοχέα του στα αιμοπετάλια, συμπεριλαμβανομένης της α₂β₁ ιντεγκρίνης και του υποδοχέα GPVI καθώς επίσης και με την πρόσδεση του vWF στην αIIbβ₃ ιντεγκρίνη. Συγχρόνως,

επιταχύνεται η ενεργοποίηση και η διέγερση περισσότερων αιμοπεταλίων μέσω πολλαπλών αγωνιστών, όπως το κολλαγόνο που δημιουργείται από ιστικούς παράγοντες από το τραυματισμένο αγγείο και θρομβοξάνη A2 (TXA2). Τέλος, παράλληλα με τα παραπάνω απελευθερώνονται και μεγάλα ποσά ADP και ATP (Πάγκαλης, 2008).

1.1.1.3 Πήξη του αίματος

Οι αιμοπεταλιακοί θρόμβοι είναι ασταθείς, παροδικές δομές οι οποίες όμως γρήγορα εμπεδώνονται στη θέση τους λόγω του σχηματισμού πηγματος ινικής ή ινώδους. Η πήξη εξαρτάται από μια οικογένεια πρωτεϊνών του πλάσματος. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι γνωστές ως παράγοντες της πήξεως και οι περισσότεροι από αυτούς παράγονται στο ήπαρ μέσω αντιδράσεων που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ. Κανονικά, οι παράγοντες αυτοί απαντώνται ως αδρανή προ-ένζυμα, αλλά όταν ενεργοποιηθεί ένας από αυτούς ενεργοποιεί και τον επόμενο κ.ο.κ. σε μία αλυσίδα αντιδράσεων. Τα επόμενα βήματα στη διαδικασία της πήξης προϋποθέτουν την παρουσία ιόντων Ca^{2+} και φωσφολιπιδίων. Ο καταρράκτης των αντιδράσεων της πήξης του αίματος τελικά οδηγεί στη μετατροπή της προθρομβίνης (παράγοντα II) σε ενεργό θρομβίνη. Η θρομβίνη καταλύει πρώτα την μετατροπή του ινωδογόνου (παράγοντα I) σε μονομερή ινώδους και, στη συνέχεια, στον πολυμερισμό τους (μέσω του σχηματισμού δεσμών ανάμεσα στις πολυμερισμένες ίνες) σε ινική. Τα αδιάλυτα πολυμερή ινώδους διαπλέκονται σε ένα δίκτυο που στηρίζει και σταθεροποιεί τον αιμοπεταλιακό θρόμβο. Ο σχηματισμός του δικτύου ινικής (ινώδους) πραγματοποιείται πολύ πιο γρήγορα όταν από τον τραυματισμένο ιστό εκλύεται ιστική θρομβοπλασίνη (Stuart, 2013). Ο θρόμβος που σχηματίζεται εγκλωβίζει ερυθροκύτταρα και άλλα κύτταρα του αίματος, γεφυρώνει το έλλειμμα στο τοίχωμα των αγγείων και καθιλώνει τα αιμοπετάλια. Μετά από αρκετή ώρα, η συστολή του θρόμβου έλκει τα όρια του κατεστραμμένου αγγείου μεταξύ τους εξωθώντας τον καθαρό ορό (δηλαδή το υγρό που απομένει, αφού πήξει το πλάσμα) που περιέχεται στο θρόμβο προς τα έξω (McGeown, 2011).

Η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες (ινική) γίνεται με δύο βασικούς τρόπους: 1) με την ενδογενή οδό της πήξης που αναφέρεται στο σχηματισμό θρόμβου μέσα σε δοκιμαστικό σωλήνα χωρίς την προσθήκη εξωγενών ουσιών στο αίμα (η ενδογενής οδός είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό θρόμβων στα τραυματισμένα αγγεία, με την επαφή του κολλαγόνου με το πλάσμα) και 2) με την εξωγενή οδό της πήξης, που οφείλει το όνομά της στη μεσολάβηση μίας ουσίας, η οποία δεν αποτελεί συστατικό του αίματος (Stuart, 2013).

Η ενδογενής οδός της πήξης ενεργοποιείται από την έκθεση του πλάσματος σε αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, όπως οι κολλαγόνες ίνες στη θέση της βλάβης ή το γυάλινο τοίχωμα του δοκιμαστικού σωλήνα. Η επαφή αυτή ενεργοποιεί μια πρωτεΐνη του πλάσματος

που ονομάζεται παράγοντας XII και είναι στην ουσία μια πρωτεάση (πρωτεολυτικό ένζυμο). Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII ενεργοποιεί με τη σειρά του έναν άλλο παράγοντα πήξης, ο οποίος ενεργοποιεί κάποιον άλλο. (Stuart, 2013).

1.1.4 Ινωδόλυση και απομάκρυνση του θρόμβου

Η πήξη του αίματος δεν μπορεί να συνεχίζεται ανεξέλεγκτα, ενώ τα αγγεία δεν μπορούν να παραμένουν μονίμως αποκλεισμένα. Ένας μεγάλος αριθμός φυσιολογικών ουσιών δρουν ως αντιπηκτικά, αναστέλλοντας τον σχηματισμό θρόμβου στα φυσιολογικά αγγεία. Υπάρχει επίσης, ένας μηχανισμός για τη λύση του θρόμβου μετά την αποκατάσταση του τοιχώματος του αγγείου που είχε υποστεί βλάβη. Η αποκατάσταση αυτή εξαρτάται από ένα πρωτεολυτικό ένζυμο, την πλασμίνη, η οποία σχηματίζεται από το πλασμινογόνο, ύστερα από την ενεργοποίηση του καταρράκτη των αντιδράσεων της πήξης του αίματος. Η πλασμίνη καταλύει την αποδόμηση της ινικής, φαινόμενο που ονομάζεται ινωδόλυση, ενώ τα φαγοκύτταρα απομακρύνουν τα απομεινάρια του θρόμβου (McGeown, 2011).

1.2 Πλάσμα Πλούσιο σε Αιμοπετάλια (Platelet Rich Plasma)

Το Platelet-Rich Plasma ή αλλιώς PRP είναι μια αυτόλογη συγκέντρωση ανθρώπινων αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων, σ' ένα μικρό όγκο πλάσματος του περιφερικού αίματος. Ένα τυπικό δείγμα αίματος αποτελείται από 93% ερυθροκύτταρα, 6% αιμοπετάλια και 1% λευκοκύτταρα. Στο PRP το ποσοστό των αιμοπεταλίων είναι 94% επί του παρασκευάσματος.

Οι θεραπείες με PRP χρησιμοποιούνται για πάνω από 30 χρόνια και ιδίως στην αναγεννητική ιατρική. Η λογική της θεραπείας με PRP ξεκίνησε το 1970 στην αιματολογία για τη θεραπεία ασθενών με θρομβοκυτταροπενία. Τις δεκαετίες του 1980 και 1990, το PRP άρχισε να χρησιμοποιείται σε χειρουργεία όπως γναθοπροσωπικό χειρουργείο και πλαστική χειρουργική. Το PRP χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1987 σε χειρουργείο ανοιχτής καρδιάς (Dhilon, Schwarz, & Maloney, 2012). Από τότε το PRP έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλούς τομείς συμπεριλαμβανομένου της ορθοπεδικής, καρδιοχειρουργική, αθλητικές κακώσεις, πλαστική χειρουργική, γυναικολογία, ουρολογία και στην αισθητική ιατρική. Ως προς την τελευταία, χρησιμοποιείται στην ανανέωση του δέρματος, θεραπεία ουλών, επώλωση από κάψιμο και πληγών που αφήνουν οι ουλές, εξαιτίας της δυνατότητάς τους να ενεργοποιούν ινοβλάστες και να συνθέτουν κολλαγόνο (Gupta, Paliczak, & Delgado, 2021).

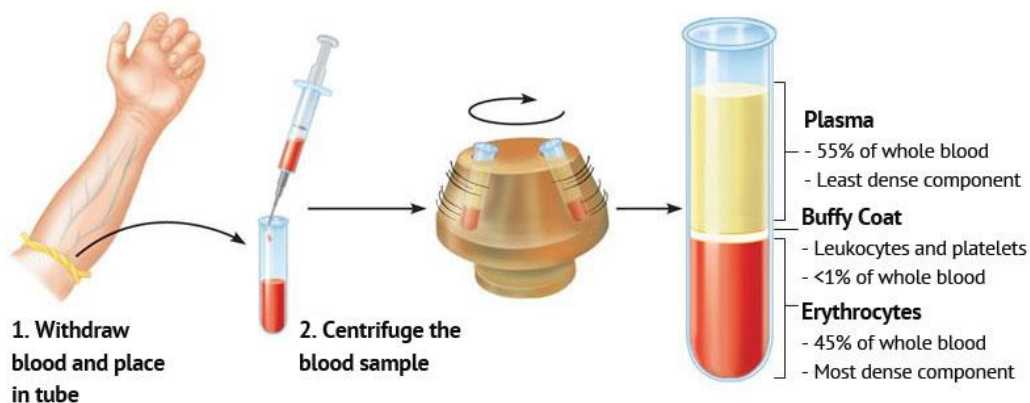
Η επιστημονική λογική για τη θεραπεία PRP είναι ότι η έγχυση του στα σημεία τραυματισμού μπορεί να ξεκινήσει την ιστική επιδιόρθωση μέσω της απελευθέρωσης

πολλών βιολογικά ενεργών παραγόντων (αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες, λυσοσώματα) και πρωτεϊνών προσκόλλησης που είναι υπεύθυνα για την έναρξη του καταρράκτη της αιμόστασης, σύνθεσης νέου συνδετικού ιστού και επαναγγείωσης (Everts, Onishi, Jayaram, Lana, & Mautner, 2020). Τα αιμοπετάλια, που είναι τα κύρια συστατικά του PRP, περιλαμβάνουν πάνω από 1100 διαφορετικές πρωτεΐνες με πολυάριθμες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις καταλήγοντας σε πάνω από 1500 βιο-ενεργούς παράγοντες που βασίζονται σε πρωτεΐνες. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν αυξητικούς παράγοντες, ένζυμα και τους ανασταλτικούς του παράγοντες αλλά και παράγοντες που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση ιστών και στη θεραπεία των πληγών (Pavlovic, Ciric, Jovanovic, & Stojanovic, 2016).

Η επούλωση των πληγών περιλαμβάνει τρία αλληλεπικαλυπτόμενα στάδια: φλεγμονή, πολλαπλασιασμό και αναδιαμόρφωση. Η αρχική αντίδραση στον τραυματισμό είναι η φλεγμονή, όπου ο στόχος είναι η γρήγορη αιμόσταση και στη συνέχεια η δημιουργία ιστού. Κατά τη φάση της φλεγμονής τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν: παράγοντες πήξης, παράγοντες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, κυτταροκίνες και χημειοκίνες. Τα πρώτα λευκοκύτταρα που μεταναστεύουν στο τραύμα είναι τα ουδετερόφιλα. Ο κύριος ρόλος τους είναι να φαγοκυτταρώνουν τα απομεινάρια, τα μικρόβια και τον νεκρωτικό ιστό για να καθαρίσουν την πληγή και να αποτρέψουν κάποια μόλυνση. Μετά, πεθαίνουν μέσω της απόπτωσης. Έπειτα πηγαίνουν τα μονοκύτταρα που αφού ωριμάσουν γίνονται μακροφάγα. Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τα νεκρά ουδετερόφιλα και προλαμβάνουν τη μόλυνση. Επίσης, απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες, και βοηθούν στην αγγειογένεση (Davis, et al., 2014). Σύμφωνα με κάποιες έρευνες, το PRP πλούσιο σε λευκοκύτταρα μπορεί να αναστείλει την επούλωση των πληγών λόγω της απελευθέρωσης ελεύθερων οξειδωτικών ριζών από τα ουδετερόφιλα στον τραυματισμένο ιστό. Παρόλα αυτά, τα λευκοκύτταρα παράγουν πολλές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένου μεταλλοπρωτεϊνάσες και σερίνη που έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην επούλωση του τραύματος (Pavlovic, Ciric, Jovanovic, & Stojanovic, 2016). Μετά τη φάση της φλεγμονής ξεκινά η φάση του πολλαπλασιασμού (μετά από 48-72 ώρες από τον αρχικό τραυματισμό) κατά την οποία οι ινοβλάστες εναποθέτουν κολλαγόνο, δημιουργούνται νέα αγγεία και συρρικνώνεται η πληγή. Η τελευταία φάση της αναδιαμόρφωσης των ιστών περιλαμβάνει την εξαφάνιση αγγείων, οι νέες μορφές κολλαγόνου οδηγούν σε αυξημένη σταθερότητα των ιστών και τελικά σε αποκατάσταση των ιστών.

Η διαδικασία της προετοιμασίας ξεκινάει με την αιμοληψία διαμέσου φλεβοκέντησης με βελόνα οπής μεγάλης διαμέτρου (>22G) και η συγκέντρωση του αίματος σε σωληνάρια με αντιπηκτικό. Στη συνέχεια γίνεται μια διαδικασία που λέγεται διαφορική

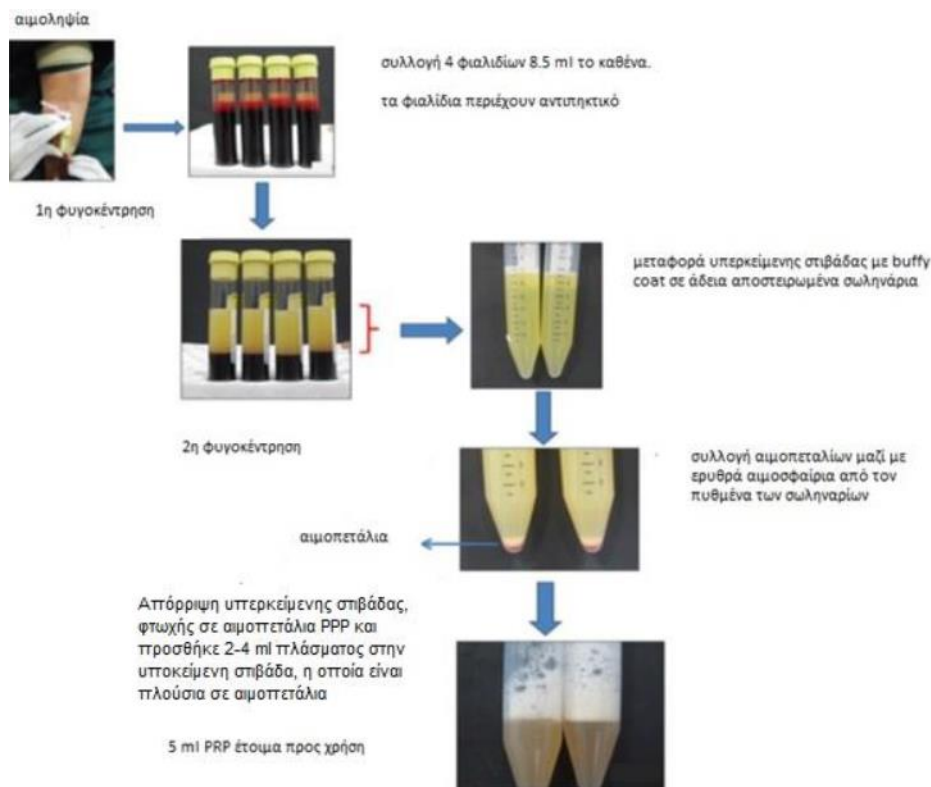
φυγοκέντρωση. Ιδανικά το PRP πρέπει να φυγοκεντρείται σε χαμηλά g σε σύντομους χρόνους επειδή θα αυξηθεί η απόδοση των αιμοπεταλίων και θα μειωθούν οι επιπτώσεις μόλυνσης. Η φυγοκέντρωση μπορεί να γίνει σε ένα ή δύο βήματα. Η πρώτη φυγοκέντρωση γίνεται με συγκεκριμένη επιτάχυνση με στόχο τον χωρισμό των ερυθροκυττάρων από τον αιματικό όγκο που έχει συλλεχθεί. Το άνω στρώμα του αίματος αποτελείται κυρίως από αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα. Το λεπτό ενδιάμεσο στρώμα, «Buffycoat» είναι γεμάτο με λευκοκύτταρα. Το τελευταίο, κάτω στρώμα αποτελείται μόνο από ερυθροκύτταρα. Για να δημιουργηθεί αγνό PRP (P-PRP) τα πάνω στρώματα ξεχωρίζονται από τον αιματικό όγκο. Αυτός ο τρόπος της προετοιμασίας περιλαμβάνει μια μικρή επιφάνεια από το buffycoat. Ωστόσο, για να φτιαχτεί PRP πλούσιο σε λευκοκύτταρα (L-PRP) το buffycoat χρησιμοποιείται μαζί με λίγα ερυθρά αιμοσφαίρια από το τελευταίο στρώμα. Η δεύτερη φυγοκέντρωση εκτελείται για να συγκεντρώσει ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια στο κάτω μέρος του σωληναρίου. Το πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια καταλαμβάνει το άνω στρώμα του αιματικού όγκου, ενώ στο κάτω μέρος βρίσκεται το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP).



Εικόνα 4: Διαδικασία λήψης PRP. Πηγή: Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2010). Human Anatomy & Physiology. Physiology. <https://doi.org/10.1038/nnano.2011.234>

Το άνω στρώμα απορρίπτεται αφήνοντας τα ερυθροκύτταρα-αιμοπετάλια, τα οποία ονομάζονται «μαλακά σφαιρίδια». Τα σφαιρίδια αυτά ομογενοποιούνται σε 2-4ml πλάσματος για να δημιουργήσουν το PRP (Gupta, Paliczak, & Delgado, 2021). Το παραδοσιακό PRP έχει ένα ελαφρύ ροζ χρώμα λόγω των λίγων ερυθροκυττάρων που υπάρχουν (Davis, et al., 2014). Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα για τη συλλογή του PRP. Τα περισσότερα από αυτά περιλαμβάνουν διαφορετικούς χρόνους (4-20 λεπτά), ταχύτητες (100-3000×g) και θερμοκρασίες (12-26°C) (Σαββίδης, 2022). Σύμφωνα με έρευνες εάν γίνει μία φυγοκέντρωση τότε πρέπει να γίνει σε 3200 rpm για 15 λεπτά. Σε περίπτωση 2^{ης} φυγοκέντρωσης ο μέσος όρος ήταν σε 3300 rpm για 10 λεπτά (Martinez-Martinez, Ruiz-Santiago, & Garcia-

Espinosa, 2018). Η έλλειψη συμφωνίας για τον τρόπο προετοιμασίας του PRP συνεχίζει να δημιουργεί προβλήματα στις θεραπείες, με τεράστιες διαφορές στη δημιουργία του PRP, την ποιότητά του και συνεπώς στα κλινικά αποτελέσματα.



Εικόνα 5: Διαδικασία λήψης PRP. Πηγή: Dhurat, R., & Suresh, M. (2014). Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, 7(4), 189–197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>

Η αναγεννητική ιδιότητα του PRP εξαρτάται από τα επίπεδα των εκκρινόμενων πρωτεϊνών που ελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση. Αυτό θα εξαρτηθεί από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένου 1) τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών που περιλαμβάνονται στα αιμοπετάλια (ανθρώπινη μεταβλητή), 2) την τεχνική επεξεργασίας, η οποία θα επηρεάσει τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων και αν τα αιμοπετάλια είναι ενεργοποιημένα ή κατακερματισμένα κατά την προετοιμασία, 3) την πληρότητα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων πριν από τη μέτρηση (Pietrzak & Erphey, 2005). Οι αναγεννητικές ιδιότητες του PRP εξαρτώνται από την απελευθέρωση βιο-ενεργών πρωτεϊνών μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Αφού συγκεντρωθεί το PRP μπορεί να ενεργοποιηθεί με ουσίες όπως γλωριούχο ασβέστιο ή θρομβίνη, αναλόγως τη χρήση. Αυτοί οι ενεργοί παράγοντες είναι συγκεκριμένα συστατικά που προκαλούν αντίδραση αποκοκκίωσης για να απελευθερώσουν

αυξητικούς παράγοντες. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σχετίζεται με την απελευθέρωση χημοκινών και προφλεγμονωδών λιπιδίων. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της θρόμβωσης, η απελευθέρωση λευκοκυττάρων θεωρείται ένα σημαντικό βήμα που συνδέει τη θρόμβωση με φλεγμονώδεις απαντήσεις και αυξάνει την προπηκτική κατάσταση. Αυτή η κατάσταση σχετίζεται και επηρεάζεται από τις σχέσεις μεταξύ κυττάρων και πηλγής (Gupta, Paliczak, & Delgado, 2021). Σύμφωνα με έρευνες το PRP μπορεί να διατηρηθεί χωρίς να μειωθούν σημαντικά οι αυξητικοί παράγοντες από 2 έως και 8 ώρες πριν τη χρήση. Όταν το πλάσμα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πληγών σε μαλακό ιστό, οι περισσότεροι ερευνητές δεν ενδιαφέρονται για την ενεργοποίηση καθώς θα γίνει επιτόπου. Μέχρι την πρώτη ώρα της έγχυσής τους θα έχουν απελευθερωθεί όλοι οι αυξητικοί παράγοντες (Marx, 2001). Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ετοιμασία του, μπορεί να καταψυχθεί και να μείνει σε αποστειρωμένο περιβάλλον (Martinez-Martinez, Ruiz-Santiago, & Garcia-Espinosa, 2018). Μια άλλη εναλλακτική μέθοδος ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι η χρήση κολλαγόνου τύπου 1. Το κολλαγόνο έχει βρεθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματικό όπως η θρομβίνη στην απελευθέρωση των PDGF και VEGF (Foster, Puskas, Mandelbaum, Gerhardt, & Rodeo, 2009). Σύμφωνα με έρευνες, το PRP και το διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου ή θρομβίνης πρέπει να έχουν αναλογία 10:1 (v/v) με διπλές σύριγγες. Στις αρχές έως τα μέσα της δεκαετίας του 1990, υπήρξαν μερικές αναφορές ζητημάτων που σχετίζονταν με την ανάπτυξη αντιβοϊκών αντισωμάτων (αντιβοϊκός παράγοντας V) που αντέδρασαν με ανθρώπινους παράγοντες πήξης ως απόκριση στη χρήση του βοείου προϊόντος για την παροχή αιμόστασης σε ανοιχτά, αιμορραγικά αγγεία (Pietrzak & Eppley, 2005). Γενικά, ο συνολικός αριθμός των αυξητικών παραγόντων απελευθερώνεται περίπου μία ώρα μετά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ενώ το 70% των αυξητικών παραγόντων απελευθερώνονται 10 λεπτά μετά την ενεργοποίηση των θρομβοκυττάρων (Pavlovic, Ciric, Jovanovic, & Stojanovic, 2016).

Η έγχυση του PRP γίνεται στον ιστό που έχει τραυματιστεί. Το PRP αποκτάται από το ίδιο άτομο στο οποίο εγχύεται οπότε δεν υπάρχει φόβος κάποιας μεταδιδόμενης ασθένειας όπως ηπατίτιδα και HIV. Για να είναι καλύτερο το αποτέλεσμα ίσως χρειάζονται 2-3 θεραπείες σε διάστημα 4-8 εβδομάδων.

Σήμερα, η χρήση PRP είναι κατάλληλη για θεραπείες, με κλινικά οφέλη και θετική εξέλιξη των ασθενών. Ωστόσο, οι ασυνέπειες στα αποτελέσματα των ασθενών και οι νέες ιδέες έχουν αμφισβητήσει την πρακτικότητα της των κλινικών εφαρμογών του PRP. Δεν υπάρχει μέχρι στιγμής συναίνεση για κάποια ταξινόμηση του PRP. Ιδανικά, η ταξινόμηση θα μπορούσε να εστιάσει στα ποικίλα χαρακτηριστικά του PRP, τον ορισμό και την

κατάλληλη ονοματολογία που είναι σχετικά με την θεραπεία και τις καταστάσεις των ασθενών. Σήμερα το PRP χωρίζεται σε 4 κατηγορίες: Καθαρό ινώδες πλούσιο σε αιμοπετάλια (P-PRF), ινώδες πλούσιο σε λευκοκύτταρα (L-PRF), πλούσιο σε λευκοκύτταρα (LR-PRP) και φτωχό σε λευκοκύτταρα (LP-PRP). Το PRF είναι ένα μείγμα αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων, κυτοκινών και κυκλοφορούντων βλαστοκυττάρων που είναι βέλτιστα για την τόνωση της μετανάστευσης ινοβλαστών και τον πολλαπλασιασμό. Το PRF συγκεντρώνει αιμοπετάλια και απελευθερώνει κυτοκίνες σε ένα θρόμβο ινώδους. Δεν απαιτεί ούτε αντιπηκτικό ούτε βόεια θρομβίνη, κάτι που το καθιστά μόνο φυγοκεντρημένο φυσικό αίμα χωρίς πρόσθετα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί απευθείας ως θρόμβος ή μετά από συμπίεση ως ισχυρή μεμβράνη. Η βιολογική προετοιμασία του PRP που περιλαμβάνει συγκεκριμένα λευκοκύτταρα μπορεί να συμβάλουν σημαντικά στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού και στην επισκευή και αναγέννηση των ιστών. Πιο συγκεκριμένα, τα λεμφοκύτταρα υπάρχουν σε αφθονία στο PRP, παράγοντας αυξητικούς παράγοντες που μοιάζουν με ινσουλίνη και υποστηρίζουν την αναδιαμόρφωση των ιστών (Everts, Onishi, Jayaram, Lana, & Mautner, 2020).

Αντενδείξεις στη χρήση του πλάσματος πλούσιο σε αιμοπετάλια, αποτελούν η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, ο χαμηλός αριθμός τους, η λοίμωξη και η αναιμία.

1.2.1 Αυξητικοί Παράγοντες

Οι αυξητικοί παράγοντες αποτελούν πολυπεπτίδια που επηρεάζουν τις λειτουργίες των κυττάρων, όπως ο πολλαπλασιασμός, η σύνθεση μήτρας, η προσκόλληση, η διαφοροποίηση των κυττάρων, αύξηση παραγωγής κολλαγόνου, στρατολόγηση κυττάρων στην περιοχή που χρειάζεται επούλωση και έναρξη αγγειακής ανάπτυξης. Οι περισσότεροι από τους αυξητικούς παράγοντες εκκρίνονται τα πρώτα 10 λεπτά μετά την πήξη.

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια αποτελείται από διάφορες κύριες πρωτεΐνες που βοηθούν στην επούλωση, εκτός από αυτές που προέρχονται από το πλάσμα του PRP, όπως τα ικρίωματα ινώδους. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι 2 από τους μετατρεπτικούς αυξητικούς παράγοντες β (TGF β 1 και TGF β 2), ο επιδερμικός και αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (EGF και VEGF), ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF) που έχει τρία ισομερή (PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$ και PDGF $\alpha\beta$), ο αυξητικός παράγοντας ινώδους (FGF), ο αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (CTGF) και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1). Ο TGF- β εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα και συμμετέχει στην αύξηση των επιθηλιακών και αγγειακών

ενδοθηλιακών κυττάρων και στην παραγωγή κολλαγόνου. Ρυθμίζει μιτογόνες επιδράσεις άλλων αυξητικών παραγόντων, διεγείρει την ενδοθηλιακή χημειοταξία και αγγειογένεση, αναστέλλει τα μακροφάγα και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Ο EGF ενεργοποιεί τη χημειοταξία και την αγγειογένεση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη μίτωση των μεσεγχυματικών κυττάρων. Επίσης κάνει πιο γρήγορη τη διαδικασία της επούλωσης. Η έκκριση του EGF γίνεται από τα αιμοπετάλια και τα μακροφάγα και αυξάνει την έκκριση κυτοκινών από τα μεσεγχυματικά και επιθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF εκκρίνεται από ενεργοποιημένα θρομβοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και μακροφάγα. Είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών και αυξημένης αιματικής ροής στο σημείο της πληγής. Για να ενεργοποιηθεί η αγγειογένεση εκτός από τον VEGF η παρουσία του FGF είναι απαραίτητη. Ο VEGF οδηγεί την εξειδίκευση των πρόδρομων κυττάρων σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης, οδηγούν στην ωρίμαση συγκεκριμένων αιμοφόρων αγγείων (τριχοειδών αγγείων) από πλήρως αναπτυγμένα αιμοφόρα αγγεία. Ο PDGF είναι γλυκοπρωτεΐνη που αναβλύζει από το σημείο της πληγής από την κυτταρική διαδικασία που απελευθερώνει αντιμικροβιακές κυτταροτοξίνες (αποκοκκίωση) των αιμοπεταλίων. Αυτές οι γλυκοπρωτεΐνες δρουν σε υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων στόχων για να δώσουν υψηλούς ενεργειακά φωσφορικούς δεσμούς. Αυτό ενεργοποιεί πρωτεΐνες σήματα να ξεκινήσουν μιτογένεση, αγγειογένεση, ενεργοποίηση των μακροφάγων και παραγωγή κολλαγόνου. Ο FGF συμμετέχει στη μετανάστευση των ινωδών και έχουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή κολλαγόνου και στην επιδιόρθωση ιστών. Ο αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (CTGF) είναι μια εκκρινόμενη πρωτεΐνη του κυτταροπλάσματος. Η λειτουργία του CTGF εξαρτάται από αλληλεπιδράσεις με άλλα μόρια. Ο CTGF δεν εκφράζεται σε φυσιολογικό ιστό. Ωστόσο, αναπτύσσεται περισσότερο κατά τη διάρκεια της επούλωσης πληγών. Σχετίζεται επίσης και με την αγγειογένεση Ο IGF-1 επίσης συμμετέχει στην κυτταρική αύξηση και στη διαδικασία επούλωσης (Pavlovic, Ciric, Jovanovic, & Stojanovic, 2016) (Gupta, Paliczak, & Delgado, 2021). Οι αυξητικοί παράγοντες των PRP δεν εισέρχονται ποτέ στο κύτταρο ή στον πυρήνα του, δεν είναι μεταλλαξιογόνοι και ενεργούν μέσω διέγερσης της διαδικασίας φυσιολογικής επούλωσης, επιταχύνοντάς την.

1.3 Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

1.3.1 Υπογονιμότητα

Η γονιμότητα ενός ζεύγους εκφράζεται ως η μηνιαία πιθανότητα κύησης. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η υπογονιμότητα πρόκειται για μία πάθηση του ανδρικού ή γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται ως η αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 μήνες με τακτικές επαφές χωρίς προφύλαξη. Η αξιολόγηση θα πρέπει να ξεκινά στους 12 μήνες όταν η γυναίκα είναι κάτω των 35 ετών και στους 6 μήνες όταν η σύντροφος είναι 35 ετών ή μεγαλύτερη. Το χρονικό όριο επελέγη, διότι σε υγιή ζευγάρια, νεαρής ηλικίας με επιθυμία απόκτηση παιδιού και κανονικές σεξουαλικές επαφές, η σύλληψη συμβαίνει σε ποσοστά 20-25% τον πρώτο μήνα, 68-74% στους 6 μήνες, 75-86% στους πρώτους 9 μήνες και 80-93% σε ένα χρόνο. Η υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται σε ανδρικό, γυναικείο ή ανεξήγητο παράγοντα. Κάποιες αιτίες της υπογονιμότητας μπορούν να προληφθούν. Η θεραπεία της υπογονιμότητας συχνά περιλαμβάνει εξωμήτρια γονιμοποίηση (in vitro fertilization IVF) και άλλους τύπους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ESHRE, 2024).

Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτογενή και δευτερογενή. Ως πρωτογενής υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού να συλλάβει, ενώ δεν έχει συλλάβει ποτέ. Η δευτερογενής υπογονιμότητα αναφέρεται στην αδυναμία σύλληψης από ένα ζευγάρι που έχει συλλάβει στο παρελθόν ανεξάρτητα από την έκβαση της σύλληψης. Και στις δύο περιπτώσεις, η αξιολόγηση και η θεραπεία των ζευγαριών όπως και οι αιτίες του προβλήματος είναι ίδιες. Σύμφωνα με την ESHRE 48 εκατομμύρια ζευγάρια από όλο τον κόσμο ταλανίζονται από την υπογονιμότητα. Η συχνότητα της υπογονιμότητας μπορεί να ποικίλλει από περιοχή σε περιοχή και από πληθυσμό σε πληθυσμό (ESHRE, 2024).

1.3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη γυναικεία γονιμότητα

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν το ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα, ορισμένοι από τους οποίους μπορούν να τροποποιηθούν για να αυξήσουν τις πιθανότητες σύλληψης, ενώ άλλοι όχι. Οι παράγοντες που μπορούν να μειώσουν τη γονιμότητα στον γενικό πληθυσμό περιλαμβάνουν την ηλικία της γυναίκας, τη συχνότητα της σεξουαλικής δραστηριότητας, την ηλικία του άνδρα, την παχυσαρκία, τις βλαβερές περιβαλλοντικές επιδράσεις και τον τρόπο ζωής. Μια από τις αδιαμφισβήτητες αιτίες μείωσης της γονιμότητας είναι η ηλικία της γυναίκας. Η φυσική γονιμότητα πολλών πληθυσμών μειώνεται σημαντικά και σταθερά μετά την ηλικία των 28-30 ετών μέχρι την εμμηνόπαυση. Οι λόγοι για τους

οποίους η εγκυμοσύνη γίνεται λιγότερο πιθανή με την πάροδο της ηλικίας, ακόμα και χωρίς παθολογικά αίτια (π.χ. ενδομητρίωση), περιλαμβάνουν τη μείωση του αριθμού των ωαρίων, τον αυξημένο κίνδυνο χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα ωάρια και την αυξημένη πιθανότητα αποβολής λόγω της περιορισμένης ενεργειακής παραγωγής και ανάπτυξης των ωαρίων (Ζευγαδάκη, Κοτέτσης, & Ρούσα, 2007).

Άλλοι παράγοντες που περιορίζουν τη γονιμότητα περιλαμβάνουν τη μειωμένη σεξουαλική δραστηριότητα των ζευγαριών και την ηλικία των ανδρών. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η διαίτα μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη γονιμότητα, ωστόσο, μια ακατάλληλη διαίτα που οδηγεί σε υπερβολικό βάρος μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των ωοθηκών. Γυναίκες με BMI<19 ή σωματικό λίπος <22% κινδυνεύουν από υποθαλαμική δυσλειτουργία, ενώ οι γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος κινδυνεύουν από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το οποίο προκαλεί ωοθηκική δυσλειτουργία. Έρευνες δείχνουν ότι το αυξημένο σωματικό βάρος μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα ανεξάρτητα από τη λειτουργία των ωοθηκών, με στατιστικά σημαντική μείωση στις πιθανότητες εμφύτευσης και στα ποσοστά κύησης (Γουρουντή, 2018).

Συνήθειες όπως η χρήση νικοτίνης, η κατανάλωση αλκοόλ και η υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη γονιμότητα. Η νικοτίνη και τα υπόλοιπα συστατικά του καπνού επηρεάζουν αρνητικά τη γυναικεία γονιμότητα, μειώνοντας την παραγωγή ορμονών στις ωοθήκες, προκαλώντας οξειδωτικό στρες στο μικροπεριβάλλον του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου και αυξάνοντας τη δυσκολία της γονιμοποίησης του ωαρίου (Απτούλα Όγλου & Μπουναρτζή, 2022).

Τέλος, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για τις βλαβερές επιδράσεις των περιβαλλοντικών ουσιών, ιδίως των οργανοχλωριούχων ενώσεων, στη γονιμότητα. Οι οργανοχλωριούχες ενώσεις μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των ορμονών και των ενζύμων, προκαλώντας μείωση της γονιμότητας. Επιπλέον, η έκθεση σε ορισμένους επαγγελματικούς χημικούς παράγοντες, όπως το υποξείδιο του αζώτου (N₂O), σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα και αυξημένες αποβολές. Άλλα χημικά που σχετίζονται με το χώρο εργασίας, όπως το κάδμιο, ο υδράργυρος και διάφορα καθαριστικά χημικά, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για μείωση της γονιμότητας στις γυναίκες (Απτούλα Όγλου & Μπουναρτζή, 2022).

1.3.3 Αίτια Γυναικείας Υπογονιμότητας

Οι λόγοι για τους οποίους ένα ζευγάρι δεν μπορεί να τεκνοποιήσει είναι ποικίλοι. Μπορεί να είναι ανατομικοί, οργανικοί ή παθολογικοί. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να είναι απλά ή πιο περίπλοκα και να χρειάζονται εξωσωματική γονιμοποίηση.

Ως προς το γυναικείο παράγοντα τα πιο κοινά προβλήματα υπογονιμότητας είναι τα εξής: Διαταραχές ωορρηξίας, Ενδομητρίωση, Πυελικές συμφύσεις, Σαλπινγική απόφραξη, Άλλες ανωμαλίες σαλπίγγων και μήτρας.

Διαταραχές ωορρηξίας: Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας οι διαταραχές της ωορρηξίας χωρίζονται σε 4 κατηγορίες:

1) Υπογοναδοτροπική υπογοναδική ανωθυλακιορρηξία, ή αλλιώς υποθαλαμική αμηνόρροια: Η υποθαλαμική αμηνόρροια έχει σχέση με τις διατροφικές διαταραχές και με την υπερβολική άσκηση. Η μειωμένη θερμοδική πρόσληψη, η μεγάλη απώλεια βάρους και η υπερβολική άσκηση οδηγεί σε αύξηση της κορτιζόλης. Σαν αποτέλεσμα μειώνεται η έκκριση της GnRH. Αυτή η μείωση οδηγεί σε μείωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) από την πρόσθια υπόφυση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθυλακίων, ανωορρηξία και χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων (Γουρουντή, 2018).

2) Νορμογοναδοτροπική νορμοοιστρογονική ανωθυλακιορρηξία, δηλαδή σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών επηρεάζει το 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Για τη διάγνωση απαιτούνται 2 από τα επόμενα κριτήρια: ολιγοωοθυλακιορρηξία/ανωθυλακιορρηξία, κλινικά και εργαστηριακά σημεία υπερανδρογονισμού, πολυκυστική εικόνα ωοθηκών. Η FSH και τα οιστρογόνα είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η LH μπορεί να είναι είτε φυσιολογική ή αυξημένη (Γουρουντή, 2018).

3) Υπεργοναδοτροπική υποοιστρογονική ανωορρηξία, όπως η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια: Σχετίζεται με την ηλικία των γυναικών. Με την πάροδο του χρόνου, η ποσότητα και η ποιότητα των ωαρίων μειώνεται. Η κακή ποιότητα των ωαρίων οδηγεί σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Γουρουντή, 2018).

4) Υπερπρολακτιναιμική ανωορρηξία, δηλαδή κάποιο αδένωμα της υπόφυσης: Η προλακτιναιμία οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης GnRH που οδηγεί σε χαμηλή LH με αποτέλεσμα την ανωθυλακιορρηξία, ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια (Γουρουντή, 2018).

Απόφραξη σαλπίγγων: Ο κυριότερος λόγος απόφραξης των σαλπίγγων είναι οι λοιμώξεις από τα ΣΜΝ. Ένας άλλος λόγος μπορεί να είναι η τοποθέτηση σπιράλ ως μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση που οι σάλπιγγες είναι κατεστραμμένες τότε η εξωσωματική γονιμοποίηση επιβάλλεται.

Προβλήματα μήτρας: Ένα από τα πιο γνωστά προβλήματα είναι η ύπαρξη ινομυωμάτων, τα οποία ανάλογα με τη θέση τους, δημιουργούν προβλήματα στη σύλληψη. Επίσης, η ενδομητρίωση μπορεί να προκαλέσει το ίδιο πρόβλημα. Υπογονιμότητα μπορεί να

προέλθει και από την κακή ποιότητα του ενδομητρίου μετά από πολλές εκτρώσεις (Απτούλα Όγλου & Μπουναρτζή, 2022).

Διαταραχές ωχρινικής φάσης: Οι διαταραχές αυτές αφορούν την ωχρινική φάση του κύκλου. Συγκεκριμένα, τα κυριότερα προβλήματα είναι α) η ανεπάρκεια ωχρού σωματίου, β) το επίμονο ωχρό σωματίο που προκαλεί παράταση της ωχρινικής φάσης, γ) το σύνδρομο ωχρινοποιημένου άρρηκτου ωοθυλακίου κατά το οποίο το ωοθυλάκιο ωχρινοποιείται χωρίς να ρήγνυται και χωρίς να απελευθερώνει το ωάριο. Η ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή. Οφείλεται σε ανεπαρκή ανάπτυξη του ωοθυλακίου υπό την επίδραση των γοναδοτροπινών ή σε διαταραχή της έκκρισης της LH που τελικά προκαλεί ανεπαρκή παραγωγή προγεστερόνης από τα κοκκιώδη κύτταρα. Στην ανεπάρκεια ωχρού σωματίου, το ωχρό σωματίο δυσλειτουργεί και παράγει χαμηλότερα επίπεδα προγεστερόνης από ότι θα έπρεπε, οπότε η ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη νέων ωοθυλακίων είναι μικρότερη, η διάρκεια της ωχρινικής φάσης του κύκλου είναι βραχεία (<13 ημερών) και η ανάπτυξη του ενδομητρίου είναι ελλιπής (Γουρουντή, 2018) (Ζευγαδάκη, Κοτέτσης, & Ρούσα, 2007).

Τραχηλικός Παράγοντας: Η δυσλειτουργία του τραχήλου μπορεί να οφείλεται σε ανατομικούς (χειρουργικές επεμβάσεις π.χ. κωνοειδής εκτομή και αποξέσεις, συγγενής στένωση τραχήλου), ανοσολογικούς (αντισώματα εναντίον των σπερματοζωαρίων στην τραχηλική βλέννα) ή φλεγμονώδεις παράγοντες (τραχηλίτιδες και επιπλοκές από τις θεραπείες τους).

Άλλοι παράγοντες: Το κάπνισμα, το αλκοόλ, η μη ισορροπημένη διατροφή, η παχυσαρκία, το στρες και ψυχολογικές διαταραχές μπορούν να οδηγήσουν σε προβλήματα αναπαραγωγής.

1.3.4 Τεχνικές Υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Οι θεραπείες για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ποικίλλουν ανάλογα το αίτιο. Οι πιο απλές από αυτές περιλαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση λοιμώξεων ή για τη ρύθμιση της λειτουργίας των ωοθηκών. Ορισμένες φορές γίνεται συνδυασμός φαρμάκων και χειρουργικής επέμβασης. Για τη θεραπεία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής γίνεται αρχικά χορήγηση ορμονών στις γυναίκες. Μετά τη λήψη των ωαρίων γίνεται η συνάντησή τους με τα σπερματοζωάρια στο δοκιμαστικό σωλήνα και αρχίζει ο πολλαπλασιασμός τους. Όταν το έμβρυο φτάσει στο στάδιο των 8 και 16 κυττάρων εμφυτεύεται στη μήτρα. Οι πιο γνωστές θεραπείες υπογονιμότητας είναι οι εξής:

Σπερματέγχυση: Κατά την σπερματέγχυση εισάγεται μια ποσότητα σπέρματος μέσα στη μήτρα της γυναίκας. Συγκεκριμένα, τοποθετείται κοντά στην κορυφή της εσωτερικής κοιλότητας της μήτρας. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπτώσεις ανωμαλιών του σπέρματος και ύπαρξης ανωμαλιών στην ωορρηξία. Αποτελεί μία εύκολη, οικονομική, λιγότερο επεμβατική μέθοδο. Επίσης, δεν παρατηρείται υπερδιέγερση των ωοθηκών και πολλαπλές κηύσεις. Για τη διενέργεια της σπερματέγχυσης υπάρχουν αρκετά σημεία. Αρχικά γίνεται η προετοιμασία του δείγματος του σπέρματος, ενώ μελετάται πότε θα γίνει η ωορρηξία. Για την ενίσχυση της διαδικασίας, χορηγείται ένεση β χοριακής γοναδοτροπίνης που θα προκαλέσει την ωορρηξία (Απτούλα Όγλου & Μπουναρτζή , 2022).

Ενδοκυτταρική έγχυση σπέρματος (ICSI): Κατά τη μέθοδο αυτή γίνεται τοποθέτηση του σπερματοζωαρίου στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου αφού πρώτα γίνει τομή στη διάφανη ζώνη του ωαρίου. Η τεχνική αυτή ενδείκνυται σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας και συγκεκριμένα όταν η ποιότητα του σπέρματος είναι κακή, όταν υπάρχει ολιγοσπερμία, σοβαρή ασθενοσπερμία, μη αποφρακτική αζωοσπερμία όπου γίνεται χειρουργική αναρρόφηση του σπέρματος από την επιδιδυμίδα ή τους όρχεις, δυσλειτουργία εκσπερμάτωσης, παραπληγικός άνδρας, ανοσολογικοί παράγοντες, κατεψυγμένο δείγμα σπέρματος ασθενών που έχουν κάνει χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία και όταν δεν έχει επιτευχθεί στο παρελθόν γονιμοποίηση με την κλασική μέθοδο εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αφού ολοκληρωθεί η ωορρηξία, η ανάκτηση ωαρίων και η συλλογή σπέρματος, ακολουθεί η έγχυση με τη χρήση πιπέτας η οποία θα κρατήσει σταθερό το ωάριο και με τη χρήση μίας λεπτής βελόνας θα γίνει η εισαγωγή στου σπερματοζωαρίου στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου. Αφαιρείται η βελόνα και το ωάριο βρίσκεται σε παρακολούθηση για 5 περίπου μέρες για να μελετηθεί η ανάπτυξή του. Τέλος ακολουθεί η εμβρυομεταφορά, 5 μέρες μετά την ωοληψία (Απτούλα Όγλου & Μπουναρτζή , 2022).

Υποβοηθούμενη εκκόλαψη (Assisted Hatching): Το έμβρυο κατά το αρχικό στάδιο της κυτταρικής του διαίρεσης (φάση μοριδίου), περιβάλλεται από τη διάφανη ζώνη, η οποία προφυλάσσει τα βλαστομερίδια και τα διατηρεί σε συνοχή. Η διάφανη ζώνη διαλύεται κατά τη μεταβολή του μοριδίου (16 κύτταρα) σε βλαστοκύστη ούτως ώστε φτάνοντας στη μήτρα να «εκκολαπτεί» και να εμφυτευθεί στο ενδομήτριο. Σε περιπτώσεις ηλικίας άνω των 37 ετών, ή γυναίκες με FSH υψηλή ή όταν το πάχος της διάφανης ζώνης των ωαρίων θεωρείται μεγάλο κρίνεται απαραίτητη η υποβοηθούμενη εκκόλαψη του εμβρύου. Το assisted hatching αφορά είτε τη λέπτυνση του πάχους της διάφανης ζώνης (zona drilling) με τη χρήση laser ή ενζύμων, είτε τη δημιουργία οπής στη διάφανη ζώνη (partial zona dissection) με τη χρήση

της βελόνας. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται την ημέρα της εμβρυομεταφοράς (Γουρουντή, 2018).

Ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών (GIFT): Στη συγκεκριμένη μέθοδο γίνεται έγχυση του σπέρματος και των ωαρίων στη σάλπιγγα της μητέρας και τα ωάρια γονιμοποιούνται φυσικά. Οι ενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου είναι η ενδομητρίωση, ολιγοασθενοσπερμία, ανεξήγητη υπογονιμότητα, υπογονιμότητα λόγω ανοσολογικού παράγοντα και εσωτερική ωχρινοποίηση. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ύπαρξη υγιών σαλπγγων και φυσιολογικοί παράμετροι σπέρματος. Η μέθοδος έχει εγκαταλειφθεί λόγω της παρεμβατικότητάς της καθώς η παρέμβαση γίνεται λαπαροσκοπικά (Ζευγαδάκη, Κοτέτσας, & Ρούσα, 2007).

Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF): Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι μία μέθοδος κατά την οποία γίνεται γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζώαριο στο εργαστήριο και όχι στις σάλπιγγες. Αρχικά, το ζευγάρι υποβάλλεται σε εξετάσεις όπως το απόθεμα των ωοθηκών, απεικόνιση των ανατομικών περιοχών του γεννητικού συστήματος και έλεγχος λοιμωδών ασθενειών. Για τη διενέργεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης γίνονται τα εξής στάδια:

Διέγερση των ωοθηκών: Ο κύκλος της εξωσωματικής θα ξεκινήσει με τη διέγερση των ωοθηκών της γυναίκας. Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται έχουν διάφορους τρόπους διέγερσης με χρήση κιτρικής κλομιφένης, λετροζόλης και εξωγενών γοναδοτροπινών. Υπάρχουν διαφορετικά πρωτόκολλα χορήγησης των αγωνιστών GnRH, το μακρύ, το βραχύ και το υπερβραχύ. Στο μακρύ πρωτόκολλο η χορήγηση του αγωνιστή GnRH ξεκινάει στο μέσο της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου με σκοπό την καταστολή της ενδογενούς LH και FSH. Όταν τα επίπεδα της οιστραδιόλης πέσουν η δοσολογία τροποποιείται και αρχίζει ταυτόχρονα και η χορήγηση ενέσιμου σκευάσματος FSH/LH. Στο βραχύ πρωτόκολλο η χορήγηση του GnRH αγωνιστή ξεκινάει τη 2^η-3^η μέρα του κύκλου και η χορήγηση της ανασυνδυασμένης γοναδοτροπίνης (FSH) ξεκινά μία με δύο ημέρες μετά. Το πρωτόκολλο αυτό χρησιμοποιείται κυρίως σε γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Στο υπερβραχύ πρωτόκολλο η χορήγηση GnRH αγωνιστή γίνεται κατά τον ίδιο τρόπο όπως και στο βραχύ αλλά η διάρκεια χορήγησης των αναλόγων είναι μικρότερη των 3 ημερών (Γουρουντή, 2018).

Πρόκληση Ωοθυλακιορρηξίας με Κιτρική Κλομιφένη: Η κιτρική κλομιφένη είναι ένα συνθετικό μη στεροειδές και λόγω της ομοιότητάς της με την οιστραδιόλη 17β δρα τόσο ως οιστρογονικός αγωνιστής όσο και ανταγωνιστής. Όταν η κιτρική κλομιφένη μπλοκάρει τους οιστρογονικούς υποδοχείς δημιουργείται η αντίληψη ότι τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι χαμηλότερα από αυτά που είναι στην πραγματικότητα. Έτσι, οδηγεί στην αύξηση της

έκκρισης GnRH και εν συνεχεία σε αύξηση της FSH και LH και τελικά σε ανάπτυξη και ωρίμανση ωοθυλακίων. Η κιτρική κλομιφένη χορηγείται κυρίως σε γυναίκες με αραιομηνόρροια ή αμηνόρροια αλλά με φυσιολογικά επίπεδα οιστρογόνων. Η κιτρική κλομιφένη φαίνεται ότι δεν είναι δραστική σε περιπτώσεις υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού (Γουρουντή, 2018).

Ωοληψία: Ανεξάρτητα από το πρωτόκολλο διέγερσης, τα ώριμα ωάρια ανακτώνται 34 έως 36 ώρες μετά τη χορήγηση της hCG. Όταν τουλάχιστον 2-3 ωοθυλάκια έχουν διάμετρο μεγαλύτερη των 16-20χιλ., τα επίπεδα της οιστραδιόλης αντιστοιχούν σε περίπου 300pg/ml ανά ωοθυλάκιο και το πάχος του ενδομητρίου είναι ≥ 7 χιλ. τότε σταματά η χορήγηση γοναδοτροπινών και χορηγείται η χοριακή γοναδοτροπίνη. Η ωοληψία γίνεται 34-36 ώρες μετά. Η λήψη των ωοθυλακίων γίνεται υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση με τη χρήση βελόνας που αναρροφά κάθε ωοκύτταρο και ωοθυλακικό υγρό (Γουρουντή, 2018).

Γονιμοποίηση: Κατά την ωοληψία συλλέγεται και το σπέρμα του συντρόφου. Μετά από κατάλληλη επεξεργασία, 150.000 σπερματοζώαρια ανά κυβικό εκατοστό με καλή κινητικότητα τοποθετούνται στο θρεπτικό υλικό όπου βρίσκεται το ωάριο. Η γονιμοποίηση γίνεται σε δοκιμαστικό σωλήνα ή σε ειδικά τρυβλία που τοποθετούνται σε επωαστικό κλίβανο ώστε να υπάρχουν οι κατάλληλες συνθήκες (Ζευγαδάκη, Κοτέτσης, & Ρούσα, 2007) (Γουρουντή, 2018).

Εμβρυομεταφορά: Τα γονιμοποιημένα έμβρυα μεταφέρονται είτε 3 ή 5 μέρες μετά τη γονιμοποίηση. Η εμβρυομεταφορά γίνεται με τη χρήση καθετήρα, στην άκρη του οποίου τοποθετούνται τα έμβρυα. Ο καθετήρας περνά διαμέσου του τραχήλου στην κοιλότητα της μήτρας και γίνεται η έγχυση των εμβρύων. Περίπου 2 εβδομάδες μετά γίνεται το τεστ κύησης για την ανίχνευση και μέτρηση της χοριακής γοναδοτροπίνης (Ζευγαδάκη, Κοτέτσης, & Ρούσα, 2007).

Άλλες τεχνικές αντιμετώπισης της υπογονιμότητας: Στις μεθόδους αντιμετώπισης της υπογονιμότητας συγκαταλέγεται και το χειρουργείο διάνοιξης των μπλοκαρισμένων ωαγωγών. Άλλες επεμβάσεις που μπορούν να γίνουν είναι η απομάκρυνση ενδομητριώματος, πολυπόδων και συμφύσεων. Τέλος, σημαντική είναι και η αλλαγή του τρόπου ζωής για μεγαλύτερες πιθανότητες βελτίωσης του προβλήματος της υπογονιμότητας.

1.3.5 Νομοθετικό πλαίσιο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Σύμφωνα με το άρθρο 2 του νόμου 4958 7/2022, το ηλικιακό όριο των γυναικών που δύναται να προσφύγουν σε θεραπείες ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αυξήθηκε από

τα 50 έτη στα 54. Σε γυναίκες ηλικίας από 50 έτη και μίας μέρας μέχρι 54 έτη και 0 ημέρες μπορεί να εφαρμοστεί θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μετά από άδεια της Αρχής. Η εφαρμογή σε ανήλικα άτομα επιτρέπεται μόνο σε περίπτωση σοβαρού νοσήματος που οδηγεί σε στειρότητα.

Σύμφωνα με το άρθρο 1455 του νόμου 3089, η ιατρική υποβοήθηση στην αναπαραγωγή, επιτρέπεται μόνο για να αντιμετωπίζεται η αδυναμία απόκτησης τέκνων με φυσικό τρόπο ή για να αποφεύγεται η μετάδοση στο τέκνο σοβαρής ασθένειας ή για να διατηρείται η γονιμότητα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ιατρικής αναγκαιότητας. Η ανθρώπινη αναπαραγωγή με τη μέθοδο της κλωνοποίησης απαγορεύεται. Η επιλογή του φύλου του τέκνου δεν είναι επιτρεπτή, εκτός αν πρόκειται να αποφευχθεί σοβαρή κληρονομική νόσος που συνδέεται με το φύλο (Γουρουντή, 2018).

Σύμφωνα με το άρθρο 1456 του νόμου 3089, κάθε ιατρική πράξη που αποβλέπει στην υποβοήθηση της αναπαραγωγής, διενεργείται με την έγγραφη συναίνεση των προσώπων που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν (Γουρουντή, 2018).

Σύμφωνα με το άρθρο 1 του νόμου 3305, οι μέθοδοι της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εφαρμόζονται με τέτοιο τρόπο όπου εξασφαλίζεται ο σεβασμός της ελευθερίας του ατόμου και του δικαιώματος της προσωπικότητας και την ικανοποίηση της επιθυμίας για απόκτηση απογόνων. Κατά τα ανωτέρω πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το συμφέρον του παιδιού που θα γεννηθεί (Γουρουντή, 2018).

Σύμφωνα με το άρθρο 2 του νόμου 3305, οι μέθοδοι της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι: α) η τεχνητή σπερματέγχυση, β) η εξωσωματική γονιμοποίηση και μεταφορά γονιμοποιημένων ωαρίων. Τεχνικές συναφείς προς τις μεθόδους αυτές είναι ιδίως: α) η ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών, β) η ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγών ή γονιμοποιημένων ωαρίων, γ) η ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου, δ) η κρυοσυντήρηση γεννητικού υλικού ή γονιμοποιημένου ωαρίου, ε) η υποβοηθούμενη εκκόλαψη, στ) η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (Γουρουντή, 2018).

2. Μεθοδολογία

2.1 Ερευνητική Μέθοδος

Η ερευνητική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή της μεταπτυχιακής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση αξιοποιεί την υπάρχουσα επιστημονική γνώση και τα ερευνητικά δεδομένα. Στη συνέχεια γίνεται αξιολόγηση των ερευνών που έχουν εντοπιστεί και ακολουθεί παράθεση συμπερασμάτων. Μελετώντας το θέμα του PRP και τη χρήση του στις μέρες μας, πήρα την απόφαση να ερευνήσω ποια είναι η χρήση του σε καταστάσεις που χρήζουν βοήθεια από τις πρακτικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

2.2 Ερευνητικό Υλικό

Για τη διεξαγωγή της πτυχιακής εργασίας χρειάστηκε να γίνει μια συστηματική έρευνα σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων οι οποίες περιλαμβάνουν ιατρικά θέματα (PubMed, Google Scholar). Σε αυτήν την έρευνα εντοπίστηκαν άρθρα τα οποία περιείχαν έρευνες με θέμα τη χρήση του PRP σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, γραμμένες στην αγγλική γλώσσα μεταξύ των ετών 2014 και 2024. Τα διαλογικά κριτήρια ήταν τα εξής: Το χρονολογικό εύρος των ερευνών ήταν μεταξύ των ετών 2010 και 2024, δεν αποτελούσαν ανασκοπικές έρευνες, και είχαν στον τίτλο τους τις λέξεις PRP και τουλάχιστον μία από τις εξής: platelet-rich plasma, thin endometrium, repetitive implantation failure, RIF, recurrent pregnancy loss, RPL, Asherman Syndrome, intrauterine adhesions, endometritis, chronic endometritis, polycystic ovary syndrome, PCOS, poor ovarian response, poor ovarian reserve, POR, premature ovarian failure, POF, premature ovarian insufficiency, POI.

Από το συνολικό αριθμό των άρθρων που ανασύρθηκαν, τα 59 από αυτά ήταν κατάλληλα για τη διεξαγωγή της ανασκοπικής εργασίας για τη χρήση του PRP σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

2.3 Ερευνητική Διαδικασία

Η θεματική της εργασίας αυτής και ο τίτλος της, πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με την επιβλέπουσα καθηγήτρια. Αρχικά, προτάθηκε το βασικό θέμα της εργασίας, το οποίο ήταν η χρήση του PRP και στη συνέχεια με τη βοήθεια της καθηγήτριας εξελίχθηκε και μετατράπηκε στον τίτλο «Η χρήση του PRP σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή».

Το θέμα της χρήση του PRP προτάθηκε ύστερα από προσωπική έρευνα για το συγκεκριμένο θέμα. Το PRP τα τελευταία χρόνια έχει εισβάλλει σε πολλούς τομείς της ιατρικής με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Εν κατακλείδι, αποφασίστηκε αυτή η μεταπτυχιακή εργασία να πραγματοποιηθεί χρήση του PRP σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Το επόμενο βήμα ήταν η βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα. Μελετήθηκε κάθε είδους πηγή που θα μπορούσε να παρέχει τις κατάλληλες πληροφορίες. Η αναζήτηση έγινε σε ερευνητικά άρθρα, σε βιβλία ηλεκτρονικής και έντυπης μορφής αλλά και σε ιστοσελίδες παγκόσμιων οργανισμών. Η αναζήτηση έγινε επίσης σε εργασίες διπλωματικού μέχρι και διδακτορικού επιπέδου και σε πανεπιστημιακά συγγράμματα.

Εν συνεχεία, ανασύρθηκαν πληροφορίες για τα αιμοπετάλια και τη φυσιολογία τους έτσι ώστε η εργασία να είναι απολύτως κατανοητή από όλους. Επιπροσθέτως, έγινε ανάλυση του PRP. Έπειτα από τη μελέτη επιστημονικών ιατρικών βιβλίων, διατριβών και άρθρων έγινε η συγγραφή του κεφαλαίου. Επιπλέον, αναλύθηκε η υπογονιμότητα και οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Στη συνέχεια, έγινε αναζήτηση ερευνών και άρθρων που είχαν σχέση με τη χρήση του PRP στην υπογονιμότητα. Μέσα από τη μελέτη των ερευνών αυτών αναδύθηκαν τα ερωτήματα σε ποιες τεχνικές/θεραπίες χρησιμοποιείται, αν υπάρχει βελτίωση στην κατάσταση των γυναικών, αν υπάρχουν μεγαλύτερα ποσοστά εγκυμοσύνης.

3. Αποτελέσματα

3.1 Ενδομήτριο

3.1.1 Λεπτό Ενδομήτριο

Η αξιολόγηση του ενδομητρίου είναι σημαντικό συστατικό για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Το πάχος του ενδομητρίου αποτελεί προγνωστικός παράγοντας για την επιτυχία των θεραπειών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σε περίπτωση που το ενδομήτριο είναι λεπτό, οι επιστήμονες υγείας αποφασίζουν αν θα συνεχίσουν ή όχι τον κύκλο θεραπείας. Το cut-off όριο για το λεπτό ενδομήτριο είναι το πάχος κάτω από 7-8mm την ημέρα της χορήγησης της hCG. Οι αιτίες εμφάνισης λεπτού ενδομητρίου μπορεί να είναι το σύνδρομο Asherman, προηγούμενο χειρουργείο του ενδομητρίου, ακτινοθεραπεία της πυέλου και χρήση κιτρικής κλομιφένης. Υπάρχουν πέντε κύριες αιτίες που συνδέονται με λεπτό ενδομήτριο: χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, καταστροφή του ενδομητρίου λόγω μόλυνσης που δημιούργησε ουλές, φτωχή αιματική ροή, πολύποδες και χρόνια ενδομητρίτιδα. Συμπτώματα για το λεπτό ενδομήτριο μπορεί να είναι προβλήματα υπογονιμότητας, ανώμαλοι εμμηνορροϊκοί κύκλοι, πόνος κατά την περίοδο και ανεπαρκής αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση. Η χρήση του PRP θεωρείται μία από τις καλύτερες θεραπείες για τη πάχυνση του ενδομητρίου (Liu, Hartman, & Hartman, 2019).

Οι Chang και συνεργάτες είχαν σαν στόχο στην έρευνά τους να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της ενδομήτριας έγχυσης PRP στις γυναίκες με ενδομήτριο κάτω των 7mm. 5 ασθενείς με λεπτό ενδομήτριο έλαβαν μέρος στην έρευνα. Οι γυναίκες ξεκίνησαν οιστραδιόλη την 3η μέρα του κύκλου τους. Τη μέρα που χορηγήθηκε προγεστερόνη, το πάχος του ενδομητρίου δεν ήταν ιδανικό. Τη 10η μέρα χορήγησης ορμονικής θεραπείας, λήφθηκαν 15ml αίματος τα οποία φυγοκεντρήθηκαν στα 200g για 10 λεπτά. Το πλάσμα και το ενδιάμεσο στρώμα συλλέχθηκαν και φυγοκεντρήθηκαν ξανά στα 500g για 10 λεπτά. 0,5-1ml PRP χορηγήθηκαν στην ενδομήτρια κοιλότητα. Το πάχος του ενδομητρίου αξιολογήθηκε ξανά μετά από 72 ώρες. Σε περίπτωση που το ενδομήτριο δεν ήταν ικανοποιητικό η έγχυση του PRP γινόταν ξανά 1-2 φορές. Από τις 5 ασθενείς, η μία έλαβε μονή έγχυση, και οι υπόλοιπες διπλή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε μετά από 48-72 ώρες από την έγχυση του PRP σε όλες τις γυναίκες (>7mm). Και οι 5 ασθενείς έμειναν έγκυες, αλλά μόνο η μία είχε αποβολή. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση του PRP αποτελεί μια καινοτόμα και πολλά υποσχόμενη θεραπεία του λεπτού ενδομητρίου (Chang, et al., 2015).

Στόχος της έρευνας των Zadehmodarres και συνεργατών ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της έγχυσης PRP στο λεπτό ενδομήτριο γυναικών που κάνουν κύκλους μεταφοράς κρυοσυντηρημένου εμβρύου. 10 γυναίκες που είχαν ιστορικό ακυρωμένων κύκλων λόγω λεπτού ενδομητρίου, πήραν μέρος στην έρευνα. Όλες οι γυναίκες ξεκίνησαν οιστραδιόλη και την 11^η -12^η μέρα έκαναν έγχυση PRP η οποία επαναλήφθηκε τη 13^η -14^η μέρα. Όταν το πάχος του ενδομητρίου ήταν πάνω από 7mm οι ασθενείς λάμβαναν προγεστερόνη. Για την προετοιμασία του PRP χρειάστηκαν 17,5ml αίματος το οποίο φυγοκεντρήθηκε στα 1200rpm για 12 λεπτά. Το πλάσμα φυγοκεντρήθηκε ξανά στα 3300rpm για 7 λεπτά. 0,5ml PRP χορηγήθηκαν στη μήτρα μέσω καθετήρα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, υπήρχε αύξηση του πάχους του ενδομητρίου σε όλες τις γυναίκες. 5 γυναίκες πέτυχαν κύηση, οι 4 εκ των οποίων εξελίχθηκαν φυσιολογικά. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το PRP φαίνεται αποτελεσματικό στην αύξηση του πάχους του ενδομητρίου σε γυναίκες με λεπτό ενδομήτριο. Επίσης, πρόκειται για μία εύκολη και ασφαλής μέθοδος χωρίς προβλήματα (Zadehmodarres, Salehpour, Saharkhiz, & Nazari, 2017).

Σε μία άλλη έρευνα αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του PRP στη θεραπεία του λεπτού ενδομητρίου σε κύκλους εμβρυομεταφοράς κρυοσυντηρημένου εμβρύου. 66 γυναίκες έλαβαν μέρος στην έρευνα, οι οποίες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, μία ομάδα παρέμβασης όπου χορηγήθηκε ορμονική θεραπεία και ενδομήτρια έγχυση PRP τη 13η ημέρα της ορμονικής θεραπείας, και την ομάδα ελέγχου οι οποίες έλαβαν μόνο ορμονική θεραπεία. Σε όλες τις γυναίκες χορηγήθηκε οιστραδιόλη και γινόταν συχνή μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου. Σε περίπτωση που το πάχος του ενδομητρίου ήταν <7mm, γινόταν δεύτερη έγχυση PRP. Το PRP ετοιμάστηκε με διπλή φυγοκέντρωση και τη 13η μέρα του κύκλου έγινε η έγχυση 1,5ml. Σε περίπτωση που το πάχος δεν έφτανε τα 7mm ο κύκλος ακυρωνόταν, ενώ αν ήταν περισσότερο γινόταν χορήγηση προγεστερόνης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, το πάχος του ενδομητρίου στην ομάδα παρέμβασης αυξήθηκε από $6.12 \pm 0,35$ mm σε 8.80 ± 0.75 mm και στην ομάδα ελέγχου από 6.06 ± 0.59 mm σε 8.04 ± 0.27 . Τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά. Το ποσοστό εμφύτευσης ανά κύκλο και το ποσοστό κλινικής κήσης ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα παρέμβασης. Το ποσοστό ακύρωσης κύκλου ήταν χαμηλότερο στην ομάδα του PRP αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Φαίνεται ότι το PRP μπορεί να επεκτείνει το πάχος του ενδομητρίου με την συγκέντρωση αυξητικού παράγοντα στο ενδομήτριο. Το PRP είναι μια ασφαλής διαδικασία, με ελάχιστους κινδύνους μετάδοσης μολυσματικών ασθενειών και ανοσολογικών αντιδράσεων, καθώς γίνεται από αυτόλογα δείγματα αίματος. Χρειάζεται να γίνουν περαιτέρω

κλινικές δοκιμές με περισσότερο πληθυσμό σε αυτό το περιβάλλον (Eftekhari M. , Neghab, Naghshineh, & Khani, 2018).

Οι Kim και συνεργάτες προσπάθησαν να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα του PRP ως προς την εγκυμοσύνη και τη γέννηση ζώντος νεογνού σε γυναίκες με λεπτό ενδομήτριο. Για την προετοιμασία του PRP χρειάστηκαν 18ml αίματος τα οποία φυγοκεντρήθηκαν στα 1017g για 3 λεπτά. Το πλάσμα και το ενδιάμεσο στρώμα συλλέχθηκαν και από αυτά δημιουργήθηκε 0.5-1ml PRP, το οποίο εγχύθηκε στο ενδομήτριο. Η έγχυση του PRP έγινε σε κύκλο μεταφοράς κρυσταλλοποιημένου εμβρύου. Οι ασθενείς λάμβαναν καθημερινά οιστραδιόλη. Η πρώτη έγχυση αυτόλογου PRP έγινε τη 10η μέρα του κύκλου και επαναλήφθηκε με διαλείμματα 3 ημερών, μέχρι το πάχος του ενδομητρίου να ήταν 7mm. Η εμβρυομεταφορά έγινε 3 μέρες μετά την τελευταία έγχυση του PRP. Από τις 24 γυναίκες που έλαβαν μέρος στην έρευνα, οι 22 έκαναν εμβρυομεταφορά, δύο είχαν ανώμαλα έμβρυα και άλλες δύο χάθηκαν στο follow-up. Στο 30% των ασθενών ανιχνεύτηκε σάκος κύησης. Μία ασθενής είχε αποβολή και μία έκτοπη κύηση. Το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού ήταν 20%. Το μέσο πάχος του ενδομητρίου μετά την έγχυση PRP ήταν 6.0mm. Η μέση αύξηση του πάχους του ενδομητρίου ήταν 0,6mm, αποτέλεσμα το οποίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Τα αποτελέσματα του κύκλου θεραπείας με PRP συγκρίθηκαν με προηγούμενους κύκλους. Τα ποσοστά εμφύτευσης, κλινικής εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντος νεογνού στον κύκλο της θεραπείας ήταν 12, 7, 30 και 20% αντίστοιχα, ενώ στον κύκλο ελέγχου ήταν όλα 0%. Τα ποσοστά εμφύτευσης και κλινικής εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στον κύκλο θεραπείας σε σχέση με τον κύκλο ελέγχου. Η παρούσα μελέτη διεξήχθη ως πιλοτική μελέτη για τον προσδιορισμό των επιδράσεων της αυτόλογης θεραπείας PRP στο λεπτό ενδομήτριο. Περαιτέρω μελέτες σχετικά με τη μοριακή βάση αυτής της θεραπείας PRP και καλά σχεδιασμένες RCTs είναι απαραίτητες για να αποκαλυφθεί ο ακριβής μηχανισμός και να ληφθούν πιο ακλόνητα στοιχεία σχετικά με την ευεργετική επίδραση του PRP στο ενδομήτριο (Kim, et al., 2019).

Οι Agarwal και οι συνεργάτες θέλησαν να δουν την επίδραση του PRP στο λεπτό ενδομήτριο, μετά από την έγχυσή του υπό του ενδομητρίου. Στην έρευνα αυτή 32 γυναίκες έκαναν την υστεροσκοπική έγχυση του PRP. 8ml αίματος φυγοκεντρήθηκαν στα 3600rpm για 6 λεπτά. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν αντισυλληπτικά δισκία και έκαναν ένεση λευπρόλιδης τη 16η μέρα του κύκλου τους. 7-10 μέρες μετά έγινε η υστεροσκοπική ενστάλαξη του PRP. 4ml PRP εγχύθηκαν υποενδομητρία σε κάθε τοίχωμα (1ml σε κάθε τοίχωμα). Μία εβδομάδα μετά το τέλος των αντισυλληπτικών δισκίων, τη δεύτερη μέρα της περιόδου ξεκίνησαν οιστραδιόλη, ενώ ανά τακτά χρονικά διαστήματα γινόταν μέτρηση του πάχους του

ενδομητρίου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τη 15η μέρα, το πάχος του ενδομητρίου ήταν 7mm ή παχύτερο σε 24 ασθενείς και 6-7mm σε 4 ασθενείς. Στους υπόλοιπους ασθενείς δεν υπήρχε βελτίωση. Η υποενδομήτρια αιματική ροή αυξήθηκε σημαντικά στους 28 ασθενείς. Το μέσο πάχος του ενδομητρίου ήταν 1,5-2mm. 24 ασθενείς έκαναν εμβρυομεταφορά. Οι 8 ασθενείς δεν προχώρησαν επειδή το πάχος του ενδομητρίου δεν ήταν αρκετό. 12 ασθενείς είχαν εγκυμοσύνη, 10 είχαν κλινική εγκυμοσύνη και 2 χημική. Στις 8 από τις 10 εγκυμοσύνες όλα εξελίχθηκαν φυσιολογικά. Συμπερασματικά, η μέθοδος βελτίωσης του πάχους του ενδομητρίου με υστεροσκοπική ενστάλαξη PRP, απέδωσε πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα και δημιούργησε νέες επιλογές για τη χρήση του PRP σε υπογόνιμες γυναίκες με προηγουμένως ακυρωμένους κύκλους λόγω λεπτού ενδομητρίου (Agarwal, et al., 2020).

Σκοπός της έρευνας των Agirregoikoa και συνεργατών, ήταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του PRP πλούσιο σε αυξητικούς παράγοντες στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και το ρόλο του στην εμφύτευση και στο ποσοστό κύησης. Στην έρευνα έγιναν 36 κύκλοι χρήσης PRGF σε 27 γυναίκες. Οι γυναίκες αυτές χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, RIF, επαναλαμβανόμενων αποβολών και λεπτού ενδομητρίου. Όλες οι ασθενείς έλαβαν την ίδια θεραπεία για την προετοιμασία του ενδομητρίου. Για το PRGF, συλλέχθηκαν 18ml αίματος, φυγοκεντρήθηκε στα 580g για 8 λεπτά. Ολόκληρο το πλάσμα αναρροφήθηκε χωρίς το ενδιάμεσο buffy coat το οποίο έχει λευκοκύτταρα. 1 εβδομάδα μετά τη χορήγηση οιστρογόνων 1ml PRGF χορηγήθηκε στο ενδομήτριο. Μετά από 48-72 ώρες έγινε η δεύτερη έγχυση και μετά από άλλες 48-72 ώρες έγινε η τρίτη. Το πάχος του ενδομητρίου μετρήθηκε πριν την κάθε έγχυση. Στη συνέχεια έγινε μεταφορά καλής ποιότητας εμβρύου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το πάχος του ενδομητρίου πριν από κάθε έγχυση του PRGF ήταν $6,3 \pm 1,3$ mm πριν την πρώτη έγχυση, $7,4 \pm 1,2$ mm πριν τη δεύτερη και $8,4 \pm 1,6$ mm πριν την τρίτη. Το ποσοστό της χημικής εγκυμοσύνης ήταν 59% στο γενικό σύνολο, ενώ ως προς την ομάδα του RIF ήταν 63%, στην ομάδα των αποβολών 50% και στην ομάδα του λεπτού ενδομητρίου 67%. Ως προς τη συνεχιζόμενη εγκυμοσύνη, το 50% ήταν στην ομάδα του RIF, 38% ήταν στην ομάδα των αποβολών και το 67% στην ομάδα του λεπτού ενδομητρίου. Από τις θετικές β-χοριακές, 3 γυναίκες είχαν αποβολή. Συμπερασματικά, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ενδομήτρια αυτόλογη έγχυση PRGF είναι μια εύκολα προσβάσιμη και φθηνή θεραπεία που θα μπορούσε να βοηθήσει τις θεραπείες γονιμότητας προετοιμάζοντας το ενδομήτριο για εμφύτευση (Agirregoikoa, de Pablo, de la Fuente, & Anitua, 2022).

Η Dogra και οι συνεργάτες αξιολόγησαν αν το PRP βελτιώνει το πάχος του ενδομητρίου και το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού σε γυναίκες με λεπτό ενδομήτριο κατά τη φρέσκια εμβρυομεταφορά ή τη μεταφορά κρυοσυντηρημένου εμβρύου. Στις γυναίκες

χορηγήθηκε οιστραδιόλη, αν την 8η ημέρα το πάχος του ενδομητρίου ήταν κάτω από 7mm, γινόταν έγχυση PRP. Γινόταν μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου κάθε 48 ώρες και αν χρειαζόταν γινόταν ξανά έγχυση PRP. Οι μέγιστες εγχύσεις ήταν 3. Για την προετοιμασία του ενδομητρίου συλλέχθηκαν 15ml αίματος το οποίο φυγοκεντρήθηκε στα 175g για 12 λεπτά. Το πλάσμα και το ενδιάμεσο στρώμα φυγοκεντρήθηκαν στα 1300g για 7 λεπτά. Συνολικά 0,5-1ml PRP εγχύθηκαν στο ενδομήτριο. 20 γυναίκες έλαβαν μέρος στην έρευνα οι οποίες έκαναν 26 κύκλους PRP, 14 ήταν φρέσκες εμβρυομεταφορές και οι 12 κατεψυγμένες. Κατά τη διάρκεια της φρέσκιας εμβρυομεταφοράς το μέσο πάχος του ενδομητρίου πριν το PRP ήταν $5,83 \pm 0,81$ mm και μετά το PRP $7,14 \pm 0,54$ mm και το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό. Κατά τη διάρκεια της κατεψυγμένης εμβρυομεταφοράς το μέσο πάχος του ενδομητρίου πριν το PRP ήταν $5,52 \pm 0,89$ mm ενώ μετά το PRP ήταν $7,14 \pm 0,68$ mm και το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό. Ως προς τη μεταφορά φρέσκου εμβρύου κλινική εγκυμοσύνη παρατηρήθηκε στο 25% των περιπτώσεων. Δεν παρατηρήθηκε χημική εγκυμοσύνη, το ποσοστό της εμφύτευσης ήταν 13,8% και το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού 33,3%. Στην κρυοσυντηρημένη εμβρυομεταφορά, μία μόνο ασθενής είχε κλινική εγκυμοσύνη και μία χημική εγκυμοσύνη. Το ποσοστό εμφύτευσης ήταν 3,8% και το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού ήταν 9,1%. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ κλινικής εγκυμοσύνης, ποσοστού εμφύτευσης και γέννησης ζώντος νεογνού ανά μεταφορά της φρέσκιας εμβρυομεταφοράς και της μεταφοράς κρυοσυντηρημένου εμβρύου. Συμπερασματικά, το PRP οδηγεί στην αύξηση του πάχους του ενδομητρίου και στη φρέσκια και τη κρυοσυντηρημένη εμβρυομεταφορά. Συνιστάται η χορήγησή του σε επιλεγμένη ομάδα με λεπτό ενδομήτριο (Dogra, Singh, & Vanamail, 2022).

Στόχος της έρευνας των Huniadi και των συνεργατών ήταν να προσδιοριστεί εάν η ενδομήτρια έγχυση PRP αυξάνει το πάχος του ενδομητρίου και βελτιώνει το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης σε ασθενείς με λεπτό ενδομήτριο. Στην ομάδα ελέγχου ήταν 51 ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία προσπάθεια μεταφοράς μιας καλής ποιότητας βλαστοκύστη αλλά το πάχος του ενδομητρίου δεν ξεπέρασε τα 7mm. Η ομάδα παρέμβασης είχε τους ίδιους 51 ασθενείς μετά από ετοιμασία με οιστραδιόλη και έγχυση ενδομήτριου PRP. Για την προετοιμασία του ενδομητρίου χορηγήθηκε οιστραδιόλη. Την 7η μέρα της προετοιμασίας του ενδομητρίου έγινε η πρώτη έγχυση PRP. Η δεύτερη έγχυση έγινε τη 12η μέρα χορήγησης οιστραδιόλης. Το αίμα που λήφθηκε φυγοκεντρήθηκε μία φορά για 8 λεπτά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το PRP είχε θετικό αντίκτυπο στο ενδομήτριο, στη μεταφορά ενός εμβρύου και στην εγκυμοσύνη μετά τη θεραπεία, με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Το PRP βελτίωσε το ποσοστό εμφύτευσης στις με λεπτό ενδομήτριο. Η συνεχής έρευνα και

οι ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι απαραίτητες για περαιτέρω διερεύνηση του PRP στην αναπαραγωγική ιατρική και τη θέσπιση τυποποιημένων πρωτοκόλλων για την εφαρμογή του στη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (Huniadi, et al., 2023).

Στόχος της έρευνας των Lin και συνεργατών ήταν η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου αποτυχίας του PRP σε γυναίκες με RIF και λεπτό ενδομήτριο. Η παραγωγή του PRP-λύματος (PL) περιλαμβάνει τη μηχανική διάσπαση των αιμοπεταλίων μέσα σε ένα πλούσιο σε αιμοπετάλια συμπύκνωμα, αποδίδοντας μια σειρά από ενεργοποιημένους αυξητικούς παράγοντες. Σε σύγκριση με το παραδοσιακό PRP, το PL είναι ένα υπερκείμενο χωρίς κύτταρα που χρησιμοποιείται για τη συμπλήρωση καλλιεργειών μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων, την προώθηση της επούλωσης των πληγών και ως καινοτόμο θεραπεία στην αναγεννητική ιατρική. Δείγματα αίματος 20ml συλλέχθηκαν από κάθε ασθενή και τοποθετήθηκαν σε δύο φιαλίδια Acti-PRP χωρίς αντιπηκτικό χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα. Τα φιαλίδια φυγοκεντρήθηκαν στα 3600rpm για 6 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. 0,5ml από το κίτρινο πλάσμα απομακρύνθηκε, αφήνοντας πίσω του 0,5ml πλάσματος σε κάθε φιαλίδιο. Οι σωλήνες στη συνέχεια αναστράφηκαν τουλάχιστον 30 φορές για να διευκολυνθεί η αλληλεπίδραση πλάσματος-ενδιάμεσου στρώματος. Μετά τη στερεοποίηση του συμπυκνώματος PRP, επιτεύχθηκε μηχανική διάσπαση μέσω ήπιας ανάδευσης με βελόνα μέχρι να επιτευχθεί ο σχηματισμός ζελατινώδους μάζας, βήμα που επαναλήφθηκε τρεις έως τέσσερις φορές για να εξασφαλιστεί η πλήρης αναστολή του θρόμβου. Τελικά, 1mL συμπυκνώματος PL εκχυλίστηκε χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και εγχύθηκε αμέσως στην κοιλότητα της μήτρας εντός 30 λεπτών από τη συλλογή. Το ενδομήτριο των γυναικών ετοιμάστηκε για μεταφορά κρυοσυντηρημένου εμβρύου. Η προετοιμασία ξεκίνησε την 3η ημέρα με χορήγηση οιστραδιόλης. Μετρήσεις για το πάχος του ενδομητρίου έγιναν την 11η-13η μέρα του κύκλου. Ασθενείς με πάχος ενδομητρίου λιγότερο των 7mm έκαναν ενδομήτρια έγχυση PL 2 φορές με 48 ώρες διαφορά. 3 μέρες μετά τη δεύτερη έγχυση έγινε εκτίμηση του πάχους του ενδομητρίου. Αν το πάχος παρέμενε κάτω από 7mm δε θα γινόταν εμβρυομεταφορά. Συνολικά 77 ασθενείς έλαβαν μέρος στην έρευνα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, 66 από τους ασθενείς είχαν πάχος ενδομητρίου ίσο ή μεγαλύτερο από 7mm. Οι 11 ασθενείς, είχαν πάχος ενδομητρίου κάτω των 7mm οπότε και ακυρώθηκε ο κύκλος τους. Ωστόσο, στο 14% των ασθενών η έγχυση του PL δεν οδήγησε σε βελτίωση του πάχους του ενδομητρίου. Στις ασθενείς που έκαναν εμβρυομεταφορά, το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε σημαντικά. Επίσης, το ποσοστό εγκυμοσύνης μετά την έγχυση του PL ήταν αρνητικά συσχετιζόμενο με τον αριθμό των προηγούμενων πυελικών χειρουργειών. Συμπερασματικά, η έρευνα έδειξε ότι το λεπτό ενδομήτριο αποτελεί έναν προγνωστικό

παράγοντα για την αποτυχία του PRP. Το ίδιο ισχύει και για τον αριθμό των προηγούμενων χειρουργείων πυέλου. Αυτοί οι παράγοντες θα πρέπει να εξετάζονται πριν την απόφαση για θεραπεία PRP (Lin, et al., 2023).

Οι Pandey και συνεργάτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης αυτόλογου PRP στο ενδομήτριο γυναικών με λεπτό ενδομήτριο. 117 γυναίκες έλαβαν μέρος στην έρευνα. Την ημέρα της διέγερσης έγινε έγχυση 1ml αυτόλογου PRP. 36-40 ώρες μετά έγινε η IUI. Υπήρχε μία στατιστικά σημαντική αύξηση του πάχους του ενδομητρίου μετά από 3 κύκλους. Το 23,7% των τεστ εγκυμοσύνης ήταν θετικά. Η διαφορά του ποσοστού της κλινικής εγκυμοσύνης στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου είναι στατιστικά σημαντική. Το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε στην ομάδα παρέμβαση μετά την έγχυση του αυτόλογου PRP. Το ίδιο ισχύει και στις επόμενες εγχύσεις. Επίσης, η αγγείωση της ομάδας παρέμβασης και μετά από τον τρίτο κύκλο ήταν βελτιωμένη. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το PRP μπορεί να αυξήσει το πάχος του ενδομητρίου και την αγγείωσή του. Σε γυναίκες με λεπτό ενδομήτριο αποτελεί μια ασφαλής, εύκολη και χωρίς επιπλοκές θεραπεία (Pandey, Bajaj, Kapoor, & Bharti, 2023).

Ο Salman και οι συνεργάτες του έκαναν μία έρευνα για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης του PRP την ημέρα της ένεσης της χοριακής γοναδοτροπίνης στο ποσοστό της εγκυμοσύνης γυναικών με λεπτό ενδομήτριο. 66 γυναίκες με λεπτό ενδομήτριο πήραν μέρος στην έρευνα. Η έγχυση του PRP στο ενδομήτριο έγινε τη μέρα της ένεσης της χοριακής γοναδοτροπίνης. 8,5ml αίματος λήφθηκαν από τις γυναίκες, φυγοκεντρήθηκε και 0,5-1ml PRP εγχύθηκε στο ενδομήτριο. Στη συνέχεια, ακολούθησαν η ωοληψία και η εμβρυομεταφορά βλαστοκύστης πολύ καλής ποιότητας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα 29 από τις 66 γυναίκες είχαν θετική χημική εγκυμοσύνη. Υπήρχε μία στατιστικά σημαντική αύξηση του πάχους του ενδομητρίου μετά την έγχυση στο ενδομήτριο. Επίσης, υπήρχε αύξηση τρέχουσας εγκυμοσύνης, κλινικής εγκυμοσύνης και ποσοστού εμφύτευσης. Υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη δεύτερη και τρίτη ημέρα στις περιπτώσεις εκείνων που είχαν χημική εγκυμοσύνη σε σχέση με εκείνες που δεν είχαν. Τέλος, το ποσοστό αποβολών ήταν σημαντικά μειωμένο (Salman M. M., et al., 2023).

Στόχος των Zaha et. al., ήταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του PRP σε περίπτωση που εγχυθεί στο ενδομήτριο ή γίνει ένεση στο μυομήτριο κατά τις θεραπείες IVF σε γυναίκες με λεπτό ενδομήτριο. Συνολικά 50 ασθενείς συμμετείχαν στην έρευνα όπου 27 ήταν στην ομάδα του ενέσιμου PRP και 23 στο εγχεόμενο. Και οι δύο ομάδες ακολούθησαν το ίδιο πρωτόκολλο ως προς τη χορήγηση οιστραδιόλης και την εμβρυομεταφορά. Στην ομάδα με έγχυση PRP, η αξιολόγηση του ασθενούς ξεκίνησε τη δεύτερη ημέρα του

εμμηνορροϊκού τους κύκλου. Ξεκινώντας από τη δεύτερη ημέρα, οι ασθενείς έλαβαν 2 mg οιστραδιόλης, που λαμβάνονταν τρεις φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, πραγματοποιήθηκε άλλη αξιολόγηση με υπερήχους για τη μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου, και η δόση οιστραδιόλης αυξήθηκε σε 6 δισκία ημερησίως. Αυτό το σχήμα συνεχίστηκε μέχρι τις ημέρες 15-18 της προετοιμασίας, με μετρήσεις του πάχους του ενδομητρίου που λαμβάνονται κάθε 3 ημέρες. Η πρώτη έγχυση PRP μήτρας πραγματοποιήθηκε υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση την 7η ημέρα της προετοιμασίας του ενδομητρίου. Μετά από 2-3 ημέρες, το πάχος του ενδομητρίου επαναξιολογήθηκε και η δόση της οιστραδιόλης αυξήθηκε περαιτέρω σε 9 δισκία ημερησίως. Το δεύτερο PRP πραγματοποιήθηκε τη 12η ημέρα της χορήγησης οιστραδιόλης και η τρίτη έγχυση PRP χορηγήθηκε την ημέρα της χορήγησης προγεστερόνης. Για την ομάδα του ενέσιμου PRP, η προετοιμασία ξεκίνησε επίσης τη 2η ημέρα, παρόμοια με την ομάδα της έγχυσης. Την 7η ημέρα προετοιμασίας του ενδομητρίου, έγινε μία ένεση PRP υπό του ενδομητρίου, καθοδηγούμενη από υπερήχους. Πριν από την ημέρα που χορηγήθηκε συμπλήρωμα προγεστερόνης, αξιολογήθηκε το πάχος του ενδομητρίου και στις δύο ομάδες, και τα επίπεδα προγεστερόνης ελέγχθηκαν για όλους τους ασθενείς, που απαιτούσαν επίπεδα να είναι κάτω από 1ng/ml. Το αίμα που λήφθηκε φυγοκεντρήθηκε μία φορά για 8 λεπτά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς το ποσοστό εγκυμοσύνης. Συγκεκριμένα, η ομάδα που έκαναν χρήση ενέσιμου PRP είχαν υψηλότερο ποσοστό. Επίσης, υπήρχε βελτίωση του πάχους του ενδομητρίου στις ομάδες με το ενέσιμο. Βελτίωση υπήρχε και στην εμβρυομεταφορά ενός εμβρύου στην ομάδα του ενέσιμου PRP. Επιπλέον, η έρευνα έδειξε ότι το ενέσιμο PRP ήταν πιο αποτελεσματικό από το εγχυόμενο PRP. Το ποσοστό εγκυμοσύνης στην ομάδα του ενέσιμου PRP ήταν 38% σε σχέση με την ομάδα της έγχυσης που ήταν 21%. Συμπερασματικά, η ενέσιμη, στοχευμένη, καθοδηγούμενη από υπερήχους χορήγηση PRP στη βασική στιβάδα του ενδομητρίου αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική καινοτομία στην υπογονιμότητα που οφείλεται σε λεπτό ενδομήτριο, με καλά αποτελέσματα στο ποσοστό εγκυμοσύνης σε σχέση με τη μη επεμβατική χορήγηση με ενδομήτρια έγχυση (Zaha, et al., 2023).

Σκοπός της έρευνας των Aghajanova και των συνεργατών ήταν να μελετηθεί η επίδραση της ενδομήτριας έγχυσης πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP) στην ανάπτυξη του ενδομητρίου υπό τη ρύθμιση της λεπτής επένδυσης του ενδομητρίου σε ασθενείς με προηγούμενους ακυρωμένους ή αποτυχημένους κύκλους κρυοσυντηρημένης εμβρυομεταφοράς (FET). 46 ασθενείς (51 κύκλοι) με πάχος ενδομήτριας επένδυσης (EMT) < 6 mm σε προηγούμενους ακυρωμένους ή αποτυχημένους κύκλους FET ζήτησαν ενδομήτρια

θεραπεία PRP στον επερχόμενο κύκλο FET. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η μέση τιμή του πάχους του ενδομητρίου πριν από το PRP σε όλους τους κύκλους FET ήταν $4,0 \pm 1,1$ mm και το μέσο πάχος μετά το PRP ήταν $7,1 \pm 1,0$ mm. Από 51 κύκλους, 33 (64,7%) έφτασαν τα ≥ 7 mm μετά τη χορήγηση PRP. Υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ πάχους ενδομητρίου πριν από το PRP και μετά το PRP σε όλους τους κύκλους FET, με μέση διαφορά $3,0 \pm 1,5$ mm. Τρεις κύκλοι ακυρώθηκαν λόγω αποτυχίας επίτευξης επαρκούς επένδυσης. Το συνολικό ποσοστό εγκυμοσύνης ήταν 72,9% από τους 48 κύκλους που προχώρησαν στη μεταφορά. Το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης ήταν 54,2% (26/48 κύκλοι FET). Το κλινικό ποσοστό αποβολών ήταν 14,3% (5/35 κυήσεις). Είκοσι έξι γυναίκες γέννησαν ζωντανά νεογνά (18 με EMT ≥ 7 mm και 8 με EMT < 7 mm). Συμπερασματικά, υπάρχει σημαντική βελτίωση στο πάχος της επένδυσης του ενδομητρίου και στα ποσοστά εγκυμοσύνης στην ομάδα γυναικών μετά από έγχυση PRP, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του PRP θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά (Aghajanova, Zhang, Lathi, & Huddleston, 2024).

3.1.2 Επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης (RIF)

Σύμφωνα με την ESHRE, η αποτυχία εμφύτευσης είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει την κατάσταση κατά την οποία ένα έμβρυο καλής ποιότητας έχει μεταφερθεί στην κοιλότητα της μήτρας αλλά δεν οδηγήθηκε σε εγκυμοσύνη που αποδεικνύεται με υπερηχογραφική απεικόνιση ενός ενδομήτριου σάκου κύησης. Δεδομένου ότι αυτό μπορεί να συμβεί περισσότερες από μία φορές σε μια γυναίκα, η λέξη «επαναλαμβανόμενη» έχει προσαρτηθεί, οδηγώντας στην εμφάνιση ενός όρου παρόμοιου με αυτόν που χρησιμοποιείται για τις γυναίκες που εμφανίζουν περισσότερες από μία αποβολές. Όπως και με την υποτροπιάζουσα απώλεια εγκυμοσύνης (RPL), υπάρχει έλλειψη συνέπειας στον κλινικό ορισμό του RIF. Οι περισσότεροι ορισμοί που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος βασίζονται στον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρθηκαν χωρίς εγκυμοσύνη. Μια πρόσφατη έρευνα θεωρεί το RIF ως την αποτυχία επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από δύο έως τρεις μεταφορές με έμβρυα καλής ποιότητας και ότι η ηλικία της μητέρας θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη (ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure, 2023). Η επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης επηρεάζει περίπου το 10% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Δεν υπάρχει ομοφωνία στον ακριβή ορισμό του RIF και η ποικιλία των ορισμών βασίζονται στους αριθμούς των αποτυχημένων κύκλων IVF, τον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρθηκαν ή ο συνδυασμός και των δύο. Ο

αριθμός των προηγούμενων ανεπιτυχών κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να κυμαίνεται από δύο έως έξι με τρεις φρέσκους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης να είναι τα πιο συχνά αναφερόμενα κριτήρια. Ο αριθμός των εμβρύων που είχαν μεταφερθεί προηγουμένως μπορεί να κυμαίνεται από 3 έως 10 ή περισσότερα. Η ποιότητα του εμβρύου και το στάδιο κατά τη μεταφορά δεν λαμβάνονταν πάντα υπόψη. Ωστόσο, η παθογένεια του RIF είναι ελάχιστα κατανοητή καθώς εμπλέκονται τρεις διαφορετικοί παράγοντες: η γυναίκα και ο άνδρας καθώς και το έμβρυο. Οι μητρικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ηλικία, το κάπνισμα, το BMI, τις ανατομικές διαταραχές και οι ανδρικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα, η βλάβη του DNA του σπέρματος και η ηλικία. Από την πλευρά του εμβρύου, γενετικές καθώς και μορφολογικές διαταραχές είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στην αποτυχημένη εμφύτευση (Cimadomo, Craciunas, Vermeulen, Vomstein, & Toth, 2021). Για τη διαχείριση της κατάστασης χρειάζονται αλλαγές του τρόπου ζωής, κατάλληλο πρωτόκολλο διεγερσης των ωοθηκών, εξετάσεις σπέρματος, βελτίωση της επιλογής ποιοτικού εμβρύου, μεταφορά βλαστοκύστης, υποβοηθούμενη εκκόλαψη και προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (Coughlan, et al., 2014).

Στόχος των Nazari et. al. ήταν να αξιολογήσουν αν το PRP θα μπορούσε να βελτιώσει την έκβαση της κύησης σε γυναίκες με RIF. 20 γυναίκες συμμετείχαν στην έρευνα. Όλες οι ασθενείς έλαβαν οιστραδιόλη και προγεστερόνη όταν χρειαζόταν. Η έγχυση του PRP στο ενδομήτριο έγινε 48 ώρες πριν την εμβρυομεταφορά. Για το PRP έλαβαν 17,5ml αίματος σε σύριγγα με 2,5ml κιτρικού οξέος, το οποίο φυγοκεντρήθηκε στα 1200rpm για 12 λεπτά για να ξεχωρίσουν τα ερυθροκύτταρα. Το πλάσμα φυγοκεντρήθηκε ξανά στα 3300rpm για 7 λεπτά. Στο ενδομήτριο έγινε έγχυση 0,5ml PRP. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, 18 ασθενείς έμειναν έγκυες, με μία να έχει αποβολή και μία χημική εγκυμοσύνη. 16 είχαν κλινικές κυήσεις και οι κυήσεις τους είναι συνεχιζόμενες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το PRP είναι αποτελεσματικό στη βελτίωση της έκβασης της κύησης (Nazari, Salehpour, Hoseini, Zadehmodarres, & Ajori, 2016).

Σύμφωνα με ένα case report στο Ιράν, μια γυναίκα 45 ετών με διάγνωση επαναλαμβανόμενης αποτυχίας εμφύτευσης και πρωτοπαθή υπογονιμότητα, αποφάσισε να ακολουθήσει ένα κύκλο IVF με ωάρια δότριας και με χορήγηση 0.5-1ml PRP στην ενδομητρική κοιλότητα μέσω καθετήρα 24 ώρες πριν την εμβρυομεταφορά. Συγκεκριμένα 3 έμβρυα μεταφέρθηκαν την 5η μέρα χορήγησης προγεστερόνης. Μετά από 15 μέρες το τεστ κύησης βγήκε θετικό. Η εγκυμοσύνη συνεχίστηκε και η γυναίκα γέννησε ένα υγιές νεογνό. Παρόλο το θετικό αποτέλεσμα, και τις μελέτες για την επιτυχία της εμφύτευσης μετά τη χορήγηση

του PRP, περισσότερες έρευνες πρέπει να γίνουν για να δικαιολογηθούν τα οφέλη για την κλινική του χρήση (Farimani, Poorolajal, Rabiee, & Bahmanzadeh, 2017).

Ερευνητές στην Τουρκία προσπάθησαν να παρατηρήσουν την επίδραση της θεραπείας PRP σε κύκλους με μεταφορά κρυοσυντηρημένου εμβρύου. 70 ασθενείς με ιστορικό επανειλημμένης αποτυχίας εμφύτευσης χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην ομάδα παρέμβασης έγινε έγχυση του PRP στην κοιλότητα της μήτρας 48 ώρες πριν την εμβρυομεταφορά. Λήφθηκαν 8ml αίματος τα οποία φυγοκεντρήθηκαν στα 1500g για 5 λεπτά. Το PRP εγχύθηκε μέσω καθετήρα στο ενδομήτριο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα της παρέμβασης το πάχος του ενδομητρίου ήταν σημαντικά μεγαλύτερο μετά από 48 ώρες από την έγχυση σε σχέση με το πάχος του πριν την έγχυση. Επίσης, τα ποσοστά κλινικής κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι αυτόματες αποβολές και οι έκτοπες κυήσεις ήταν ίδιες σε κάθε ομάδα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση PRP στο ενδομήτριο αποτελεί μια ασφαλή και οικονομική θεραπεία, η οποία βελτιώνει το ενδομήτριο σε περιστατικά με RIF (Coksuer, Akdemir, & Ulas Barut, 2019).

Ερευνητές στο Ιράν μελέτησαν αν το PRP βελτιώνει την έκβαση της εμφύτευσης και της αναπαραγωγής σε γυναίκες με RIF που έκαναν κύκλους ICSI. Οι γυναίκες που επιλέχθηκαν είχαν κάνει πάνω από 4 φορές ICSI. Για την προετοιμασία του ενδομητρίου τους χορηγήθηκε οιστραδιόλη και αργότερα προγεστερόνη (από τη μέρα της έγχυσης του PRP ως την εμβρυομεταφορά. 15-20ml αίματος λήφθηκαν από τις γυναίκες και φυγοκεντρήθηκαν στα 1200rpm για 12 λεπτά. Τα δύο άνω στρώματα που δημιουργήθηκαν μεταφέρθηκαν σε άλλο φιαλίδιο και φυγοκεντρήθηκαν ξανά στα 3300rpm για 7 λεπτά. Το κάτω στρώμα (PRP) εγχύθηκε στην κοιλότητα του ενδομητρίου 30 γυναικών 48 ώρες πριν την εμβρυομεταφορά. Τα αποτελέσματα, παρόλο που δεν ήταν στατιστικά σημαντικά, έδειξαν αύξηση του ποσοστού εμφύτευσης στα 6,7%. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες πάνω στο θέμα αυτό με μεγαλύτερο δείγμα (Aghajanzadeh, et al., 2020).

Μια άλλη έρευνα στο Ιράν μελέτησε 97 γυναίκες με ιστορικό RIF. Όλες οι γυναίκες έκαναν εμβρυομεταφορά κρυοσυντηρημένου εμβρύου και έλαβαν οιστραδιόλη και προγεστερόνη όταν χρειαζόταν. 48 ώρες πριν την εμβρυομεταφορά έγινε έγχυση PRP 0,5ml στην κοιλότητα της μήτρας. Το PRP ετοιμάστηκε λαμβάνοντας 8,5ml αίματος σε μία σύριγγα με 1,5ml κιτρικού οξέος. Το αίμα φυγοκεντρήθηκε στα 1200rpm για 10 λεπτά. Το διάλυμα φυγοκεντρήθηκε ξανά στα 3300rpm για 5 λεπτά. Τα ποσοστά της χημικής και κλινικής εγκυμοσύνης καθώς και τα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού ήταν υψηλότερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση του PRP στο

ενδομήτριο είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική διαδικασία. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (Nazari L. , Salehpour, Hosseini, & Hashemi Moghanjoughi, 2020).

Στόχος των ερευνητών από την Ιαπωνία ήταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της ενδομήτριας έγχυσης PRP πριν την εμβρυομεταφορά σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενης αποτυχίας εμφύτευσης. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν με τη χορήγηση της οιστραδιόλης τη 2η μέρα του κύκλου. Το πάχος του ενδομητρίου μετρήθηκε μεταξύ 12ης και 14ης μέρας. Η πρώτη έγχυση του PRP έγινε τη 10η μέρα ενώ η δεύτερη έγχυση μεταξύ 12ης και 14ης μέρας του κύκλου. Τη 15η μέρα προστέθηκε η χορήγηση προγεστερόνης ενώ την 20η μέρα έγινε η εμβρυομεταφορά. 54 ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 κατηγορίες, 1) με λεπτό ενδομήτριο (39) και 2) αδιευκρίνιστη αποτυχία εμφύτευσης (15). Έκαναν σύγκριση μεταξύ του νέου κύκλου με χρήση PRP και της προηγούμενης προσπάθειας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα το πάχος του ενδομητρίου ήταν πιο λεπτό στην ομάδα 1 σε σχέση με την ομάδα 2. Το πάχος ήταν σχεδόν ίδιο σε σχέση με τον προηγούμενο κύκλο. Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά του πάχους του ενδομητρίου στις ομάδες που είχαν θετική hCG και αρνητική hCG, Τα ποσοστά θετικής hCG και η κλινικής εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στους κύκλους με PRP σε σχέση με προηγούμενους (57,4% και 50,0% σε σύγκριση με 37,2% και 9,6%). Επίσης, το ποσοστό αυτόματης αποβολής ήταν μικρότερο στον κύκλο PRP (11,1%) σε σχέση με τον προηγούμενο (55,5%), η διαφορά ήταν οριακά στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, τα ποσοστά κύησης (>15 εβδομάδες) και γέννησης ζώντος νεογνού ήταν σημαντικά υψηλότερα στους κύκλους PRP (44,4%) σε σχέση με προηγούμενους (4,3%). Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το PRP βοηθάει το ενδομήτριο να διατηρήσει μία κύηση (Enatsu, et al., 2021).

Στόχος των ερευνητών Noushin et. al., στην Αγγλία ήταν να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του PRP όταν χορηγείται κάτω από το ενδομήτριο ή στην κοιλότητα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στην έρευνα συμμετείχαν 318 άτομα που χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Την ομάδα που διάλεξε ένεση PRP στο ενδομήτριο που έγινε την 21η-24η μέρα του κύκλου (55), την ομάδα που διάλεξε έγχυση στο ενδομήτριο που έγινε κατά την προετοιμασία της εμβρυομεταφοράς (109) και την ομάδα ελέγχου (154). Υπό του ενδομητρίου εγχύθηκαν 2ml PRP ενώ στην κοιλότητα της μήτρας 1ml. Τα ποσοστά τρέχουσας κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού ήταν υψηλότερα στην ομάδα με την έγχυση κάτω από το ενδομήτριο (40%) και στην κοιλότητα (41,3%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (22,1%). Τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερα στις ομάδες κάτω του ενδομητρίου (51%) και κοιλότητας (52,3%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (33,8%). Συμπερασματικά,

το PRP φαίνεται να βελτιώνει την έκβαση της κύησης κατά τη μεταφορά κρυοσυντηρημένου εμβρύου σε γυναίκες με RIF. Ωστόσο, δε φαίνεται να είναι καλύτερη η έγχυση κάτω του ενδομητρίου (Noushin, et al., 2021).

Στόχος των Tehraninejad et. al. ήταν η εκτίμηση της έκβασης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μετά από έγχυση PRP στο ενδομήτριο γυναικών με RIF. 85 ασθενείς με RIF έλαβαν μέρος στην έρευνα. Η ομάδα παρέμβασης είχε 42 ασθενείς ενώ η ομάδα ελέγχου 43. Όλες οι γυναίκες έλαβαν ορμονική θεραπεία. Για την προετοιμασία του PRP λήφθηκαν 10ml αίματος το οποίο μαζί με το κιτρικό οξύ, φυγοκεντρήθηκε για 10 λεπτά στα 1200rpm και μετά στα 3300rpm για 5 λεπτά. Τελικά, 1ml PRP εγχύθηκε στην κοιλότητα της μήτρας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα ποσοστά χημικής, κλινικής και συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων και το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση του PRP δεν οδηγεί σε βελτίωση της κατάστασης σε γυναίκες με RIF και ότι η θεραπεία αυτή χρειάζεται να διακοπεί μέχρις ότου επιβεβαιωθεί η αξία της (Tehraninejad, Kashani, Hosseini, & Tarafdari, 2021).

Οι ερευνητές Zamaniyan et. al. αποφάσισαν να ερευνήσουν την αποτελεσματικότητα του PRP 48 ώρες πριν την εμβρυομεταφορά σε υπογόνιμες γυναίκες με RIF. Από τους 120 ασθενείς που επιλέχθηκαν, οι 98 ολοκλήρωσαν την έρευνα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, παρέμβασης και ελέγχου. Όλες οι ασθενείς μετέφεραν κρυοσυντηρημένο έμβρυο και έκαναν θεραπεία με οιστραδιόλη και προγεστερόνη. Τη μέρα που θα γινόταν η έγχυση του PRP, λήφθηκαν 17,5ml αίματος με μία σύριγγα η οποία είχε 2,5ml κιτρικού οξέος. Το μείγμα φυγοκεντρήθηκε στα 1200rpm για 12 λεπτά για να αποκολληθούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια και το πλάσμα φυγοκεντρήθηκε για δεύτερη φορά στα 3300rpm για 7 λεπτά. Τα 0,5ml PRP εγχύθηκαν στην κοιλότητα της μήτρας μέσω καθετήρα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ομάδα της παρέμβασης είχε στατιστικά μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής και συνεχιζόμενης κύησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το ίδιο ισχύει και για το ποσοστό εμφύτευσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα του PRP σε γυναίκες με RIF (Zamaniyan, et al., 2021).

Στόχος των Bakhsh et. al., ήταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης PRP ενδομήτρια σε γυναίκες με RIF οι οποίες υποβάλλονται σε ICSI. 100 γυναίκες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην έρευνα. Τα φάρμακα που έλαβαν κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου ήταν τα εξής: οιστραδιόλη, ανάλογο αγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, προγεστερόνη. Το PRP ετοιμάστηκε 2 μέρες πριν την εμβρυομεταφορά. Συγκεκριμένα 8,5ml αίματος λήφθηκαν από τις γυναίκες και φυγοκεντρήθηκαν σε δύο φάσεις. Προστέθηκε κιτρικό οξύ και φυγοκεντρήθηκε αρχικά για 10 λεπτά στα

1400rpm. Το αν πλάσμα ξεχωρίστηκε και φυγοκεντρήθηκε ξανά στα 3500rpm για 6 λεπτά. Μέσω ενός καθετήρα, 0,5ml PRP εγχύθηκαν στην κοιλότητα της μήτρας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, υπήρξαν 6 κηλίδες στην ομάδα της παρέμβασης και 3 κηλίδες στην ομάδα ελέγχου και το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η ενδομήτρια έγχυση PRP ίσως να έχει θετικό αποτέλεσμα στην εμφύτευση και στην εγκυμοσύνη (Bakhsh, et al., 2022).

Στόχος των Baybordi et. al. ήταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης PRP στο ενδομήτριο γυναικών με RIF ως προς την έκβαση της κύησης. Στην έρευνα συμμετείχαν 118 γυναίκες οι οποίες χωρίστηκαν σε ομάδα παρέμβασης και ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκε 0,5-1ml PRP στο ενδομήτριο τη 10η μέρα του κύκλου αλλά έγινε και επαναληπτική δόση αν χρειαζόταν. Μετά από 48 ώρες από τη χορήγηση έγινε η εμβρυομεταφορά των εμβρύων στο στάδιο της βλαστοκύστης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα ποσοστά της χημικής εγκυμοσύνης στην ομάδα παρέμβασης ήταν οριακά στατιστικά υψηλότερα από την ομάδα ελέγχου. Τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης την 4η, 7η εβδομάδα, γέννησης ζώντος νεογνού και συνεχιζόμενης κύησης παρόλο που ήταν υψηλότερα στην ομάδα του PRP δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το PRP πιθανόν βελτιώνει την έκβαση της εγκυμοσύνης, αλλά αυτή η βελτίωση δεν είναι στατιστικά σημαντική (Baybordi, Mohseni, & Mosapour, 2022).

Στην έρευνά τους οι Ershadi et. al. μελέτησαν την επίδραση του PRP στα ποσοστά κύησης σε ασθενείς με RIF. 85 ασθενείς πήραν μέρος στη μελέτη, οι οποίες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, παρέμβασης και ελέγχου. Και οι 2 ομάδες έλαβαν οιστραδιόλη τη 2η ή 3η μέρα του κύκλου, μέχρι το πάχος του ενδομητρίου να φτάσει τα 8mm. Μόλις έφτασε το ενδομήτριο τα 8mm χορηγήθηκε προγεστερόνη. 3 μέρες μετά την αρχή της προγεστερόνης, έγινε η εμβρυομεταφορά. Η έγχυση του PRP έγινε 2 μέρες πριν την εμβρυομεταφορά. Συγκεκριμένα, 8ml αίματος φυγοκεντρήθηκαν μαζί με 2,5ml κίτρινο οξύ στα 1200rpm για 12 λεπτά. Αφού το πλάσμα αποσπάστηκε, φυγοκεντρήθηκε στα 3300rpm για 7 λεπτά. Συνολικά 0,5ml PRP εγχύθηκε στο ενδομήτριο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρόλο που τα ποσοστά χημικής και κλινικής κύησης ήταν υψηλότερα στην ομάδα παρέμβασης, τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Συμπερασματικά, η έγχυση PRP στο ενδομήτριο δεν επηρεάζει τα ποσοστά της κύησης σε ασθενείς με RIF (Ershadi, Noori, Dashipoor, Ghasemi, & Shamsa, 2022).

Οι Καναδοί ερευνητές Russell et. al. προσπάθησαν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης PRP στο εσωτερικό της μήτρας στο πάχος του ενδομητρίου και την έκβαση της κύησης σε γυναίκες με RIF, με λεπτό ενδομήτριο ή και τα 2.

Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 85 ασθενείς, 133 κύκλοι και 211 εγχύσεις. Το PRP δημιουργήθηκε μετά από 2 φυγοκεντρήσεις. Η πλειοψηφία των ασθενών (56,5%) διαγνώστηκε με RIF, ορισμένοι με λεπτό ενδομήτριο (27,0%) και οι υπόλοιποι με RIF και λεπτό ενδομήτριο (16,5%). Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε μία έγχυση PRP ανά κύκλο (55%). Το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε σημαντικά σε όλες τις διαγνώσεις με σημαντική αύξηση 1,0 mm (0,5–1,7), η οποία ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη από ό,τι στους προηγούμενους κύκλους. Το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης ανά εμβρυομεταφορά μετά από ενδομήτρια έγχυση PRP ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με προηγούμενους κύκλους (37% έναντι 20%) όπως και το ποσοστό ζώντων γεννήσεων (19% έναντι 2%). Σύμφωνα με τους ερευνητές, το PRP θα μπορούσε να θεωρηθεί μία μη παρεμβατική θεραπεία πρώτης γραμμής για τη βελτίωση του πάχους του ενδομητρίου και της εμφύτευσης (Russel, Kwok, Nguyen, & Librach, 2022).

Ερευνητές από την Κίνα, προσπάθησαν να αξιολογήσουν αν η έγχυση PRP στην κοιλότητα της μήτρας πριν την μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου βελτιώνει την έκβαση της κύησης σε ασθενείς με RIF. 288 γυναίκες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, ανάλογα αν θα λάμβαναν παρέμβαση ή όχι. Η ομάδα παρέμβασης είχε 138 άτομα ενώ η ομάδα ελέγχου 150. Έγινε έγχυση του PRP στην κοιλότητα της μήτρας μέσω καθετήρα, 2 μέρες πριν την εμβρυομεταφορά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, 29,71% της ομάδας παρέμβασης είχαν γέννηση ζώντος νεογνού σε σχέση με 14% της ομάδας ελέγχου και το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό. Επίσης, κλινική εγκυμοσύνη εντοπίστηκε σε 36,23% και 24,67% στην ομάδα παρέμβασης και ελέγχου αντίστοιχα. Τα ποσοστά θετικής hCG ήταν υψηλότερα στην ομάδα παρέμβασης (44,93%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (28,66%). Τα ποσοστά εμφύτευσης ήταν 27,18% και 17,62% αντίστοιχα και τα ποσοστά αυτά ήταν οριακά στατιστικά σημαντικά. Συμπερασματικά, οι ερευνητές αναφέρουν πως η έγχυση του PRP στο ενδομήτριο γυναικών με RIF βελτιώνει τα ποσοστά γέννησης ζώντων νεογνών και κλινικής εγκυμοσύνης (Xu, et al., 2022).

Στην έρευνα των Yuan et. al., αναλύθηκε αν η έγχυση του PRP στη κοιλότητα της μήτρας μπορεί να βελτιώσει την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου σε γυναίκες με RIF. 64 ασθενείς συμφώνησαν να λάβουν μέρος στην έρευνα, όπου οι 30 ήταν στην ομάδα ελέγχου και οι 34 στην ομάδα παρέμβασης. 15ml αίματος συλλέχθηκαν από τις γυναίκες και μετά από 2 φυγοκεντρήσεις η τελική ποσότητα του PRP ήταν 1,5ml. Μία μέρα μετά την προετοιμασία του έγινε η έγχυση στο ενδομήτριο. Η FSH, LH και η E2 μετρήθηκαν πριν και μετά την παρέμβαση. Το ίδιο και το ποσοστό εμφύτευσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα επίπεδα της E2 αυξήθηκαν και της FSH μειώθηκαν και στις δύο ομάδες, αλλά δεν υπήρχε

στατιστικά σημαντική διαφορά για την LH, μετά τη θεραπεία. Τα επίπεδα της E2 στην ομάδα παρέμβασης ήταν υψηλότερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα της FSH ήταν χαμηλότερα. Επίσης, το πάχος του ενδομητρίου τη μέρα της εμβρυομεταφοράς ήταν μεγαλύτερο. Το ποσοστό επιτυχούς εμφύτευσης και κλινικής κύησης ήταν πιο ψηλό στην ομάδα του PRP. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση PRP στο ενδομήτριο βελτιώνει τα επίπεδα των ορμονών και την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου σε γυναίκες με RIF (Yuan, Luo, Mao, Luo, & Wang, 2022).

Οι Ban et. al. είχαν σαν στόχο να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης LP-PRP στο ενδομήτριο γυναικών με RIF. Συνολικά συμμετείχαν 118 ασθενείς οι οποίες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες παρέμβασης (64) και ελέγχου (54). Η προετοιμασία του ενδομητρίου ξεκίνησε τη 2η-3η μέρα του κύκλου με τη χορήγηση οιστραδιόλης. Μετά από 12-16 μέρες μετρήθηκε το πάχος του ενδομητρίου. Σε περίπτωση που ήταν άνω των 8mm, χορηγήθηκε προγεστερόνη. Τη μέρα πριν την εμβρυομεταφορά έγινε μέτρηση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης. Αν η προγεστερόνη ήταν $>10\text{ng/mL}$ και η οιστραδιόλη $>100\text{pg/mL}$ τότε γινόταν η εμβρυομεταφορά. Η εμβρυομεταφορά γινόταν την 4η μέρα από τη χορήγηση της προγεστερόνης με έμβρυα 3ης μέρας και την 6η μέρα για έμβρυα σταδίου βλαστοκύστης. 1ml LP-PRP χορηγήθηκε μέσω καθετήρα στην ενδομήτρια κοιλότητα. Έγιναν 2 εγχύσεις σε κάθε κύκλο εμβρυομεταφοράς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το ποσοστό θετικής βhCG, κλινικής εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντος νεογνού ήταν στατιστικά μεγαλύτερο στην ομάδα του PRP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς που έκαναν εμβρυομεταφορά βλαστοκύστης στην ομάδα του PRP είχαν καλύτερη έκβαση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τα ποσοστά της θετικής βhCG, της κλινικής κύησης και της γέννησης ζώντος νεογνού ήταν υψηλότερα στην ομάδα παρέμβασης. Οι ασθενείς που έκαναν εμβρυομεταφορά εμβρύων 3ης μέρας, παρόλο που τα ποσοστά της θετικής βhCG, της κλινικής κύησης και της γέννησης ζώντος νεογνού ήταν υψηλότερα στην ομάδα παρέμβασης, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία LP-PRP μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό θετικής βhCG, κλινικής εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντος νεογνού κατά τη διάρκεια των κύκλων FET σε γυναίκες με RIF. Ενώ τα δεδομένα σε αυτή τη μελέτη έδειξαν ότι η θεραπεία LP-PRP έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει το ποσοστό ζώντων γεννήσεων σε γυναίκες με ιστορικό RIF, απαιτείται μια μεγάλη προοπτική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή για τη δημιουργία αποδεικτικών στοιχείων, υψηλής ποιότητας σχετικά με την κλινική χρήση του PRP σε ασθενείς με RIF (Ban, et al., 2023).

Στόχος των Eftekhar et. al., ήταν να ερευνήσουν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης του PRP στο ενδομήτριο γυναικών με ιστορικό RIF και η έκβαση της κύησης. Στην έρευνα συμμετείχαν 66 γυναίκες, ηλικίας 18-42 έτη με ιστορικό 2 ή παραπάνω αποτυχημένων εμφυτεύσεων. Χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ελέγχου και PRP. Όλες οι συμμετέχουσες έλαβαν προετοιμασία του ενδομητρίου με οιστραδιόλη και προγεστερόνη. Στην ομάδα του PRP έγινε έγχυση 0,5-1ml PRP στην κοιλότητα της μήτρας δύο μέρες πριν την εμβρυομεταφορά. Σε όλους τους συμμετέχοντες, τρεις ημέρες μετά τη χορήγηση προγεστερόνης, μεταφέρθηκαν 1-2 έμβρυα. Η β ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη ορού (βhCG)>50 IU/L, 12 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά, θεωρήθηκε θετική χημική εγκυμοσύνη. Η παρατήρηση της εμβρυϊκής καρδιακής δραστηριότητας δύο εβδομάδες μετά τη θετική βhCG θεωρήθηκε θετική κλινική κύηση. Η συνεχιζόμενη εγκυμοσύνη ορίστηκε ως η συνέχιση της εγκυμοσύνης μετά τη 12η εβδομάδα κύησης και το ποσοστό εμφύτευσης ως ο αριθμός των σάκων κύησης ανά 100 μεταφερθέντα έμβρυα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερα στην ομάδα του PRP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Επίσης, τα ποσοστά κλινικής, συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης και εμφύτευσης ήταν μη σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα του PRP. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το PRP δεν επηρεάζει την έκβαση των θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε άτομα με RIF (Eftekhar, Neghab, & Khani, 2024).

Στόχος της έρευνας των Fattahi-Meybodi et. al. ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της έγχυσης PRP στο ενδομήτριο ως προς την έκβαση της κύησης σε γυναίκες με ιστορικό τουλάχιστον 2 αποτυχημένων εμφυτεύσεων. Στην έρευνα συμμετείχαν 852 ζευγάρια που θα έκαναν μεταφορά κρυοσυντηρημένου εμβρύου, ηλικίας 18-42 ετών από τον Απρίλιο του 2017 έως το Σεπτέμβριο 2021 στο Ιράν. Γυναίκες με γνωστές ανωμαλίες της μήτρας, θρομβοφιλία και μη διαχειρίσιμες ενδοκρινικές διαταραχές αποκλείστηκαν από την έρευνα. Από το σύνολο των 852 γυναικών, οι 318 είχαν ιστορικό πάνω από 2 αποτυχημένων εμφυτεύσεων. Για να προετοιμάσουν το ενδομήτριο για εμβρυομεταφορά, και οι δύο ομάδες ελέγχου (101) και παρέμβασης (217) έλαβαν 6mg/ημέρα οιστραδιόλη από τη 2η έως και τη 13η ημέρα του κύκλου. Αν το πάχος του ενδομητρίου ήταν πάνω από 7mm τότε οι γυναίκες λάμβαναν 400mg προγεστερόνης κάθε 12 ώρες για 3 μέρες. Στην ομάδα του PRP 2 μέρες πριν τη μεταφορά λήφθηκαν 8,5ml αίματος, το οποίο αρχικά φυγοκεντρήθηκε στα 1600g για 10 λεπτά και μετά τα κάτω στρώματα φυγοκεντρήθηκαν στα 3500g για 5 λεπτά. Συνολικά, 0,5-1ml χορηγήθηκε ενδομήτρια. Όλες οι γυναίκες πήγαν για εμβρυομεταφορά 3 μέρες μετά τη χορήγηση της προγεστερόνης. Η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη χορηγούνταν μέχρι και τη 10 εβδομάδα της κύησης. Την 14η ημέρα εμβρυομεταφοράς το επίπεδο της β

ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης μετρήθηκε και οποιοδήποτε επίπεδο πάνω από 50 IU/L θεωρήθηκε θετική χημική εγκυμοσύνη. Ανίχνευση εμβρυϊκής καρδιακής δραστηριότητας 2 εβδομάδες μετά από μια θετική β-ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη επιβεβαίωσε μια κλινική εγκυμοσύνη. Στη συνέχεια, η εγκυμοσύνη ορίστηκε ως καθιερωμένη εγκυμοσύνη μετά τη 12η εβδομάδα κύησης. Το ποσοστό των ζωντανών γεννήσεων θεωρήθηκε η γέννηση ενός ζωντανού εμβρύου μετά τις 28 εβδομάδες κύησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, στις γυναίκες με δύο αποτυχημένες εμφυτεύσεις, το PRP βελτίωσε σημαντικά τα ποσοστά εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντων νεογνών. Στατιστικά σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα και στις γυναίκες που είχαν από 3 και πάνω αποτυχημένες προσπάθειες και έλαβαν PRP, ως προς τη χημική εγκυμοσύνη, την κλινική, την εξελισσόμενη εγκυμοσύνη και τη γέννηση ζώντων νεογνών. Επίσης, στην ομάδα γυναικών που έλαβαν ωάριο δότριας και είχαν ιστορικό πάνω από 3 αποτυχημένες εμφυτεύσεις, οι γυναίκες που έλαβαν παρέμβαση είχαν μεγαλύτερο ποσοστό χημικής και κλινικής εγκυμοσύνης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το PRP μπορεί να είναι μια ωφέλιμη προσέγγιση στις γυναίκες με RIF και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες με μόνο μία αποτυχία εμφύτευσης βελτιώνοντας έτσι τα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού (Fattahi-Meybodi, Eftekhar, & Gandom, 2024).

Στόχος της έρευνας των Fujii & Oguchi, ήταν ο προσδιορισμός των παραγόντων που επηρεάζουν το αναπαραγωγικό αποτέλεσμα της έγχυσης PRP στο ενδομήτριο πριν τη μεταφορά κρυοσυντηρημένου εμβρύου σε γυναίκες με ιστορικό RIF. Στην έρευνα συμμετείχαν ασθενείς με λεπτό ενδομήτριο ή/και RIF οι οποίες έκαναν εμβρυομεταφορά μετά από έγχυση PRP στο ενδομήτριο από τον Αύγουστο του 2020 έως και το Δεκέμβριο του 2022. Πριν τη συμμετοχή τους στην έρευνα όλες οι συμμετέχουσες έκαναν υστεροσκόπηση για να επιβεβαιωθεί η απουσία ανωμαλίας της μήτρας, καθώς και αιματολογικές εξετάσεις για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και ανάλυση της υποδεκτικότητας της μήτρας. Στις γυναίκες χορηγήθηκε οιστραδιόλη από την 4η ημέρα του κύκλου. Η ενδομήτρια έγχυση του PRP έγινε δύο φορές μέσα στον κύκλο, την 9η με 11η ημέρα και 2 μέρες μετά. 20ml αίματος λήφθηκαν από τις γυναίκες και έγινε φυγοκέντρηση στα 2000g για 6 λεπτά. 1ml PRP εγχύθηκε στην ενδομήτρια κοιλότητα με καθετήρα. Διακολπικός υπέρηχος διενεργήθηκε τις ημέρες της έγχυσης PRP και 2-4 μέρες αργότερα για την αξιολόγηση του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Αν υπήρχε τρίπτυχη εμφάνιση του ενδομητρίου και πάχος πάνω από 8mm, τότε οι γυναίκες λάμβαναν προγεστερόνη. Αν το πάχος του ενδομητρίου ήταν κάτω από 8mm ακόμα και 10 μέρες μετά την παρέμβαση, αυτές που είχαν τρίπτυχη εμφάνιση ενδομητρίου συνέχισαν με εμβρυομεταφορά ασχέτως του πάχους. Ωστόσο, εκείνες με λεπτό ανώμαλο

ενδομήτριο δε συνέχισαν σε εμβρυομεταφορά. 5-6 μέρες μετά την χορήγηση προγεστερόνης έγινε η μεταφορά του κρυοσυντηρημένου εμβρύου. Η συγκέντρωση της β -hCG στον ορό μετρήθηκε 10–12 και 14–16 ημέρες μετά την αρχική χορήγηση προγεστερόνης. Η συγκέντρωση της β -hCG στον ορό θεωρήθηκε θετική εάν υπερέβαινε τα 5 mIU/mL σε δύο περιπτώσεις, ≥ 10 ημέρες μετά την αρχική χορήγηση προγεστερόνης και η κλινική εγκυμοσύνη επιβεβαιώθηκε με τον εντοπισμό ενός σάκου κύησης στο διακολπικό υπερηχογράφημα. Η εξωγενής συμπλήρωση με οιστραδιόλη και προγεστερόνη συνεχίστηκε μέχρι την όγδοη εβδομάδα κύησης. Συγκεντρώθηκαν 111 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρόλο που το μέσο πάχος του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια του PRP κύκλου ήταν μικρότερο στις ασθενείς με λεπτό ενδομήτριο σε σχέση με τις γυναίκες με RIF, οι ασθενείς με λεπτό ενδομήτριο είχαν μεγαλύτερο πάχος του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια του κύκλου με PRP παρά με τον προηγούμενο ορμονικά υποστηριζόμενο κύκλο. Ωστόσο αυτά τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά και δε σχετιζόνταν με τα ποσοστά της κύησης. Επίσης, παρόλο που το πάχος του ενδομητρίου ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με προηγούμενους κύκλους, αυτό δεν σχετιζόταν με τα ποσοστά κύησης. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η έγχυση του PRP αποτελεί μια ασφαλή και πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή. Όμως, περισσότερες έρευνες είναι απαραίτητες για την πλήρη κατανόηση των πλεονεκτημάτων (Fujii & Oguchi, 2024).

3.1.3 Σύνδρομο Asherman

Το σύνδρομο Asherman, το οποίο ονομάζεται επίσης ως ενδομήτριες συμφύσεις ή ενδομήτριες συνέχειες, εμφανίζεται όταν σχηματίζεται ουλώδης ιστός (συμφύσεις) μέσα στη μήτρα και/ή στον τράχηλο. Το σύνδρομο Asherman εμφανίζεται κυρίως μετά από μια διαστολή και απόξεση που πραγματοποιείται για εκλεκτική διακοπή της εγκυμοσύνης, μιας ατελούς αποβολής ή για τη θεραπεία ενός κατακρατημένου πλακούντα μετά τον τοκετό. Μπορεί να εμφανιστεί με ή χωρίς αιμορραγία. Λιγότερο συχνά, προκύπτει μετά από διαστολή και απόξεση για μη μαιευτική διαδικασία για υπερβολική αιμορραγία, δειγματοληψία για καρκίνο του ενδομητρίου ή αφαίρεση ενδομητριακών πολυπόδων. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί μετά από χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση των ινομυωμάτων της μήτρας. Σε ασθενείς με επίμονη υπερβολική αιμορραγία της μήτρας (υπερμηνόρροια), οι ειδικές διαδικασίες για τη δημιουργία αυτών των συμφύσεων σε όλη την κοιλότητα της μήτρας είναι ο επιθυμητός στόχος για τον έλεγχο της αιμορραγίας. Αυτές οι διαδικασίες γίνονται για την αφαίρεση του ενδομητρίου και τη δημιουργία ουλών. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, μπορεί επίσης

να εμφανιστεί λόγω λοιμώξεων από σχιστοσωμίαση ή φυματίωση (στα γεννητικά όργανα). Το σύνδρομο Asherman μπορεί να μείνει αδιάγνωστο σε γυναίκες που δεν προσπαθούν να συλλάβουν, καθώς μπορεί να μην αναγνωρίζουν ή να ανησυχούν για τα συμπτώματα. Αυτές οι γυναίκες μπορεί να έχουν αραιομηνόρροια. Ως εκ τούτου, το σύνδρομο Asherman μπορεί να υποδιαγνωσθεί επειδή είναι συνήθως μη ανιχνεύσιμο με εξετάσεις ρουτίνας ή διαγνωστικές διαδικασίες, όπως υπερηχογράφημα. Μπορεί να εμφανιστεί σε έως και 13% των γυναικών που υποβάλλονται σε διακοπή της εγκυμοσύνης κατά το πρώτο τρίμηνο και στο 30% σε γυναίκες που υποβάλλονται σε διαστολή και απόξεση μετά από όψιμη αυτόματη αποβολή. Γυναίκες με ανωμαλίες του πλακούντα (π.χ. προσκείμενος πλακούντας) μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν σύνδρομο Asherman καθώς ο πλακούντας προσκολλάται σε βαθύτερα στρώματα μέσα στη μήτρα και γίνεται πιο δύσκολο να αφαιρεθεί. Το σύνδρομο Asherman θα πρέπει να αντιμετωπίζεται από χειρουργό με εμπειρία στην υστεροσκόπηση, μερικές φορές με υπερηχογραφική ή λαπαροσκοπική καθοδήγηση.

Οι Aghajanova, et. al., παρουσίασαν δύο αναφορές περιστατικών. Στόχος τους ήταν η αναφορά επιτυχημένων περιστατικών εφαρμογής PRP σε σύνδρομο Asherman. Το πρώτο περιστατικό ήταν μία γυναίκα 34 ετών, με δευτεροπαθή αμηνόρροια, η οποία είχε αποβολή που διαχειρίστηκε με απόξεση. Μετά από υστεροσκόπηση διαγνώστηκε το σύνδρομο Asherman και ακολούθησε λύση των συμφύσεων με μία ακόμα υστεροσκόπηση. Στην τελευταία υστεροσκόπηση χορηγήθηκε στη μητρική κοιλότητα 1ml PRP μέσω καθετήρα. Ο καθετήρας αφαιρέθηκε πολύ προσεχτικά και τοποθετήθηκε ενδομήτριο μπαλόνι για 7 μέρες. Παράλληλα, της χορηγήθηκε αντιβίωση και οιστραδιόλη. Δύο εβδομάδες μετά το ενδομήτριο τοίχωμα ήταν ακόμα λεπτό (4,8mm) και η θεραπεία με PRP επαναλήφθηκε. Μια εβδομάδα μετά το τοίχωμα ήταν ακόμα λεπτό (5,0mm). Στόχος ήταν να γίνει ένας IVF κύκλος μετά από πάχυνση του ενδομητρίου, ωστόσο επιτεύχθηκε φυσική κύηση με καλή έκβαση. Το δεύτερο περιστατικό ήταν μια γυναίκα 40 ετών με διαγνωσμένο σύνδρομο Asherman. Έγιναν δύο υστεροσκοπήσεις και οι συμφύσεις αφαιρέθηκαν. Κατά τον υπέρηχο την 20η μέρα του κύκλου, το πάχος του ενδομητρίου ήταν 3,3mm και υπήρχε συλλογή υγρού. Μετά τη λύση των συμφύσεων, χορηγήθηκε μέσω καθετήρα 1ml PRP και η διαδικασία που ακολούθησε ήταν ίδια με το πρώτο περιστατικό. Μετά από 2 εβδομάδες το τοίχωμα του ενδομητρίου αυξήθηκε (6,4mm) και η εμμηνορρουσία ήταν φυσιολογική. Η χορήγηση του PRP έγινε τη 10η μέρα του κύκλου. Κατά την IVF θεραπεία το πάχος του ενδομητρίου ήταν 6,7mm. 2 έμβρυα 3 ημερών μεταφέρθηκαν και τελικά η γυναίκα έμεινε έγκυος. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι το PRP θα μπορούσε να ενισχύσει το τοίχωμα του ενδομητρίου και

μπορεί οι γυναίκες να οδηγηθούν σε κύηση. Επίσης, η θεραπεία ήταν ανεκτή, χωρίς προβλήματα (Aghajanova, Cedars, & Huddleston, 2018).

Οι Torkey, et. al., 2018, προσπάθησαν να αξιολογήσουν την επίδραση του PRP στη μείωση της επίπτωσης της εμφάνισης συμφύσεων μετά τη λύση τους. Στην έρευνα συμμετείχαν 60 γυναίκες που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, παρέμβασης και ελέγχου. Στην ομάδα ελέγχου, μετά την υστεροσκόπηση έγινε ένεση 5ml PRP στο τοίχωμα της μήτρας και έγχυση 5ml PRP gel. Τέλος, τοποθετήθηκε και ένας καθετήρας Foley για 2 εβδομάδες. Στην ομάδα ελέγχου, τοποθετήθηκε μόνο ο καθετήρας, επίσης για 2 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένες συμφύσεις χαμηλού επιπέδου (Grade I) στην ομάδα παρέμβασης αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Οι συμφύσεις grade III ήταν λιγότερο συχνές στην ομάδα παρέμβασης αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Επίσης, υπήρχε αύξηση της διάρκειας της εμμηνορρυσίας στην ομάδα του PRP αλλά μικρότερη σε σχέση με την τελευταία κανονική έμμηνο ρύση. Τέλος, υπήρχε σημαντική αύξηση στην ποσότητα της εμμήνου ρύσης στην ομάδα της παρέμβασης αλλά μειωμένη σε σχέση με την τελευταία κανονική περίοδο. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το PRP μπορεί να βοηθήσει σε αυτούς τους τομείς (Torkey, Amer, Ahmed, & Kamal, 2018).

Οι Javaheri, et. al., 2020, είχαν σαν στόχο στην έρευνά τους να αξιολογήσουν την επιρροή της χρήσης του PRP στη μείωση των συμφύσεων μετά από τη λύση τους μέσω της υστεροσκόπησης. 30 γυναίκες ηλικίας 20-45 ετών που είχαν διαγνωστεί με σύνδρομο Asherman, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκε 1ml PRP στην ενδομήτρια κοιλότητα ενώ η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε κάποια επιπλέον θεραπεία. Μετά από 8-10 εβδομάδες οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε διαγνωστική υστεροσκόπηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις εμμηνορρυσίες των δύο ομάδων. Επίσης, δεν υπήρχε καλύτερη εξέλιξη μετά από τη χειρουργική αφαίρεση των συμφύσεων και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η παρέμβαση με το PRP δεν επιφέρει αλλαγές στην μετεγχειρητική εικόνα (Javaheri, Kianfar, Pourmasumi, & Eftekhari, 2020).

Στόχος των Peng et. al., ήταν η αξιολόγηση της δράσης του PRP στη θεραπεία ενδομήτριων συμφύσεων. Στην έρευνα συμμετείχαν γυναίκες υπογόνιμες με μέτριο ή σοβαρό σύνδρομο Asherman. Σύμφωνα με το σύστημα AFS σκορ 9-12 θεωρούνταν σοβαρές περιπτώσεις ενδομήτριων συμφύσεων, σκορ 5-8 μέτριες και 1-4 ελαφριές. 70 ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, ομάδα Α 28 ασθενείς που τους χορηγήθηκε PRP, ομάδα Β 22 ασθενείς που είχαν μόνο ενδομήτριο μπαλόνι και ομάδα Γ 20 ασθενείς που έλαβαν και PRP και ενδομήτριο μπαλόνι. Αφού έγινε η πρώτη υστεροσκόπηση έγινε η έγχυση PRP και η

τοποθέτηση του μπαλονιού στις αντίστοιχες ομάδες. Μία εβδομάδα μετά έκαναν μία επαναληπτική υστεροσκόπηση, και στην ωοθυλακική φάση έγινε άλλη μία. Κατά την πρώτη υστεροσκόπηση δεν εντοπίστηκαν συμφύσεις. Σύμφωνα με το σκορ AFS της τρίτης υστεροσκόπησης 6 ασθενείς της Α ομάδας είχαν σκορ 5, 5 ασθενείς της ομάδα Β είχαν σκορ 5, 1 ασθενής της ομάδας Β είχε σκορ 8 και 7 ασθενείς της ομάδας Γ είχε σκορ 5. Υπήρχε μείωση στο σκορ AFS σε όλες τις ομάδες, ωστόσο δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες. Τα ποσοστά βιοχημικής κήσης ήταν 40.0% στην ομάδα Α, 38,9% στην ομάδα Β και 33,3% στην ομάδα Γ. Τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Συμπερασματικά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην έγχυση PRP και στην τοποθέτηση ενδομήτριου μπαλονιού (Peng, Zeng, Zeng, Huang, & Liang, 2020).

Οι Aghajanova, et. al., αποφάσισαν να ερευνήσουν την επιρροή της έγχυσης του PRP στη μήτρα ασθενών με σύνδρομο Asherman μετά την υστεροσκοπική λύση των συμφύσεων. 30 ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό σύνδρομο Asherman, χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες. Στο πείραμα έλαβαν μέρος γυναίκες 18-42 ετών με μέτριο ή σοβαρό σύνδρομο Asherman και να έχει γίνει τουλάχιστον μία υστεροσκόπηση στο κέντρο. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ηλικία άνω των 43, η εγκυμοσύνη, προηγούμενη επέμβαση στη μήτρα, αιματολογικές διαταραχές, χρήση αντιπηκτικών τις τελευταίες 10 μέρες, ψυχολογική ή άλλη διαταραχή. Στόχοι της έρευνας ήταν η αξιολόγηση του πάχους του ενδομητρίου, η ροή της εμμήνου ρύσης, το ποσοστό κήσης, το ποσοστό κλινικής κήσης, το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού. Η ομάδα παρέμβασης, αφού έγινε η υστεροσκόπηση, έλαβε PRP μέσω ενός καθετήρα στη μήτρα. Μετά από 3 εβδομάδες αξιολογήθηκαν το τοίχωμα της μήτρας και το πάχος του ενδομητρίου, καθώς και αν επήλθε εγκυμοσύνη και η έκβασή της. Η προσπάθεια για κήση έγινε 6 μήνες μετά την παρέμβαση. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο πάχος του ενδομητρίου. Ο συνολικός αριθμός κυήσεων, τα ποσοστά κλινικής κήσης και γέννησης ζώντος νεογνού υπολογίστηκαν για κάθε ασθενή. Τα ποσοστά κήσης μετά την έγχυση PRP ήταν συγκρίσιμα με αυτά της ομάδας ελέγχου (10/15 και 8/15). Ανάμεσα σε αυτούς με θετικό τεστ κήση, το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης (8/15 και 8/5) και βιοχημικής κήσης ήταν συγκρίσιμα και στις ομάδες PRP και ελέγχου αντίστοιχα. Οι αποβολές ήταν επίσης συγκρίσιμες (3/10 και 2/8). Τα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια (5/15 στην ομάδα του PRP και 6/15 στην ομάδα ελέγχου). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ίσως να υπάρχει μια βελτίωση στη δημιουργία συμφύσεων αλλά χρειάζονται περισσότερες έρευνες για να το αποδείξουν (Aghajanova, et al., 2021).

Οι Ahmed, et. al., στην έρευνά τους αξιολογούν την αποτελεσματικότητα του PRP στη μείωση της επίπτωσης των συμφύσεων μετά από υστεροσκοπική λύση των συμφύσεων. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν γυναίκες διαγνωσμένες με σοβαρό σύνδρομο Asherman (grade III). Γυναίκες με αιμοσφαιρίνη <11g/Dl, αριθμό αιμοπεταλίων < 150.000/mm³, που λάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία ή είχαν κάποια μόλυνση ήταν στα κριτήρια αποκλεισμού. 160 γυναίκες χωρίστηκαν σε ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου. Μετά την εκτέλεση υστεροσκόπησης και τη λύση των συμφύσεων, οι γυναίκες της ομάδας παρέμβασης έλαβαν ένεση με 5ml PRP στο τοίχωμα της μήτρας, ειδικά στα πιο επηρεασμένα σημεία του ενδομητρίου, και 5ml PRP gel στην ενδομητρική κοιλότητα μέσω καθετήρα. Στη συνέχεια τοποθετήθηκε ενδομήτριο μπαλόνι. Η ομάδα ελέγχου μετά τη λύση των συμφύσεων έλαβε μόνο το ενδομήτριο μπαλόνι. Μετά από 3 μήνες έγινε υστεροσκοπική αξιολόγηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένη επίπτωση εμφάνισης σοβαρών συμφύσεων στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, υπήρχε στατιστικά σημαντική καλύτερευση στη διάρκεια και τη ροή της εμμήνου ρύσεως και στις δύο ομάδες με μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα του PRP. Μετά από ένα χρόνο από τη λύση των συμφύσεων η ομάδα του PRP εμφάνισε μεγαλύτερη επίπτωση εγκυμοσύνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Συμπερασματικά, οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι η χρήση του PRP θα μπορούσε να δείξει καλύτερη εικόνα των συμφύσεων και στη διάρκεια και τη ροή της εμμηνορρυσίας μετά από την υστεροσκόπηση. Το PRP φάνηκε να είναι μία ασφαλής και αποτελεσματική λύση για την επούλωση των πληγών και την ανάπλαση του ιστού (Ahmed, Amer, & Ahmed, 2021).

Στόχος των Ibrahim, et. al., 2021, ήταν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του PRP στην πρόληψη επαναδημιουργίας ενδομητρικών συμφύσεων στις περιπτώσεις συνδρόμου Asherman. 40 γυναίκες χωρίστηκαν σε ομάδα παρέμβασης και ελέγχου. Η ομάδα ελέγχου, αφού έκανε υστεροσκόπηση και λύση των συμφύσεων, δέχτηκε έγχυση PRP μέσω ενός καθετήρα Foley ο οποίος έμεινε εκεί για 2 εβδομάδες. Η ομάδα ελέγχου αφού έκανε τη λύση των συμφύσεων είχαν τον καθετήρα για 2 εβδομάδες, χωρίς να τους χορηγηθεί PRP. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκε οιστραδιόλη και ασπιρίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι λιγότερο σοβαρές συμφύσεις (grade I-II) ήταν στατιστικά πιο συχνές στην ομάδα παρέμβασης. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες για την αμηνόρροια. Υπήρχε αύξηση της διάρκειας και της ροής της περιόδου μετά την παρέμβαση στην ομάδα του PRP. Η έρευνα έδειξε ότι το PRP μπορεί να βελτιώσει τη διάρκεια και την ποσότητα της εμμήνου ρύσεως καθώς και να μειώσει τη δημιουργία σοβαρών συμφύσεων μετά από χειρουργείο (Ibrahim, Ghanem, Sameh, & Adbellatif, 2021).

Οι Puente Gonzalo, et. al., 2021, ανέφεραν στην έρευνά τους ένα κλινικό περιστατικό. Μία γυναίκα 31 ετών μετά τον τοκετό της με καισαρική τομή, υποβλήθηκε σε απόξεση επειδή είχαν μείνει υπολείμματα του πλακούντα στην ενδομητρική κοιλότητα. Στη συνέχεια, προσήλθε ξανά στο νοσοκομείο με αναπτυγμένη ενδομητρίτιδα και μετά από 2 χρόνια με αμηνόρροια. Έγινε υστεροσκόπηση και διαγνώσθηκε σύνδρομο Asherman, καθώς υπήρχαν σοβαρές συμφύσεις. Μετά από υστεροσκοπήσεις, λήψη αρκετών φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως οιστραδιόλη, νοργεστρέλη, βιταμίνη Ε, και έναν αποτυχημένο κύκλο IVF λόγω λεπτού τοιχώματος ενδομητρίου, προτάθηκε η θεραπεία με PRP. 1ml PRP εγχύθηκε προσεχτικά στην ενδομητρική κοιλότητα μέσω καθετήρα. Η θεραπεία επαναλήφθηκε 3 μέρες μετά. 2 μέρες μετά την τελευταία θεραπεία έγινε διαγνωστική υστεροσκόπηση. Το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε από 6,3mm σε 7,7mm, ενώ υπήρχε καλύτερη αγγείωση και καλύτερη ανάπτυξη της κοιλότητας. Μετά από αυτή τη θεραπεία υποβλήθηκε σε IVF και επιτεύχθηκε κύηση με καλή έκβαση. Συμπερασματικά, μετά τη θεραπεία PRP υπήρχε καλύτερη βελτίωση στη πάχυνση του ενδομητρίου, καλή αγγείωση και αναγέννηση των ενδομητρικών κυττάρων κάνοντας το ενδομήτριο φιλικό προς το έμβρυο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το PRP θα μπορούσε να χρησιμοποιείται για να προάγει την αναγέννηση του ενδομητρίου σε περίπτωση ατροφίας και για να δημιουργήσει ένα καλύτερο περιβάλλον για την ανάπτυξη του εμβρύου (Puente Gonzalo, et al., 2021).

Οι Naghshineh, et. al., 2023 προσπάθησαν να αξιολογήσουν και να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας με ή χωρίς την έγχυση του PRP στο σύνδρομο Asherman κάνοντας μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη. Γυναίκες μικρότερες των 18 και μεγαλύτερες των 43, άγαμες, με τρέχουσα φλεγμονή στη μήτρα και στον κόλπο, με αιμοσφαιρίνη κάτω του 11g/dL, αιμοπετάλια κάτω των 150.000 κύτταρα/mm, με ανώμαλο τεστ ορμονών και ιστορικό χρήσης αντιπηκτικού τις τελευταίες 10 μέρες, αποκλείστηκαν από την έρευνα. 60 γυναίκες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα ελέγχου όπου μετά την υστεροσκόπηση έλαβε μόνο την ορμονική θεραπεία, και την ομάδα παρέμβασης η οποία μετά την υστεροσκόπηση έλαβε 1ml PRP στο ενδομητρικό τοίχωμα και η μητρική κοιλότητα καλύφθηκε με 5ml PRP gel. Στη συνέχεια, έλαβε και την ορμονική θεραπεία. Αξιολογήθηκαν όλες οι ασθενείς μετά τη θεραπεία τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Το σύνδρομο Asherman επιπέδου III είχε μειωθεί στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου, σε σχέση με πριν. Η διαφορά αυτή όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα μοτίβα της έμμηνυας ρύσης δε διέφεραν σημαντικά σε σχέση με πριν αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν

στατιστικά σημαντικό. Συμπερασματικά, η χορήγηση του PRP φαίνεται να μη έχει σημαντική επιρροή στις ενδομήτριες συμφύσεις (Naghshineh, Rouholamin, & Derakhshandeh, 2023).

3.1.4 Χρόνια ενδομητρίτιδα

Η ενδομητρίτιδα αποτελεί φλεγμονή που εντοπίζεται στο ενδομήτριο, λόγω κάποιας μόλυνσης. Η ενδομητρίτιδα χωρίζεται σε 2 τύπους την οξεία και τη χρόνια. Η ενδομητρίτιδα μετά την κύηση αποτελεί υποομάδα της οξείας. Η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι μία μέτρια φλεγμονή του ενδομητρίου λόγω μικροβιακής αποίκησης που δε σχετίζεται με εγκυμοσύνη, η οποία διαρκεί πάνω από 30 μέρες. Χαρακτηρίζεται από πλασματοκύτταρα στο ενδομήτριο στρώμα και άλλα σημεία χρόνιας φλεγμονής. Οι ασθενείς είναι συχνά ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, τα πιο συχνά εμφανιζόμενα συμπτώματα είναι η μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας, λευκόρροια, η δυσπαρευνία και ο πυελικός πόνος. Η ασθενής μπορεί επίσης να παραπεονιέται για αραιομηνόρροια, δευτερογενή αμηνόρροια και στειρότητα. Η χρόνια ενδομητρίτιδα αναφέρεται επίσης συχνά ότι συμβάλλει στις καθ' έξιν αποβολές. Η πάθηση μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωστεί επειδή, σε αντίθεση με την οξεία ενδομητρίτιδα, καμία καθορισμένη διαγνωστική παράμετρος εκτός από τα στρωματικά πλασματοκύτταρα του ενδομητρίου θεωρούνται ευαίσθητα ιστολογικά ευρήματα στις περισσότερες μελέτες. Μερικοί από τους οργανισμούς που μπορούν να εντοπιστούν είναι ο στρεπτόκοκκος, ο εντερόκοκκος, το *Escherichia coli*, το μυκόπλασμα, το ουρεόπλασμα. Η διάγνωση χρειάζεται ιστολογική και υστεροσκοπική επιβεβαίωση. Τυπικά η χρόνια ενδομητρίτιδα θεραπεύεται με δοξυκυκλίνη ή μετρονιδαζόλη (Taylor, Jenkins, & Pillarisety).

Σκοπός της μελέτης των Boychuk et. al., ήταν η βελτίωση της προετοιμασίας των γυναικών με χρόνια ενδομητρίτιδα πριν από την κύηση για την ανάπτυξη ατομικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση του ενδομητρίου. Η μελέτη περιλάμβανε 90 γυναίκες (κύρια ομάδα, n=90), 28 έως 38 ετών με ανατομικά φυσιολογική μήτρα και χρόνια ενδομητρίτιδα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: ομάδα I - 45 γυναίκες με χρόνια ενδομητρίτιδα που έλαβαν συμβατική θεραπεία. ομάδα II - 45 γυναίκες με χρόνια ενδομητρίτιδα που έλαβαν προετοιμασία πριν από τη γέννηση με ενδομήτριες ενέσεις πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP). Βιοχημική εγκυμοσύνη ήταν παρούσα σε 20 ασθενείς (44,4%) της ομάδας I και 28 (62,2%) της ομάδας II. Η γονιμότητα εντός ενός έτους μετά το τέλος της θεραπείας αποκαταστάθηκε με την προτεινόμενη μέθοδο θεραπείας στις περισσότερες γυναίκες (51,1%), ενώ στην ομάδα σύγκρισης ο αριθμός αυτός ήταν 11,1% χαμηλότερος. Το ποσοστό εγκυμοσύνης μεταξύ των

ομάδων (I και II) δεν διέφερε σημαντικά. Ο αριθμός των ζωντανών γεννήσεων στην ομάδα II - 19 γεννήσεις (42,2%) - ήταν 2 φορές υψηλότερος από την ομάδα I (9 (20,0%), $P < 0,05$). Η πιο κοινή επιπλοκή για τις γυναίκες στις ομάδες σύγκρισης ήταν η πρόωρη απώλεια εγκυμοσύνης. Από τις 18 (40,0%) κλινικές εγκυμοσύνες της ομάδας I, 8 γυναίκες (17,8%) είχαν πρόωρη αποβολή, 1 έκτοπη κύηση (2,2%), ενώ στην ομάδα II κλινική εγκυμοσύνη ήταν παρούσα σε 23 γυναίκες (51,1%). Ο αριθμός των τερματισμένων κυήσεων ήταν δύο φορές μικρότερος από ό,τι στην πρώτη ομάδα (8,9% έναντι 17,8%, $P < 0,05$). Η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι μια από τις κύριες αιτίες απώλειας εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την προτεινόμενη μέθοδο ενδομήτριων ενέσεων με πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP), που παρασκευάστηκε από αυτόλογο αίμα, είναι μια αποτελεσματική μέθοδος προετοιμασίας του ενδομητρίου για εμβρυομεταφορά και μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των ζωντανών γεννήσεων σε ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα (Boychuk, Kostabyn, Yakymchuk, & Nikitina, 2024).

Οι Li et. al. έκαναν μια άλλη έρευνα για τη χρήση του PRP στη χρόνια ενδομητρίτιδα. 5 ασθενείς που πήγαν στην κλινική προκειμένου να κάνουν θεραπεία IVF επιλέχθηκαν για την έρευνα. Όλες τους είχαν διαγνωστεί με χρόνια ενδομητρίτιδα μέσω υστεροσκόπησης, η οποία είχε επιβεβαιωθεί και με ιστολογική εξέταση. Όλες οι ασθενείς έλαβαν ενδομήτρια έγχυση PRP κάθε 2 μέρες από την πρώτη μετεγχειρητική μέρα. Μετά τη θεραπεία, το 80% είχε ολοκληρωμένη εξάλειψη με μία περίπτωση να έχει σημαντική βελτίωση. Τα αποτελέσματα της IVF ήταν θετικά 2 εβδομάδες μετά. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση PRP θα μπορούσε να ενισχύσει την ισορροπία του ανοσοποιητικού σε ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα και να επουλώσει την ανωμαλία (Li, Cui, Zhao, Bao, & Hao, 2024).

3.1.5 Καθ' ἔξιν Αποβολές

Σύμφωνα με την ESHRE, καθ' ἔξιν αποβολές ορίζονται ως η απώλεια από 2 έως και περισσότερων κυήσεων πριν τις 20-24 εβδομάδες. Τα ποσοστά είναι δύσκολα να εκτιμηθούν αλλά οι περισσότερες αναφορές αναφέρουν ότι επηρεάζονται το 1-2% των γυναικών. Το 30% όλων των συλλήψεων μετά από τη διάγνωση αυτή οδηγούν σε γέννηση ζώντος νεογνού. Μισές από τις αποβολές συμβαίνουν στιγμιαία όταν ένα έμβρυο έχει ανώμαλο αριθμό χρωμοσωμάτων κατά τη γονιμοποίηση. Ωστόσο, υπάρχουν μερικές ιατρικές καταστάσεις που ίσως αυξάνουν την πιθανότητα των καθ' ἔξιν αποβολών. Αυτές αποτελούν: εκ γενετής προβλήματα της μήτρας, το σύνδρομο Asherman, πολύποδες, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο,

σακχαρώδης διαβήτης, προβλήματα θυρεοειδούς, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Για την αξιολόγηση της κατάστασης χρειάζεται να εκτιμηθούν πιθανές ασθένειες, να γίνει αξιολόγηση των καρυοτύπων του ζεύγους, εκτίμηση της κοιλότητας της μήτρας καθώς και εξετάσεις αίματος (The ESHRE Guideline Group on RPL, 2018).

Στόχος της έρευνας των Nazari, et. al. ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της έγχυσης PRP στο ενδομήτριο γυναικών με καθ' έξιν αποβολές οι οποίες έκαναν θεραπεία υπογονιμότητας μέσω ICSI. Η προοπτική τυχαία ελεγχόμενη μελέτη έγινε στην Τεχεράνη. Οι ερευνητές συμπεριέλαβαν γυναίκες με ιστορικό 2 ή παραπάνω αποβολών πριν τις 20 εβδομάδες της κύησης, οι οποίες θα έκαναν ICSI, ήταν κάτω των 40 ετών και το BMI τους ήταν 20-30kg/m². Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν ανοσοποιητικές και αιματολογικές διαταραχές, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ενδομητρίωση, σπέρμα από βιοψία όρχι, δωρεά ωαρίου, ορμονικές ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ανατομικές διαταραχές της μήτρας. 40 γυναίκες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες των 20 ατόμων, μια ομάδα έγχυσης PRP και μία ομάδα ελέγχου. Όλες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διέγερση των ωοθηκών με το πρωτόκολλο του GnRH ανταγωνιστή. Στην ομάδα του PRP έγινε έγχυση 0,5ml αυτού στη μήτρα υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση 2 μέρες πριν την εμβρυομεταφορά. Πέντε μέρες μετά την ICSI το πάχος του ενδομητρίου ήταν πάνω από 7mm και μία ή δύο βλαστοκύστες μεταφέρθηκαν στην κοιλότητα της μήτρας. Ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά για το συνολικό αριθμό ωοκυττάρων που λήφθηκαν, τον αριθμό των ωοκυττάρων που ήταν στη μετάφαση II, το ποσοστό γονιμοποίησης, ο αριθμός εμβρύων που μεταφέρθηκαν, το ποσοστό αποβολών και έκτοπης κύησης. Τα ποσοστά της κλινικής εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερα στην ομάδα του PRP (35% σε σχέση με 20%). Το ποσοστό γέννησης ζώντος νεογνού ήταν 15% αλλά δεν εντοπίστηκαν γεννήσεις στην ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι η έγχυση του PRP στη μήτρα πριν την εμβρυομεταφορά θα μπορούσε να αυξήσει τα ποσοστά γέννησης ζώντος νεογνού, αν και στην έρευνα αυτή το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (Nazari L. , et al., 2022).

3.2 Ωοθήκες

3.2.1 Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια

Γενικά η ΡΟΙ περιγράφεται σαν αμηνόρροια λόγω της απουσίας της ωοθηκικής λειτουργίας πριν την ηλικία των 40. Είναι μια κατάσταση γυναικείου υπερανδρογονικού υπογοναδισμού. Οι αιτίες της ανεπάρκειας μπορεί να είναι γενετικές, λόγω χημειοθεραπείας ή ακτινοβολίας, χειρουργείο και ιδιοπαθείς. Χαρακτηρίζεται από διαταραχές της εμμήνου ρύσεως

(αμηνόρροια και ολιγομηνόρροια) με ανεβασμένα επίπεδα γοναδοτροπινών και χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης. Η επίπτωση της ΠΩΑ είναι περίπου 1% (ESHRE P. G., 2015).

Η πρωτοπαθής/πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (POI) είναι ένα φάσμα ασθενειών που όχι μόνο επηρεάζει τη γυναικεία γονιμότητα αλλά συμβάλλει επίσης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τη μακροχρόνια απόσυρση των οιστρογόνων. Η τυπική έναρξη της POI είναι σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών και διαγιγνώσκεται σε συνθήκες αμηνόρροιας που διαρκεί 4-6 μήνες σε συνδυασμό με αυξημένη ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και μειωμένα επίπεδα οιστραδιόλης που λαμβάνονται με διαφορά ενός μήνα (ESHRE P. G., 2015). Το POI διαφέρει από την εμμηνόπαυση λόγω της υπολειπόμενης μεταβλητότητας της λειτουργίας των ωοθηκών και των αρχέγονων ωοθυλακίων, ενώ η εμμηνόπαυση συμβαίνει όταν τα αρχέγονα ωοθυλάκια εξαντλούνται, με αποτέλεσμα τη διακοπή της εμμηνου ρύσεως εντελώς. Άλλες αιτίες δευτερογενούς αμηνόρροιας περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτά, εγκυμοσύνη, υποθυρεοειδισμό και γενετικές ανωμαλίες. Αυτές οι καταστάσεις πρέπει να αποκλείονται πριν από τη διάγνωση της POI (Beck-Peccoz & Persani, 2006). Η κανονική έμμηνη ρύση και η τακτική ωορρηξία είναι σημαντικές για τη γυναικεία υγεία συνολικά. Για παράδειγμα, η απουσία φυσιολογικής λειτουργίας των ωοθηκών με μειωμένη οιστραδιόλη, η μειωμένη παραγωγή στεροειδών φύλου, οδηγούν σε ανεπαρκή οστική πυκνότητα και ανάπτυξη οστεοπόρωσης ή οστεοπενίας. Αυτό αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο κατάγματος των οστών μιας γυναίκας. Ως αποτέλεσμα, είναι μεγάλης σημασίας για τις περιπτώσεις POI να αναγνωρίζονται έγκαιρα στη διαδικασία της νόσου, προκειμένου να προληφθεί και να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που σχετίζονται με την υποοιστρογοναιμία και να αυξηθεί η ποιότητα ζωής των γυναικών που επηρεάζονται (Sopiarz & Sparzak, 2023).

Η πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια θεωρείται ότι προκύπτει είτε από δυσλειτουργία των ωοθυλακίων είτε από εξάντληση των ωοθυλακίων. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί στους οποίους αναπτύσσεται η POI παραμένουν άγνωστοι. Ξεκινώντας από το επίπεδο της ωοθήκης, σπάνιες μεταλλάξεις στα γονίδια των υποδοχέων FSH και LH μπορούν να αλλάξουν την απόκριση των ωοθηκών σε αυτές τις κυκλοφορούσες γοναδοτροπίνες οδηγώντας σε μη λειτουργικό ιστό των ωοθηκών (Beck-Peccoz & Persani, 2006). Τα ιατρογενή αίτια της POI όπως η ωοθηκεκτομή, η χημειοθεραπεία ή η ακτινοβολία, καθώς και οι γυναίκες με παρωτίτιδα, ανεμευλογιά, ελονοσία, shigella και φυματίωση μπορούν να καταστρέψουν τον υγιή ιστό των ωοθηκών και να μειώσουν σημαντικά την ποσότητα του λειτουργικού ιστού που παραμένει. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως το σύνδρομο Turner (X,0) μπορούν να οδηγήσουν σε πρόωμη απόπτωση των ωαρίων στη μήτρα, επιπλέον της

επιταχυνόμενης εξάντλησης των ωαρίων νωρίς στη ζωή (πριν από την ηλικία των 10 ετών). Αυτό αφήνει μια γυναίκα με ελάχιστα έως καθόλου αποθέματα ωοθηκών κοντά στην αναπαραγωγική ηλικία. Η εύθραυστη προμετάλλαξη X FMR1 (59-199 επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων CGG) αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης POI σε μια γυναίκα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Είναι ενδιαφέρον ότι οι γυναίκες με προμετάλλαξη FMR1 80-100 επαναλήψεων CGG διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο POI. Αυτοάνοσες ασθένειες όπως η ανεπάρκεια των επινεφριδίων (νόσος του Addison), ο υποθυρεοειδισμός (θυρεοειδίτιδα Hashimoto), η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, η μη τυπική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, η βαριά μυασθένεια και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, γενετικές μεταλλάξεις και αυτοσωματικές υπολειπόμενες ασθένειες όπως η γαλακτοζαϊμία (μείωση της 1-φωσφορικής γαλακτόζης), η αταξία-τελαγγειεκτασία (γονίδιο ATM) και το σύνδρομο βλεφαροφίμωσης-πτώσης-επίκανθος-αντίστροφο (γνωστό ως BPES, μια μετάλλαξη στο FOXL2) έχουν απροσδιόριστες επιδράσεις POI (ESHRE P. G., 2015). Οι περιβαλλοντικές εκθέσεις όπως το κάπνισμα, η νικοτίνη και οι διάφορες ουσίες που παράγονται (διμεθυλοβενζανθρακένιο) θεωρείται ότι συμβάλλουν στην POI δεσμεύοντας τους υποδοχείς στα κοκκώδη κύτταρα των ωοθηκών (Beck-Peccoz & Persani, 2006). Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση προαποπτωτικών γονιδίων και αναστέλλει την αρωματάση, οδηγώντας τελικά σε μειωμένη κυκλοφορία οιστραδιόλης. Άλλες περιβαλλοντικές εκθέσεις, όπως ουσίες στην παραγωγή πλαστικών (φθαλικές ενώσεις, δισφαινόλη-A), μπορεί να συμβάλλουν στην POI, αλλά ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος (Sopiarz & Sparzak, 2023).

Η θεραπεία της POI βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην αναπλήρωση οιστρογόνων για τη μείωση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, τη μείωση του κινδύνου κατάγματος, τη μείωση της καρδιαγγειακής και αυτοάνοσης νοσηρότητας και θνησιμότητας, την προστασία της γνωστικής λειτουργίας και τη βελτίωση της συνολικής ευημερίας των ασθενών που επηρεάζονται. Ο στόχος της θεραπείας είναι να διασφαλιστεί ότι οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με POI διατηρούν ημερήσιο επίπεδο 100 pg/mL οιστραδιόλης, όπως και οι προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία (ESHRE P. G., 2015). Η κύρια θεραπεία της POI παραμένει η αντικατάσταση οιστραδιόλης (17β-E2) μέσω διακολλικής εφαρμογής ή διαδερμικών επιθεμάτων, καθώς και οι δύο αυτές οδοί μειώνουν τον συνολικό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε σύγκριση με την από του στόματος αντικατάσταση οιστρογόνων. Ένας κολπικός δακτύλιος ή έμπλαστρο χορηγεί 0,100 χιλιοστόγραμμα οιστραδιόλης καθημερινά, επιτρέποντας την επίτευξη του προαναφερθέντος στόχου οιστραδιόλης (Beck-Peccoz & Persani, 2006). Αυτό θα πρέπει να

συνεχιστεί μέχρι τη μέση ηλικία εμμηνόπαυσης. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι επιτακτική ανάγκη να συμπεριληφθεί συμπλήρωμα προγεστερόνης για την πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου και της πιθανότητας εξέλιξης σε καρκίνωμα του ενδομητρίου. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί προγεστερόνη ή διαδερμική προγεστερόνη από το στόμα (Sopiarz & Sparzak, 2023).

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με POI που επιθυμούν γονιμότητα, προτιμώνται οι κυκλικοί κύκλοι αιμορραγίας για να μεγιστοποιήσουν τις πιθανότητές τους για επιτυχή εμβρυομεταφορά ή ακόμα και για φυσική εγκυμοσύνη. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι επίσης δυνατό να ξεκινήσουν από του στόματος αντισυλληπτικά (OCP). Αυτή η μέθοδος θεραπείας ενέχει επίσης υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και δεν παρέχει επαρκή καθημερινή φυσιολογική αναπλήρωση. Η τυπική χρήση OCPs (1 εβδομάδα εικονικού φαρμάκου/μήνα) συνοψίζει έως και 12 εβδομάδες ανεπάρκειας οιστρογόνων που μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα που σχετίζονται με μια υποοιστρογόνο κατάσταση (ESHRE P. G., 2015) (Sopiarz & Sparzak, 2023).

Επιπλέον, η διάγνωση της POI μπορεί να έχει καταστροφικές ψυχολογικές επιπτώσεις όχι μόνο για τον ασθενή αλλά και για τους σημαντικούς άλλους και την οικογένειά του. Είναι επιτακτική ανάγκη ο ασθενής να παρακολουθείται στενά στην κλινική και να παρέχονται οι απαραίτητοι πόροι για την παροχή φροντίδας με έναν ειδικό στη συμπεριφορά και θεραπευτή για να διευκολυνθεί η συζήτηση και η αντιμετώπιση των συναισθηματικών στρεσογόνων παραγόντων που σχετίζονται με την POI (Sopiarz & Sparzak, 2023).

Η έρευνα αυτή των Hsu et. al., περιέχει ένα περιστατικό με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια που έκανε χρήση της έγχυσης PRP και περιγράφεται η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. 37χρονη γυναίκα προσήλθε στο κέντρο γονιμότητας με ανωμαλίες στην περίοδό της και επίπεδα AMH 0,23ng/ml. 5 μήνες πριν τη θεραπεία της έγχυσης τα επίπεδα της AMH ήταν οριακά ορατά (<0,02ng/ml) και η FSH ήταν 43,50mIU/ml. Την εβδομάδα της παρέμβασης, τα επίπεδα της FSH και LH ήταν 63,65 και 44,91mIU/ml αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν ωοθυλάκια. Έγινε λήψη 40ml αίματος το οποίο φυγοκεντρήθηκε στα 3000rpm για 8 λεπτά. Τα δύο άνω στρώματα που δημιουργήθηκαν φυγοκεντρήθηκαν στα 4000rpm για 5 λεπτά. Έγινε έγχυση 3ml PRP σε κάθε ωοθήκη. Μετά την έγχυση εμφανίστηκε ένα ωοθυλάκιο 4mm την 4η μέρα. Την 8η μέρα μεγάλωσε στα 10mm και η οιστραδιόλη αυξήθηκε στα 136pg/ml. Το ωοθυλάκιο δε μεγάλωσε παραπάνω αλλά έγινε ωοθυλακιορρηξία και η προγεστερόνη έφτασε τα 46,78ng/ml. Η εμμηνορρυσία ξεκίνησε στις 25 και 48 μέρες τους επόμενους μήνες μετά τη θεραπεία. Τους επόμενους δύο μήνες από τη θεραπεία η γυναίκα υποβλήθηκε σε ωοθηκική διέγερση. Παρατηρήθηκαν ώριμα

ωοθυλάκια τα οποία συνέλεξαν την 11η μέρα και στους 2 κύκλους. Έγινε εμβρυομεταφορά 3 καλής ποιότητας εμβρύων. Η γυναίκα έμεινε έγκυος σε δίδυμα και γέννησε υγιείς απογόνους. Το παρόν περιστατικό έδειξε μια εναλλακτική θεραπεία σε γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια που θέλουν να κάνουν παιδί με τα δικά τους ωάρια (Hsu, Hsu, Hsu, Chiu, & Dorjee, 2020).

Το άρθρο των Sabouni et. al., αναφέρεται σε ένα περιστατικό προσπάθειας διαχείρισης μιας Σύριας ασθενούς με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια που υποβλήθηκε σε έγχυση PRP. Μία 35χρονη γυναίκα επισκέφτηκε την κλινική γονιμότητας στη Δαμασκό της Συρίας με πρωτοπαθή υπογονιμότητα για 5 χρόνια, με καθ' έξιν αποβολές και προηγούμενες προκλήσεις ωορρηξίας. Η γυναίκα είχε κανονικό κύκλο 28 ημερών, καλά διαχειρισμένο συστηματικό ερυθρματώδη λύκο και καλά διαχειρισμένο υποθυρεοειδισμό. Διαγνώσθηκε με ιδιοπαθείς συμφύσεις στις σάλπιγγες. Έκανε λαπαροσκόπηση για θεραπεία και η μέτρηση της AMH πριν τη θεραπεία ήταν 1,07ng/ml. Ακολούθησε υπερηχογράφημα όπου οι ωοθήκες δεν έδωσαν κάποιο αξιόλογο χαρακτηριστικό και οι σάλπιγγες ήταν ανοιχτές. Η τιμή της AMH ήταν 0,39ng/ml, FSH, οιστραδιόλη E₂, LAC, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και τα αντι-β₂-γλυκοπρωτεϊνικά αντισώματα ήταν φυσιολογικά. Μετά την ενημέρωση και συγκατάθεση της ασθενούς, υποβλήθηκε σε ωοθηκική αναζωογόνηση με PRP. 20ml αίματος φυγοκεντρήθηκαν 2 φορές. Η πρώτη έγινε στα 1500rpm για 15 λεπτά και η δεύτερη στα 2000rpm για 10 λεπτά. Κατά τη λαπαροσκόπηση, 0,5ml PRP εγχύθηκαν σε κάθε ωοθήκη, 2ml στον τράχηλο, 7ml στο ενδομήτριο και 7ml ενδομυϊκώς. Μετά την επέμβαση έγινε έλεγχος. 15 μέρες μετά την εγχείρηση τα επίπεδα της AMH ήταν 0,94ng/ml. Μετά από αυτό, η ασθενής υποβλήθηκε σε ωοθηκική διέγερση χρησιμοποιώντας 100mg κιτρικής κλομιφένης. 5 μέρες μετά τη διέγερση ο υπέρηχος έδειξε ανάπτυξη 6 ωοθυλακίων σε κάθε ωοθήκη. Παρόλο που η θεραπεία με την έγχυση PRP ήταν αποτελεσματική, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα του PRP (Sabouni, Tarrab, Kalaji, & Abbassi, 2021).

Στόχος της έρευνας των Fraidakis et. al., είναι να καθορίσει την αποτελεσματικότητα της ωοθηκικής έγχυσης PRP στην ωοθηκική διέγερση. Η έρευνα αυτή έγινε σε ιδιωτική κλινική γονιμότητας στο Ηράκλειο της Κρήτης. Οι ορμόνες των συμμετεχόντων (FSH, E₂) μετρήθηκαν τρεις φορές, πριν τη θεραπεία PRP, και στους 3 και 4 μήνες μετά τη θεραπεία. Οι γυναίκες δεν είχαν κάποια χρόνια ασθένεια, κακοήθεια ή ψυχική ασθένεια. Τα κριτήρια συμπερίληψης ήταν: γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με τουλάχιστον μία ωοθήκη, ιστορικό υπογονιμότητας, ορμονικές διαταραχές, απουσία εμμηνορρυσίας, πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Λήφθηκε πλήρες ιστορικό, πυελική εξέταση και ορμονικές αναλύσεις των FSH,

AMH, E₂, LH. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: πρόσφατη ή προηγούμενη ανεπάρκεια IgA, ωθηκική ανεπάρκεια που οφείλεται σε χρωμοσωμική ανωμαλία, προηγούμενο χειρουργείο στην περιοχή της κοιλιάς που οδήγησε σε συμφύσεις, χρήση αντιπηκτικών, χρήση ουσιών, κακοήθεια και χρόνιος πυελικός πόνος. Συλλέχθηκαν 40-60ml αίματος τα οποία φυγοκεντρήθηκαν στα 830g για 8 λεπτά. Χορηγήθηκαν 2-4ml PRP σε κάθε ωθήκη. Έγιναν 2-3 εγχύσεις με βελόνα 17G. Τα επίπεδα των ορμονών μετά τη θεραπεία PRP μετρήθηκαν τη δεύτερη ή τρίτη μέρα του κύκλου. Από τις 3.480 γυναίκες που έκαναν θεραπεία με PRP μεταξύ του Ιανουαρίου του 2019 και του Φεβρουαρίου του 2022, η παρούσα έρευνα συμπεριλάμβανε 469 γυναίκες. Η FSH σε κάθε ηλικιακή ομάδα ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη μετά την έγχυση του PRP ($p < 0.001$). Ωστόσο, η διαφορά της E₂ δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε κάθε ηλικιακή ομάδα, σε κάθε μέτρησή της. Τα αποτελέσματα της έρευνας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση PRP μπορεί να αποκαταστήσει την ωθηκική λειτουργία, επιτρέποντας την επανεργοποίηση της ωοθυλακιογένεσης και την βελτίωση του ορμονικού προφίλ. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επίτευξη εγκυμοσύνης. Ωστόσο, χρειάζονται παραπάνω κλινικές δοκιμές (Fraidakis, et al., 2023).

3.2.2 Φτωχή Ωοθηκική Απάντηση

Δεδομένου ότι ο στόχος της θεραπείας με εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η γέννηση ζώντος νεογνού, η απόκριση των ωοθηκών είναι «φτωχή» όταν ένας ασθενής έχει σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό γεννήσεων ζώντων σε σύγκριση με γυναίκες από τις οποίες ανακτήθηκαν «περισσότερα» ωάρια. Ο αριθμός των ωαρίων δεν είναι ένας δείκτης ποιότητας των ωαρίων, αλλά ένας μέσος αριθμός ωαρίων για σπερματέγχυση είναι ένας περιοριστικός παράγοντας για την *in vitro* επιλογή εμβρύων και τη μεταφορά βιώσιμων εμβρύων. Σύμφωνα με το ESHRE, υιοθετήθηκε το όριο των τριών ωοκυττάρων. Λιγότερα από τρία ωοκύτταρα ορίστηκε ως «φτωχή» απόκριση στη συμβατική διέγερση των ωοθηκών (Younis, Ben-Ami, & Ben-Shlomo, 2015).

Έχουν βγει τα κριτήρια της Μπολόνια για να ορίσουν τον ορισμό της φτωχής απάντησης. Σύμφωνα με την ESHRE για να έχει μια γυναίκα φτωχή ωοθηκική απάντηση πρέπει να έχει 2 από τα 3 παρακάτω κριτήρια: 1) η ηλικία της γυναίκας να είναι πάνω από 40 έτη ή κάποιος άλλος παράγοντας που οδηγεί σε φτωχή ωοθηκική απάντηση., 2) προηγούμενη φτωχή ωοθηκική απάντηση (<3 ωοκύτταρα με συμβατικό πρωτόκολλο διέγερσης, 3) ένα ανώμαλο τεστ ωοθηκικής επάρκειας (AFC κάτω από 5-7 ωοθυλάκια ή AMH κάτω από 0,5-1,1ng/ml. Οι γυναίκες που θεωρούν ότι θα αναπτύξουν φτωχή ωοθηκική απάντηση

προτρέπονται να ξεκινήσουν κάποια θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι οι εξής: μικρός εμμηνορρυσιακός κύκλος, ύπαρξη μίας ωοθήκης, ωοθηκική κυστεκτομή, χρόνια κάπνισμα, ανεξήγητη υπογονιμότητα, προηγούμενη χημειοθεραπεία ή/και ραδιοθεραπεία, οικογενειακό ιστορικό πρόωρης εμμηνόπαυσης, ανακατατάξεις του χρωμοσώματος X και η μετάλλαξη εύθραυστου X (Younis, Ben-Ami, & Ben-Shlomo, 2015).

Σε αυτήν την πιλοτική έρευνα των Stojkovska et. al., 40 ασθενείς συμμετείχαν. Χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η ομάδα A αποτελούνταν από 20 ασθενείς και έλαβαν ωοθηκική έγχυση PRP πριν την έναρξη της IVF θεραπείας. Η έρευνα περιλάμβανε άτομα με φτωχή απάντηση ωοθηκών οι οποίοι είχαν δύο από τα τρία κριτήρια της Μπολόνια. Συμμετείχαν ασθενείς που θα έκαναν εμβρυομεταφορά. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: ανεπάρκεια ωοθηκών λόγω γοναδικής δυσγενεσίας και χρωμοσωμικής ανωμαλίας, χρήση αντιπηκτικών, χρόνιος πυελικός πόνος, κακοήθεια, χαμηλή αιμοσφαιρίνη και αιμοπετάλια. 3-5ml PRP εγχύθηκαν στις ωοθήκες. Οι τιμές των FSH, E₂, AMH μετρήθηκαν πριν και μετά τη θεραπεία. Χρησιμοποιήθηκε ένα μέτριο πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών. Οι ασθενείς πήραν 100mg/μέρα κιτρική κλομιφένη από τη 2^η μέχρι την 6^η μέρα του κύκλου, μαζί με τη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη και έναν ανταγωνιστή όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο ήταν πάνω από 14mm. Κατά τη διάρκεια της διέγερσης αξιολογήθηκαν η E₂, ο αριθμός και το μέγεθος των ωοθυλακίων και το πάχος του ενδομητρίου. Όταν ένα ή παραπάνω ωοθυλάκια έφταναν μέση διάμετρο πάνω από 18mm και τα επίπεδα της οιστραδιόλης ήταν πάνω από 200pg/ml, γινόταν χορήγηση της χοριακής γοναδοτροπίνης για την ωρίμαση των ωοθυλακίων. Σε όλες τις ασθενείς διενεργήθηκε ICSI. Η εμβρυομεταφορά έγινε την 3^η ή 5^η μέρα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την FSH, AMH και την E₂. Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά μη σημαντική αύξηση στην ομάδα A ως προς το ποσοστό γονιμοποίησης, εμφύτευσης, κλινικής εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντος νεογνού. Ίσως η έγχυση PRP σε περιπτώσεις φτωχής απάντησης δίνει μια ελπίδα για αύξηση της επιτυχίας της IVF (Stojkovska, Dimitrov, Stamenkovska, Hadzi-Lega, & Petanovski, 2019).

Η έρευνα αυτή των Farimani et. al., έγινε με σκοπό τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της έγχυσης PRP στην ωοθήκη στα αποτελέσματα της ωοθηκικής διέγερσης σε υπογόνιμες γυναίκες με φτωχή απάντηση. 23 γυναίκες οι οποίες ήρθαν σε επαφή με το ερευνητικό κέντρο, συμμετείχαν στην έρευνα. Τα κριτήρια ένταξης ήταν: ιστορικό φτωχής ωοθηκικής απάντησης (κάτω από 3 ωοθυλάκια ανά κύκλο) και ανώμαλα αποτελέσματα στα αποθέματα της ωοθήκης (AMH <0,5-1,1ng/ml ή AFC <5-7) και απουσία ασθενειών που προκαλούν υπογονιμότητα. Συνολικά στην έρευνα συμμετείχαν 19 ασθενείς. Οι γυναίκες

υποβλήθηκαν σε ωοθηκική διέγερση σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Σανγκάης. Όταν τουλάχιστον ένα ωοθυλάκιο ήταν πάνω από 15mm, τους χορηγήθηκε 0,2IU διφερελίνης και μετά από 36 ώρες έγινε παρακέντηση ωοθυλακίου. Μετά την παρακέντηση, 20ml PRP χορηγήθηκαν σε κάθε ωοθήκη. Μία μέρα μετά τη συλλογή του πρώτου ωοθυλακίου, ξεκίνησε το σχήμα για τη δεύτερη διέγερση. Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία χωρίς όμως την έγχυση του PRP. 2-3 μήνες μετά τον κύκλο της Σανγκάης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε άλλη μία ωοθηκική διέγερση και λήψη ωοθυλακίων. Όλα τα ώριμα ωοθυλάκια γονιμοποιήθηκαν με ICSI και η εμβρυομεταφορά έγινε την 5^η μέρα. Από τις 19 ασθενείς που τους χορηγήθηκε PRP στον πρώτο κύκλο διέγερσης, 12 ασθενείς έκαναν τη δεύτερη διέγερση, 5 από τις οποίες είχαν συζύγους με ολιγοσπερμία. Καμία ασθενής δεν αντιμετώπισε προβλήματα με την έγχυση. 6 ασθενείς έκαναν εξετάσεις πριν και μετά την έγχυση του PRP για τον έλεγχο AMH και FSH. Από αυτές, 5 ασθενείς είχαν μειωμένα επίπεδα FSH σε σχέση με πριν την έγχυση PRP. Σε 5 από τις 12 που έφτασαν στη δεύτερη διέγερση και δεν είχαν ωοκύτταρα στον προηγούμενο κύκλο, ο αριθμός των ωοθυλακίων αυξήθηκαν από 1 έως 7. Ο μέσος αριθμός των ωοκυττάρων πριν και μετά την έγχυση PRP ήταν 0,64 και 2,1 αντίστοιχα. 2 ασθενείς είχαν αυτόματη σύλληψη μετά την έγχυση PRP. Η μία γυναίκα έμεινε έγκυος 2 μήνες μετά την έγχυση, ενώ η δεύτερη 4 μήνες μετά την έγχυση και της δεύτερης διέγερσης. Η τρίτη περίπτωση σύλληψης ήταν μια γυναίκα με ιστορικό 10 προσπαθειών ICSI και TESE, ενώ δεν ανακτήθηκαν ωοκύτταρα στους δύο τελευταίους κύκλους. Μετά την έγχυση PRP 7 ωοκύτταρα συλλέχθηκαν και 2 από αυτά μεταφέρθηκαν στο στάδιο της βλαστοκύστης στη γυναίκα. Η γυναίκα έμεινε έγκυος και γέννησε ένα υγιές αγόρι. Στο 38,5% των ασθενών ο αριθμός των ωοκυττάρων αυξήθηκε μετά την έγχυση του PRP. Φάνηκε ότι μπορεί να βοηθήσει το PRP σε καταστάσεις φτωχής ωοθηκικής απάντησης αλλά χρειάζονται περισσότερες έρευνες με μεγαλύτερο δείγμα (Farimani, Heshmati, Poorolajal, & Bahmanzadeh, 2019).

Στόχος της έρευνας των Sfakianoudis et. al., είναι η αποκατάσταση της ωοθηκικής λειτουργίας μετά την έγχυση PRP σε 4 κατηγορίες ασθενών: φτωχές απαντήτριες, περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και γυναίκες στην εμμηνόπαυση. Ως προς τις γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση, έγινε έγχυση PRP 2 μήνες μετά τον τελευταίο κύκλο διέγερσης την 3^η ημέρα του κύκλου, ενώ η έγχυση στις γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια έγινε άμεσα, μια τυχαία μέρα του κύκλου. Οι γυναίκες που συμμετείχαν στην πιλοτική έρευνα με φτωχή ωοθηκική απάντηση ταίριαζαν με τα κριτήρια της Μπολόνια. Οι συμμετέχουσες είχαν τουλάχιστον από τα 3 παρακάτω: αυξημένη ηλικία (>40 ετών), προηγούμενη φτωχή ωοθηκική απάντηση, AFC<5 ή AMH<1.1ng/ml. Μετά την έγχυση του PRP οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε κύκλο με ICSI και εμβρυομεταφορά

φρέσκου εμβρύου. Ως προς τις γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, παρουσιάστηκαν στο κέντρο υπογονιμότητας με αμηνόρροια. Τα κριτήρια ένταξης ήταν: ηλικία <40 ετών, αμηνόρροια τουλάχιστον 4 μήνες και αυξημένη FSH>25IU/L. Έγινε έγχυση 4ml PRP στο κέντρο κάθε ωοθήκης. Οι δείκτες επανεξετάστηκαν 3 μήνες μετά. Οι γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν 323, όμως μόνο 30 ταίριαζαν με τα κριτήρια. Τα επίπεδα των FSH και LH μειώθηκαν στον πρώτο εμμηνορρυσιακό κύκλο και παρέμειναν σταθερά στους 2 επόμενους. Τα επίπεδα της AMH και του AFC αυξήθηκαν στον πρώτο κύκλο, αυξήθηκαν παραπάνω και στο δεύτερο κύκλο και παρέμειναν σταθερά στον τρίτο κύκλο. Επίσης, η ICSI-εμβρυομεταφορά θεωρήθηκε βελτιωμένη ως προς τα ώριμα ωοκύτταρα, βελτιώθηκαν τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης, γέννησης ζώντων νεογνών και μειώθηκαν τα ποσοστά ακύρωσης. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά. Ως προς τις γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, 358 ήρθαν σε επαφή με το κέντρο, 30 όμως ταίριαζαν με τα κριτήρια. 18 γυναίκες (60%) ανταποκρίθηκαν θετικά στη θεραπεία PRP καθώς υπήρχε επαναφορά του εμμηνορρυσιακού κύκλου με χαμηλά επίπεδα FSH. Σε 12 ασθενείς (40%), η θεραπεία δεν ήταν πετυχημένη καθώς η αμηνόρροια συνεχίστηκε. Στην ομάδα που ανταποκρίθηκε θετικά στη θεραπεία, τα επίπεδα της AMH, οιστραδιόλης και AFC βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά τον πρώτο μήνα μετά την έγχυση, ενώ η FSH μειώθηκε σημαντικά το δεύτερο μήνα. 3 γυναίκες από την ομάδα που πέτυχε η θεραπεία, έμειναν έγκυες φυσικά και γέννησαν ζων νεογνό. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται εδώ υποδεικνύουν ότι η αυτόλογη ενδοωοθηκική έγχυση PRP μπορεί να αποκαταστήσει την ωοθηκική λειτουργία, επιτρέποντας την επανενεργοποίηση της διαδικασίας ωοθυλακιογένεσης, την αποκατάσταση του εμμηνορροϊκού κύκλου και την ενίσχυση του ορμονικού προφίλ. Αυτό μπορεί με τη σειρά του να επιτρέψει την επίτευξη εγκυμοσύνης, ακόμη και μέσω φυσικής σύλληψης. Μέχρι να γίνουν περισσότερες έρευνες η θεραπεία αυτή δε θα πρέπει να είναι εναλλακτική (Sfakianoudis, et al., 2020).

Στόχος της έρευνας των Pacu et. al., ήταν να ερευνήσει την επίδραση του PRP όταν εγχύεται στην ωοθήκη γυναικών με φτωχή ωοθηκική απάντηση. Συνολικά 20 γυναίκες έλαβαν μέρος. Η έγχυση του PRP έγινε τουλάχιστον 2 μήνες μετά την τελευταία ωοθηκική διέγερση. Συγκεκριμένα έγινε ανάμεσα στις μέρες 3-5 του κύκλου. Από το 60-80ml αίματος που συλλέχθηκαν, 2-4ml PRP εγχύθηκαν στις ωοθήκες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της FSH (από $11,50 \pm 4,05$ 3 μέρες πριν την έγχυση, σε $8,30 \pm 2,13$ στον πρώτο κύκλο και $7,05 \pm 1,43$ στο δεύτερο κύκλο). Επίσης, υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση και στην LH (από $7,25 \pm 1,92$ 3 μέρες πριν την έγχυση, σε $5,10 \pm 1,29$ στον πρώτο κύκλο και $5,20 \pm 1,44$ στο δεύτερο κύκλο). Υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση της

AMH από $0,69 \pm 0,32$ 3 μέρες πριν την έγχυση σε σχέση με τον δεύτερο κύκλο $0,99 \pm 0,36$. Τέλος, υπήρχε σημαντική αύξηση στο AFC ($3,45 \pm 1,15$ 3 μέρες πριν την έγχυση, $4,85 \pm 1,73$ στον πρώτο κύκλο και $5,65 \pm 1,81$ στο δεύτερο κύκλο). Οι μετρήσεις που έγιναν 6 μήνες μετά την έγχυση PRP δεν ήταν στατιστικά σημαντικές και επανήλθαν στις μετρήσεις προ της έγχυσης. Παρόλο που η έρευνα είχε μικρό δείγμα, τα αποτελέσματα έδειξαν όφελος στην έγχυση PRP στις ωοθήκες γυναικών με φτωχή ωοθηκική απάντηση (Pacu, Zygouropoulos, Dimitriu, Rosu, & Ionescu, 2021).

Στόχος των ερευνητών Farimani et. al., ήταν η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της έγχυσης PRP στις ωοθήκες γυναικών με φτωχή ωοθηκική απάντηση και η σύγκρισή τους στις ομάδες σύμφωνα με τα κριτήρια POSEIDON. Μετά την πρώτη παρακέντηση έγινε έγχυση 2ml PRP στην ωοθήκη και ακολούθησε μία δεύτερη παρακέντηση για τη δεύτερη διέγερση. Οι ομάδες των κριτηρίων POSEIDON είναι οι εξής: ομάδα 1: ηλικία <35 ετών, AMH>1,2ng/ml, ομάδα 2: ηλικία >35 ετών, AMH>1,2ng/ml, ομάδα 3: ηλικία <35 ετών, AMH<1,2ng/ml, ομάδα 4: ηλικία >35 ετών, AMH<1,2ng/ml. Στην έρευνα συμμετείχαν 383 ασθενείς. Από αυτές μόνο οι 96 ταίριαζαν με τα κριτήρια. Η έγχυση του PRP στις ωοθήκες δεν οδήγησε σε βελτίωση των εργαστηριακών τεστ, αλλά προκάλεσε σημαντική αύξηση συνολικών ωοκυττάρων καθώς και ωοκυττάρων στη μετάφαση II. Το 14,6% των γυναικών πέτυχε εγκυμοσύνη μέχρι το τέλος της θεραπείας και του follow up. Οι 96 γυναίκες χωρίστηκαν ως εξής στις ομάδες POSEIDON: ομάδα 1: 7 γυναίκες, ομάδα 2: 17 γυναίκες, ομάδα 3: 16 γυναίκες και ομάδα 4: 56 γυναίκες. Οι μέσες τιμές των FSH και AMH μετά την έγχυση διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Το ίδιο ισχύει και για το συνολικό αριθμό ωοκυττάρων, αριθμό ωοκυττάρων μετάφασης I και II. Επίσης, ο αριθμός των εμβρύων και της κλινικής εγκυμοσύνης διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις ομάδες με την ομάδα 1 να έχει τα μεγαλύτερα νούμερα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες. Συμπερασματικά, μετά την έγχυση του PRP υπήρχε καλύτερη ωοθηκική λειτουργία. Ίσως η θεραπεία αυτή θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση που έχουν αντίσταση σε ορμονικές θεραπείες. Χρειάζονται περισσότερες έρευνες για να διερευνηθεί ο ακριβής μηχανισμός (Farimani, Nazari, Mohammadi, & Anvari Aliabad, 2021).

Δεδομένου ότι οι μελέτες που αξιολόγησαν τις ευεργετικές επιδράσεις του PRP στις παραμέτρους των ωοθηκών είναι περιορισμένες, σε αυτή τη μελέτη των Aflatoonian et. al., αξιολογήθηκε εάν η ενδοωοθηκική ένεση αυτόλογου PRP θα βελτιώνει το απόθεμα των ωοθηκών μέσω της αναζωογόνησης των ωοθηκών, προκαλώντας έτσι αυθόρμητη εγκυμοσύνη ή ανάκτηση εμμήνου ρύσεως σε γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και φτωχή ανταπόκριση. 26 γυναίκες συμμετείχαν στην έρευνα, 17 γυναίκες με φτωχή ωοθηκική

απάντηση και 9 με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Οι γυναίκες δεν έλαβαν κάποια ορμονική θεραπεία 1 μήνα πριν, κατά τη θεραπεία και ένα μήνα μετά την έγχυση PRP. Για την προετοιμασία του PRP έγινε λήψη 20ml αίματος το οποίο φυγοκεντρήθηκε στα 1600g για 10 λεπτά. Το στρώμα του πλάσματος και το ενδιάμεσο στρώμα φυγοκεντρήθηκαν στα 3500g για 5 λεπτά, δημιουργώντας 3ml PRP. Η έγχυσή του έγινε 10 μέρες μετά την αρχή της εμμηνορρυσίας. 1,5ml PRP χορηγήθηκε σε κάθε ωοθήκη. Οι περισσότερες γυναίκες έλαβαν και δεύτερη, διπλάσια δόση PRP 3 μήνες μετά την πρώτη έγχυση. Μόνο 5 γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση δεν έκαναν δεύτερη δόση γιατί συνέλαβαν άμεσα. Στατιστικά σημαντικές διαφορές δεν εντοπίστηκαν στα επίπεδα των FSH και LH τον πρώτο και δεύτερο μήνα μετά την έγχυση στις γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση. Υπήρχε μια μη σημαντική αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης τον πρώτο μήνα μετά την έγχυση, που ακολουθήθηκε από μία μη σημαντική μείωση τον δεύτερο μήνα. Τα επίπεδα της AMH αυξήθηκαν ελαφρώς τον πρώτο μήνα και μειώθηκαν στο δεύτερο μήνα, αλλά το αποτέλεσμα ήταν μη στατιστικά σημαντικό. Το 47% των γυναικών (8/17) με φτωχή ωοθηκική απάντηση έμειναν έγκυες αυτόματα μετά την έγχυση PRP. Από αυτές, οι 3 (37,5%) είχαν αποβολές. Μία μόνο γυναίκα έκανε IVF μετά από 2 μήνες από την έγχυση. Ωστόσο, η θεραπεία δεν πέτυχε εξαιτίας της φτωχής της απόκρισης. Παρόλα αυτά μετά από 6 μήνες έμεινε έγκυος φυσικά. Τα επίπεδα των FSH και LH δε μειώθηκαν σημαντικά τους 2 μήνες μετά την έγχυση σε γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Η οιστραδιόλη σημείωσε μη σημαντική αύξηση τον πρώτο μήνα και μη σημαντική μείωση τον δεύτερο μήνα της έγχυσης. Τα επίπεδα της AMH αυξήθηκαν τον πρώτο μήνα και μειώθηκαν αρκετά στο δεύτερο μήνα, αλλά το αποτέλεσμα ήταν μη στατιστικά σημαντικό. Η εμμηνορρυσία επανήλθε στο 22,2% των γυναικών με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, μετά τη δεύτερη έγχυση αλλά καμία δεν έμεινε έγκυος. Συμπερασματικά, η έγχυση PRP θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν μια εναλλακτική θεραπεία στις γυναίκες με φτωχή απόκριση ωοθηκών. Ωστόσο, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας χρειάζονται περισσότερη μελέτη (Aflatoonian, Lotfi, Saeed, & Tabibnejad, 2021).

Η έρευνα αυτή των Keikha et. al., είχε στόχο την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ενδοωοθηκικής έγχυσης του PRP ως προς τον αριθμό των ωοκυττάρων και την έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση. Στην έρευνα συμμετείχαν γυναίκες που είχαν 2 από τα 3 κριτήρια της Μπολόνια (ηλικία άνω των 40 ή κάποιον άλλον παράγοντα για φτωχή ωοθηκική απάντηση, προηγούμενη φτωχή ωοθηκική απάντηση με λιγότερα από 3 ωοθυλάκια, AFC <7 ή AMH<1,1ng/ml). Αφού έγινε η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, έγινε έγχυση 4ml PRP στη δεξιά ωοθήκη. Τα ωάρια που

συλλέχθηκαν γονιμοποιήθηκαν και καταψύχθηκαν. Μετά από 70 μέρες οι ασθενείς έλαβαν την ίδια θεραπεία για τη διέγερση των ωοθηκών και ακολούθησαν το πρωτόκολλο του ανταγωνιστή. Μετρήθηκαν FSH, AMH και AFC τη 2^η-3^η μέρα του κύκλου πριν την έγχυση του PRP και 70 ημέρες μετά την έγχυση. Στην έρευνα συμμετείχαν 12 γυναίκες. Τα μόνα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έδειξαν αύξηση του AFC από $1,91 \pm 0,79$ σε $2,50 \pm 0,90$. Υπήρχε αύξηση της AMH και μείωση της FSH χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικά. Δεν υπήρχε αλλαγή στο πάχος του ενδομητρίου. Επίσης, υπήρχε σημαντική αύξηση στον αριθμό των εμβρύων της δεξιάς ωοθήκης σε σχέση με την αριστερή ωοθήκη (ομάδα ελέγχου) μετά την έγχυση PRP, αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των εμβρύων στην δεξιά ωοθήκη πριν και μετά την παρέμβαση. Σύμφωνα με την παρούσα έρευνα, η μόνη διαφορά που παρατηρήθηκε μετά την έγχυση PRP ήταν η αύξηση του AFC. Χρειάζονται περισσότερες έρευνες κοόρτης με μεγαλύτερο δείγμα (Keikha, et al., 2022).

Στόχος της έρευνας των Navali et. al., ήταν η διερεύνηση των αποτελεσμάτων σε γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση μετά από έγχυση PRP σε μία ωοθήκη. Τα κριτήρια συμπερίληψης ήταν τα εξής: ηλικία 30-42 ετών, με τουλάχιστον ένα κριτήριο φτωχής ωοθηκικής απάντησης, συμπεριλαμβανομένου της $AMH < 1,1 \text{ ng/ml}$, $AFC < 5-7$, ιστορικό ακυρωμένου κύκλου. 35 γυναίκες έλαβαν μέρος. Για το PRP έγινε λήψη 20ml αίματος το οποίο φυγοκεντρήθηκε στα 830g για 8 λεπτά. 2ml PRP χορηγήθηκαν στο φλοιό κάθε ωοθήκης. Σύμφωνα με την έρευνα, η έγχυση του PRP οδήγησε σε αύξηση του μέσου αριθμού των ωοκυττάρων από 2,22 σε 3,68. Επίσης, ο αριθμός των εμβρύων ήταν σημαντικά υψηλότερος. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά με τα επίπεδα της FSH, LH και AMH. Υπήρχε σημαντική αύξηση στα επίπεδα της οιστραδιόλης από $237,7 \pm 13,14$ σε $404,1 \pm 16,76$. Τέλος, παρατηρήθηκε αυτόματη κύηση σε 3 γυναίκες 4 μήνες μετά τη θεραπεία. Συμπερασματικά, η χορήγηση PRP σε μία ωοθήκη οδηγεί σε θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με φτωχή ωοθηκική απάντηση. Θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν μια οικονομική και γρήγορη λύση. Η έγχυση αυξάνει την ελπίδα των γυναικών να συλλάβουν με τα δικά τους ωάρια (Navali, et al., 2022).

Στόχος της παρούσας έρευνας των Cakiroglu et. al., ήταν να χαρακτηριστούν οι ωοθηκικές παράμετροι και τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε 510 γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση στις οποίες έγινε έγχυση PRP. Για το PRP έγινε λήψη 20ml αίματος το οποίο φυγοκεντρήθηκε στα 830g για 8 λεπτά. 2ml PRP χορηγήθηκαν σε τουλάχιστον μία ωοθήκη τη 10^η μέρα του κύκλου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτόματες κυήσεις παρατηρήθηκαν σε 22 γυναίκες (4,3%) σε 1 με 7 κύκλους μετά την έγχυση PRP. Οι 10 από τις 22 κυήσεις κατέληξαν σε αποβολή. Επίσης, υπήρχε στατιστικά σημαντική

αύξηση του AFC από $2,6 \pm 1,3$ σε $4,2 \pm 2,4$, σημαντική αύξηση της AMH από $0,35 \pm 0,32$ σε $0,53 \pm 0,39$ και σημαντική μείωση στην FSH από $20,6 \pm 18,3$ σε $16,4 \pm 14,0$. Εξαιρώντας τις 22 γυναίκες που έμειναν αυτόματα έγκυες και άλλες 14 που χάθηκαν στο follow-up, 474 γυναίκες υποβλήθηκαν σε θεραπεία IVF. Συλλογή ωοθυλακίων έγινε από τις 424. Από αυτές οι 367 κατάφεραν να έχουν τουλάχιστον ένα ώριμο ωοκύτταρο. Ο μέσος αριθμός ωοκυττάρων σε κάθε λήψη πριν και μετά το PRP ήταν $2,2 \pm 1,9$ και $3,4 \pm 2,7$ αντίστοιχα. Από τις 312 γυναίκες που ανέπτυξαν έμβρυα, οι 260 έκαναν εμβρυομεταφορά με φρέσκο ή κατεψυγμένο έμβρυο χωρίς PGT-A. Από αυτές, 5/27 με φρέσκα έμβρυα και 67/233 με κατεψυγμένα κατέληξαν σε κύηση. Από τις 48 που έκαναν PGT-A, οι 16 είχαν ευπλοϊδικό έμβρυο. Η κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά οδήγησε σε 11 εγκυμοσύνες και 6 γεννήσεις ζωντανών νεογνών. Συνολικά, 83/312 μετά τη θεραπεία PRP κατάφεραν κύηση και 54/312 γέννησαν ζώντα νεογνά. Τα συνολικά ποσοστά εγκυμοσύνης ήταν 21,2% και γέννησης 13,3%. Συμπερασματικά, η έγχυση PRP στις ωοθήκες είναι θετική για τις γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση. Ωστόσο, μέχρι στιγμής δε συστήνεται για θεραπεία ρουτίνας (Cakiroglu, et al., 2022).

Στόχος της έρευνας των Najafian et. al., ήταν η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της έγχυσης του PRP σε γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση. Η έρευνα διεξήχθη στην Τεχεράνη από τον Απρίλιο του 2021 έως το Δεκέμβριο του 2022. Οι γυναίκες που συμμετείχαν είχαν AMH κάτω από 1.1 ng/ml , AFC λιγότερο από 5 έως 7 ή ιστορικό ακυρωμένου κύκλου λόγω μη ανάπτυξης ωοθυλακίων ή ανάληψη λιγότερων των 3 ωοκυττάρων. Ασθενείς με ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας για πάνω από 6 μήνες αποκλείστηκαν από την έρευνα. 4ml PRP εγχύθηκαν σε κάθε ωοθήκη. Εξετάστηκαν τα επίπεδα της AMH, FSH μαζί με την ποσότητα των ωοκυττάρων, τα ώριμα ωοκύτταρα και τα καλής ποιότητας έμβρυα σε κύκλους IVF πριν και μετά από 3 μήνες από την έγχυση PRP. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η μέση τιμή της AMH πριν την έγχυση ήταν $0,4 \pm 0,6 \text{ ng/ml}$ και η μέση τιμή της FSH $9,7 \pm 16,5 \text{ mIU/ml}$. Μετά την έγχυση του PRP, η μέση τιμή της AMH ανέβηκε στο $0,5 \pm 0,7 \text{ ng/ml}$ αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η τιμή της FSH μειώθηκε σε $6 \pm 14,09 \text{ mIU/ml}$ και το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό. Η μέση τιμή των ωοκυττάρων που ανασύρθηκαν αυξήθηκαν από $3,86 \pm 2,23$ σε $5 \pm 4,33$ και το αποτέλεσμα ήταν οριακά στατιστικά σημαντικό. Το ίδιο ισχύει και για τα ώριμα ωοκύτταρα μετάφασης II όπου αυξήθηκαν από 2 σε 3,5. Επίσης, το 20% των γυναικών που έλαβαν PRP έμειναν έγκυες με το 14% αυτών να έχει αυτόματη σύλληψη. Αυτόματες αποβολές παρατηρήθηκαν στο 6% και πολύδυμες κυήσεις στο 4% των περιστατικών. Το χρονικό παράθυρο για την αυτόματη σύλληψη ήταν 3 με 12 μήνες, με μέση διάρκεια τους 7,6 μήνες. Επιπλέον, η

δευτερογενής υπογονιμότητα σχετιζόταν σημαντικά με την επιτυχία της κύησης. Οι γυναίκες με δευτεροπαθή υπογονιμότητα είχαν 8,57 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πετύχουν εγκυμοσύνη σε σχέση με εκείνες που είχαν πρωτοπαθή υπογονιμότητα. Ωστόσο, ο όρος «ωοθηκική αναζωογόνηση» ίσως να μην είναι απόλυτα ακριβής. Η χρήση του PRP θα μπορούσε να αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία (Najafian, Alyasin, Aghahosseini, Hosseinimousa, & Kazemi, 2023).

Στόχος της έρευνας των Davari et. al., είναι η αξιολόγηση της επιρροής της έγχυσης PRP στις ωοθήκες γυναικών με φτωχή ωοθηκική απάντηση. Στην έρευνα συμμετείχαν 20 γυναίκες. Τα κριτήρια συμπερίληψης ήταν τα εξής: Υπογόνιμες γυναίκες με φτωχή ωοθηκική απάντηση σύμφωνα με τα κριτήρια της Μπολόνια, ηλικία άνω των 40 ετών, ιστορικό ακυρωμένου κύκλου, εντοπισμός 3 ή λιγότερων ωοθυλακίων μετά από διέγερση, AFC κάτω από 5-7 ή AMH κάτω από 0,5-1,1ng/ml και μη ύπαρξη προβλημάτων υπογονιμότητας του συντρόφου. Για την προετοιμασία του PRP έγινε λήψη αίματος το οποίο φυγοκεντρήθηκε στα 1200rpm για 10 λεπτά. Τα άνω 2/3 και το μεσαίο στρώμα φυγοκεντρήθηκαν στα 3300rpm για 6 λεπτά. 6ml PRP χορηγήθηκαν στις ωοθήκες κατά τη διάρκεια 12^{ης} και 14^{ης} μέρας του κύκλου. Μετά από 12 εβδομάδες ακολούθησε η θεραπεία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα επίπεδα της FSH έπεσαν κατά 1%, της AMH αυξήθηκαν κατά 4,5% και της οιστραδιόλης κατά 1,2% αλλά τα ποσοστά αυτά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Επίσης, ο μέσος αριθμός ωοκυττάρων και η ποιότητά τους αυξήθηκε αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά. Από τις 20 ασθενείς, βιοχημική εγκυμοσύνη παρατηρήθηκε σε 15% των γυναικών και κλινική εγκυμοσύνη σε ένα άτομο. Η έγχυση PRP στις ωοθήκες των γυναικών, φαίνεται ότι ίσως βελτιώνει την ωοθηκική απάντηση και τα επίπεδα των ορμονών. Χρειάζονται όμως περισσότερες έρευνες με μεγαλύτερο δείγμα και διαφορετικές δόσεις PRP (Davari Tanha, et al., 2023).

3.2.3 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ), (PCOS- Polycystic Ovary Syndrome) αποτελεί μία από τις πιο συχνές ενδοκρινικές διαταραχές που αφορούν τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα πιο πρόσφατα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου, είναι αυτά που εξέδωσε η Κοινότητα Υπερανδρογονισμού και Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών το 2006. Μετά από διεξοδική μελέτη, τα διαγνωστικά κριτήρια άλλαξαν ελαφρώς και περιλαμβάνουν: α) υπερανδρογονισμό, συμπεριλαμβανομένης της υπερτρίχωσης ή/και της υπερανδρογοναιμίας, β) ολιγομηνόρροια ή/και πολυκυστική εικόνα ωοθηκών και γ) αποκλεισμό

άλλων αιτιών υπερέκκρισης ανδρογόνων ή σχετιζόμενης διαταραχής (Azziz, et al., 2009). Οι περισσότερες οδηγίες προτείνουν επίσης, να γίνεται εξέταση για την αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με 2ωρη δοκιμασία γλυκόζης κάθε 1 με 5 χρόνια στις περιπτώσεις εμφάνισης παχυσαρκίας ή ιστορικού διαβήτη (McCartney & Marshall, 2016). Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι από τις συχνότερες ενδοκρινικές διαταραχές που παρατηρείται στο 6 με 10% των γυναικών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία (McCartney & Marshall, 2016). Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών χαρακτηρίζεται από μια φαινοτυπική ετερογένεια και από ευρύ κλινικό φάσμα, γεγονός που οδηγεί σε δυσκολία διάγνωσής του. Υπάρχουν, όμως, κάποια κλινικά συμπτώματα και διαταραχές που παρατηρούνται στους περισσότερους ασθενείς. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται διαταραχές της εμμηνορρυσίας, κλινικός υπερανδρογονισμός, βιοχημική υπερανδρογοναιμία, παχυσαρκία και υπογονιμότητα. Τέλος, υπάρχει υπερχογραφική εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών. Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών λόγω της ετερογένειάς του στην κλινική του εκδήλωση, έχει ποικίλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ταυτόχρονα, η αντιμετώπιση εξαρτάται και από τις επιθυμίες της γυναίκας καθώς υπάρχουν περισσότερες από μία επιλογές. Γι' αυτό και η θεραπεία μπορεί να στοχεύει σε ένα ή πολλά προβλήματα της γυναίκας. Η αντιμετώπιση ξεκινάει με την αλλαγή στον τρόπο ζωής. Στον όρο αλλαγή στον τρόπο ζωής περιλαμβάνεται η αύξηση της δραστηριότητας του σώματος και η κατάλληλη διατροφή. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν στην απώλεια βάρους, στη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, στη μείωση εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στη μείωση του υπερανδρογονισμού. Παράλληλα, ενισχύει τη γονιμότητα της γυναίκας καθώς γίνεται αποκατάσταση της εμμηνορρυσίας. Σε περίπτωση που επιδιώκεται κύηση, τότε γίνεται πρόκληση εμμηνορρυσίας με κιτρική κλομφένη, με αναστολείς αρωματάσης, με γοναδοτροπίνες ή/και ωοθηκικό drilling (McCartney & Marshall, 2016).

Η πρώτη μελέτη διερεύνησε την επίδραση του PRP σε θηλυκούς αρουραίους είδους Sprague-Dawley. Στόχος της έρευνας ήταν η ανακάλυψη της πιθανής θετικής επιρροής του PRP σε υπερανδρογονικές ωοθήκες με PCOS. Τα πιθανά οφέλη του PRP αξιολογήθηκαν με βάση 5 κατηγορίες: Αλλαγές των γοναδοτροπινών, ανδρογόνων, οιστρογόνων και προγεστερόνης, Αλλαγές στην έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων α και β, Αλλαγές στην έκφραση του c-Myc, Την αντιοξειδωτική κατάσταση της ωοθήκης και την ωοθυλακική ατρησία και την αναλογία μεγέθους. Για την έρευνα αυτή χρησιμοποιήθηκαν 30 ποντίκια τα οποία χωρίστηκαν σε 5 κατηγορίες, ομάδα ελέγχου, ομάδα ποντικών με ΣΠΩ στις 15 και στις 30 μέρες και ομάδα ποντικών με ΣΠΩ με έγχυση PRP στις 15 και 30 μέρες. Έγινε έγχυση PRP στο μεσοωοθήκιο των ποντικών. Στο τέλος του πειράματος τους έγινε

ευθανασία και ο ιστός της ωοθήκης απομακρύνθηκε για ανοσοϊστοχημική χρώση και ανάλυση της έκφρασης mRNA. Τα αποτελέσματα των ερευνών έδειξαν ότι η ομάδα των ποντικών με ΣΠΩ είχαν άτρητα ωοθυλάκια στο φλοιό των ωοθηκών. Ωστόσο, η ομάδα που τους χορηγήθηκε PRP είχαν δημιουργήσει ωχρά σωμάτια, δηλαδή είχαν φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία. Η ιστολογική παρατήρηση έδειξε ότι το PRP μείωσε την ατρησία λόγω ΣΠΩ. Επίσης, η ομάδα του PRP έδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλά νούμερα ανέπαφων πρωτογενών και δευτερογενών ωοθυλακίων σε αντίθεση με την ομάδα που δεν έλαβε PRP. Η ομάδα του ΣΠΩ είχε αυξημένη ζημιά mRNA ενώ η ομάδα του PRP είχε λιγότερη. Η ομάδα του ΣΠΩ έδειξε μειωμένα επίπεδα mRNA για τους υποδοχείς των οιστρογόνων α και β σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα του PRP ήταν αυξημένα. Η ομάδα του ΣΠΩ είχε αυξημένη έκφραση του c-Myc σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα του PRP είχε μειωμένη έκφραση. Ως προς την αντιοξειδωτικότητα αναλύθηκαν τα TAC, MDA, SOD, GSH-px. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση στα TAC, SOD, GSH-px και αύξηση του MDA στις ωοθήκες των ΣΠΩ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα του PRP έδειξε σημαντική μείωση του MDA και αύξηση των TAC, SOD, GSH-px σε σχέση με την ομάδα του ΣΠΩ. Η ομάδα του ΣΠΩ έδειξε αυξημένα επίπεδα FSH, LH, τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης και χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, η ομάδα του PRP είχε χαμηλά επίπεδα FSH, LH, τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης και αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης σε σχέση με την ομάδα του ΣΠΩ. Τα δεδομένα έδειξαν ότι το PRP βελτιώνει αρκετά την παθολογία που προκαλείται από PCOS. Κατά συνέπεια, είναι σε θέση να καταστέλλει τα ανδρογόνα κατά τη σύνθεση και να βελτιώνει την ορμονική ανισορροπία, εκτός από τη βελτίωση της αντιοξειδωτικής κατάστασης των ωοθηκών επίσης ως αναστολή της υπερέκφρασης του c-Myc. Μπορεί τελικά να ενισχύσει την αναλογία ωορρηξίας. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα και λαμβάνοντας υπόψη υψηλές ποσότητες διαφορετικών αυξητικών παραγόντων στο PRP, ο αυτόματος εντοπισμός αυτού του παράγοντα θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μια νέα μέθοδος για άτομα με PCOS (Seyyed Anvari, Dehgan, & Razi, 2019).

Στόχος της έρευνας των Merhi, Mouanness, Wang, & Seckin, ήταν η παρουσίαση ενός περιστατικού χορήγησης PRP το οποίο παρουσίασε άμεση ωοθυλακιορρηξία και καλύτερη εικόνα στις ορμονικές διαταραχές μιας γυναίκας με ΣΠΩ με μεγάλης διάρκειας αμηνόρροια. Η γυναίκα προσήλθε στην κλινική λόγω υπογονιμότητας και αποφασίστηκε να γίνει έγχυση PRP. Συλλέχθηκαν 40ml αίμα. Μετά από φυγοκέντρηση (1500g για 3'), το άνω στρώμα απορρίφθηκε. Το στρώμα του PRP αναρροφήθηκε και τοποθετήθηκε σε άλλο φιαλίδιο για δεύτερη φυγοκέντρηση. Συνολικά λήφθηκαν 4ml PRP τα οποία με μέθη και με

υπερηχογραφική παρακολούθηση τοποθετήθηκαν σε κάθε ωθήκη (2ml). Χρησιμοποιήθηκε σύριγγα 22G. 10 μέρες μετά τη χορήγηση έγινε κοιλικό υπερηχογράφημα όπου έδειξε ένα κυρίαρχο ωοθυλάκιο 14,5mm στην δεξιά ωθήκη με ελαφρώς αυξημένη E2 (105,2pg/ml ή 23,14pmol/l) σε σύγκριση με τη μέση τιμή (80,88pg/ml ή 17,79pmol/l). 3 μέρες αργότερα το ωοθυλάκιο είχε διάμετρο 17,5mm με αύξηση της E2 208,2pg/ml ή 45,80pmol/l. Ο γιατρός συνέστησε στη γυναίκα να έχουν επαφές με τον σύντροφό της τις επόμενες 2 ημέρες. Η ασθενής επέστρεψε για εξέταση αίματος και υπερηχογράφημα 4 ημέρες αργότερα όπου επιβεβαίωσε την ωορρηξία από ένα αυξημένο επίπεδο P4 ορού (3,05 ng/mL ή 9,99 nmol/L) και παρουσία ωχρού σωματίου στην ωθήκη της. 2 εβδομάδες μετά την υποτιθέμενη ημέρα ωορρηξίας, είχε έρθει η εμμηνορρυσία της γυναίκας. Εκείνη την ημέρα, όλες οι αιματολογικές της εξετάσεις έγιναν ξανά και το τεστ εγκυμοσύνης της επιβεβαιώθηκε αρνητικό. Μετά την επανέναρξη μιας κανονικής εμμήνου ρύσεως, η ασθενής θέλησε να ακολουθήσει έναν ακόμα κύκλο, με προγραμματισμένη ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI). Τα αρχικά επίπεδα ορμονών της στον ορό της την 1η ημέρα της ήταν E2 37,3 pg/mL (8,21 pmol/L), P4 0,47 ng/mL (1,52 nmol/L), FSH 7,1 mIU/mL (7,1 IU/L) και LH 2,7 mIU/mL (2,7 IU/L) με περισσότερα από 20 δευτερογενή ωοθυλάκια αμφοτερόπλευρα στις ωθήκες και λεπτό ενδομήτριο 3,7 mm. Την 8η ημέρα του κύκλου, το επίπεδο της E2 σημειώθηκε ότι αυξήθηκε σε 65,8 pg/mL (14,48 pmol/L) αλλά δεν υπήρχε κυρίαρχο ωοθυλάκιο. Την 15η ημέρα του κύκλου, ένα κυρίαρχο ωοθυλάκιο διαστάσεων 11,5mm στην αριστερή ωθήκη είχε αναπτυχθεί, με E2 87,1 pg/mL (19,16 pmol/L). Την 19^η ημέρα του κύκλου, η ασθενής είχε ένα κυρίαρχο ώριμο ωοθυλάκιο στην αριστερή ωθήκη με διαστάσεις 18mm και πάχος ενδομητρίου 7,8mm. και E2 154 pg/mL (33,88 pmol/L) και LH 7,4 mIU/mL (7,4 mU/L). Την 20η ημέρα του κύκλου, ο ασθενής έλαβε διέγερση ωορρηξίας 40 μονάδων οξικής λευπρολίνης ακολουθούμενη από IUI την επόμενη μέρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παράμετροι του σπέρματος την ημέρα της IUI ήταν φυσιολογικά (105 εκατομμύρια κινητά σπερματοζώαρια). 2 εβδομάδες μετά την IUI η ασθενής είχε εμμηνορρυσία. Αν και απίθανο, μπορεί να ήταν τυχαίο ότι επανέλαβε την ωορρηξία μόνη της. Με την αξιολόγηση του δεύτερου κύκλου, σημειώσαμε ότι χρειάστηκαν μερικές ημέρες περισσότερο για να αναπτυχθεί ένα ώριμο ωοθυλάκιο, το οποίο μπορεί να δείχνει ότι υπάρχει πιθανή διάρκεια, αλλά φθίνουσα επίδραση της ένεσης PRP με το χρόνο. Ένας άλλος μηχανισμός που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ο πιθανός μηχανισμός επίδρασης της βελόνας στην ωθήκη, μίμηση της λαπαροσκοπικής διάτρησης των ωθηκών, αλλά η σύριγγα ήταν πολύ λεπτή. Ωστόσο, φάνηκε η θετική επίδραση του PRP στο σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (Merhi, Mouanness, Wang, & Seckin, 2023).

4. Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) αποτελεί μια ασφαλής και εύκολα προσβάσιμη επιλογή για τις θεραπείες της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Με τη βοήθεια των αυξητικών παραγόντων που υπάρχουν στο πλάσμα προβλήματα του ενδομητρίου και των ωοθηκών μπορούν να βρουν λύση.

Ως προς το λεπτό ενδομήτριο, το οποίο είναι κάτω των 7mm, το PRP έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές έρευνες. Μετά την έγχυση του PRP το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε. Συγκεκριμένα, στην έρευνα του Chang το πάχος αυξήθηκε έπειτα από 48-72 ώρες μετά την έγχυση σε όλες τις γυναίκες (Chang, και συν., 2015). Επίσης, όλες έμειναν έγκυες ενώ μόνο μία είχε αποβολή. Το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και στην έρευνα του Zadehmodarres (Zadehmodarres, Salehpour, Saharkhiz, & Nazari, 2017). Στην έρευνα του Eftekhar, το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε περίπου 2mm, το ποσοστό εμφύτευσης και κλινικής κύησης της ομάδας παρέμβασης ήταν υψηλότερο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Eftekhar M. , Neghab, Naghshineh, & Khani, 2018). Στην έρευνα του Kim, το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια χορηγήθηκε σε κύκλο μεταφοράς κρυοσυντηρημένου εμβρύου. 3 μέρες μετά την έγχυση του PRP έγινε η εμβρυομεταφορά. Στο 30% των γυναικών ανιχνεύθηκε σάκος κύησης, ενώ το 20% γέννησαν ζωντανό νεογνό. Τα ποσοστά εμφύτευσης και κλινικής εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στον κύκλο θεραπείας σε σχέση με τον κύκλο ελέγχου (Kim, και συν., 2019). Στην έρευνα του Agarwal έγινε υποενδομήτρια έγχυση PRP σε κάθε τοίχωμα της μήτρας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα το πάχος του ενδομητρίου στις περισσότερες γυναίκες ήταν από 7 και πάνω. Η ροή του αίματος αυξήθηκε σημαντικά, ενώ υπήρχαν αναφορές για φυσιολογική εγκυμοσύνη, κλινική και χημική (Agarwal, και συν., 2020). Στην έρευνα του Agirregoikoa έγιναν 3 εγχύσεις PRGF στο ενδομήτριο των γυναικών. Υπήρχε σημαντική αύξηση του πάχους του ενδομητρίου και το 67% των γυναικών είχαν εγκυμοσύνη (Agirregoikoa, de Pablo, de la Fuente, & Anitua, 2022). Το πάχος του ενδομητρίου στην έρευνα της Dogra αυξήθηκε μετά την έγχυση του PRP περίπου 2mm. Επίσης, παρατηρήθηκαν σημαντικά αυξημένα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης, εμφύτευσης και γέννησης ζώντος νεογνού (Dogra, Singh, & Vanamail, 2022). Το ίδιο ισχύει και στην έρευνα του Huniadi όπου το ποσοστό εμφύτευσης βελτιώθηκε (Huniadi, και συν., 2023). Παρόμοια αποτελέσματα υπήρχαν και στις έρευνες των Pandey, Aghajanova και Salman όπου υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση στο πάχος του ενδομητρίου, τρέχουσας και κλινικής εγκυμοσύνης (Pandey, Bajaj, Kapoor, & Bharti, 2023)

(Aghajanova, Zhang, Lathi, & Huddleston, 2024) (Salman M. M., και συν., 2023). Ο Zaha και οι συνεργάτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης και της ένεσης του PRP στο ενδομήτριο και σύμφωνα με τα αποτελέσματα το ενέσιμο PRP φάνηκε πιο αποτελεσματικό, με τα ποσοστά κύησης και πάχους ενδομητρίου να είναι στατιστικά υψηλότερα (Zaha, και συν., 2023). Συμπερασματικά, η έγχυση του PRP στο λεπτό ενδομήτριο οδηγεί στην πάχυνσή του, σε υψηλά ποσοστά εμφύτευσης, κλινικής και συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης. Αποτελεί μια εύκολη και οικονομική επιλογή, χωρίς τη χρήση αναισθησίας.

Ως προς την επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης, το PRP έχει χρησιμοποιηθεί επίσης αρκετά. Στην περίπτωση του RIF το PRP χορηγούταν στο ενδομήτριο και μετά από 48 ώρες γινόταν η εμβρυομεταφορά. Σύμφωνα με τη Nazari, υπήρχε αύξηση του ποσοστού κλινικής και συνεχιζόμενης κύησης (Nazari, Salehpour, Hoseini, Zadehmodarres, & Ajoini, 2016). Αντίστοιχα στην περιγραφή του προσωπικού του Farimani η γυναίκα που εξέτασαν, μετά την έγχυση του PRP έμεινε έγκυος και γέννησε ένα υγιές νεογνό (Farimani, Poorolajal, Rabiee, & Bahmanzadeh, 2017). Στην έρευνα των Coksuer και συνεργατών 48 ώρες μετά την έγχυση PRP στο ενδομήτριο υπήρχαν αυξημένα ποσοστά κλινικής κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού (Coksuer, Akdemir, & Ulas Barut, 2019). Επίσης, στην έρευνα του Aghajanzadeh υπήρχε σημαντική αύξηση του ποσοστού εμφύτευσης (Aghajanzadeh, και συν., 2020). Τα ίδια αποτελέσματα εντοπίστηκαν και στην έρευνα των Nazari, Zamaniyan, Bakhsh και Enatsu (Nazari L. , Salehpour, Hosseini, & Hashemi Moghanjoughi, 2020) (Zamaniyan, και συν., 2021) (Bakhsh, και συν., 2022) (Enatsu, και συν., 2021). Ο Noushin στην έρευνά του έκανε σύγκριση των αποτελεσμάτων αν γινόταν η έγχυση υπό του ενδομητρίου ή στην κοιλότητα της μήτρας. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η έγχυση υπό του ενδομητρίου δε φάνηκε να έχει σημαντική διαφορά ως προς τα αποτελέσματα (Noushin, και συν., 2021). Παρόλα αυτά υπήρχαν και έρευνες όπως αυτή των Tehraninejad et. al. όπου δεν έδειξαν βελτίωση στην κατάσταση των γυναικών με RIF (Tehraninejad, Kashani, Hosseini, & Tarafdari, 2021). Παράλληλα, σε αρκετές έρευνες, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Τελικά, οι περισσότερες έρευνες έδειξαν βελτίωση τόσο στα ποσοστά εμφύτευσης όσο και στα ποσοστά κλινικής, χημικής και συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντος νεογνού. Το PRP θεωρείται μια καλή επιλογή για τη βελτίωση της κατάστασης σε γυναίκες με RIF.

Ως προς το σύνδρομο Asherman το οποίο προκαλεί συμφύσεις στο ενδομήτριο, φάνηκε ότι η χρήση του PRP έχει θετικά αποτελέσματα. Ο Aghajanova παρουσίασε στην έρευνά του 2 περιστατικά γυναικών με σύνδρομο Asherman οι οποίες έκαναν έγχυση του PRP στο ενδομήτριο. Και οι δύο γυναίκες έμειναν έγκυες, η μία φυσικά και η άλλη μετά από

θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Aghajanova, Cedars, & Huddleston, Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report, 2018). Στην έρευνα του ο Torky μετά από έγχυση PRP στο ενδομήτριο γυναικών με σύνδρομο Asherman παρατήρησε αύξηση στη διάρκεια και στην ποσότητα της εμμηνορρυσίας (Torky, Amer, Ahmed, & Kamal, 2018). Τα ίδια αποτελέσματα εντόπισε και ο Javaheri (Javaheri, Kianfar, Pourmasumi, & Eftekhar, 2020). Ο Peng στην έρευνά του παρατήρησε μείωση στη δημιουργία συμφύσεων μετά την έγχυση PRP (Peng, Zeng, Zeng, Huang, & Liang, 2020). Σε μία άλλη έρευνα του Aghajanova φάνηκε ότι η έγχυση του PRP στο ενδομήτριο γυναικών με σύνδρομο Asherman βοήθησε στην επίτευξη κύησης (Aghajanova, και συν., 2021). Στην έρευνα του Ahmed παρατηρήθηκε βελτίωση στην ποσότητα και στη διάρκεια της εμμήνου ρύσης, αλλά και μετά από ένα χρόνο από τη χορήγηση υπήρχε βελτίωση στην επίτευξη κύησης (Ahmed, Amer, & Ahmed, 2021). Στην έρευνα του Ibrahim φάνηκε ότι μετά την έγχυση του PRP στο ενδομήτριο δημιουργήθηκαν λιγότερο σοβαρές συμφύσεις (Ibrahim, Ghanem, Sameh, & Adbellatif, 2021). Παρόμοια αποτελέσματα βρήκαν και οι Naghshineh και συνεργάτες (Naghshineh, Rouholamin, & Derakhshandeh, 2023). Αντίστοιχα, ο Puente Gonzalo ανέφερε ότι μετά την έγχυση στο ενδομήτριο το πάχος του ενδομητρίου αυξήθηκε και η αγγείωση ήταν καλύτερη. Το ενδομήτριο ήταν φιλικό προς το έμβρυο (Puente Gonzalo, και συν., 2021). Ωστόσο ακόμα περισσότερες έρευνες χρειάζονται για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του PRP.

Ως προς τη χρόνια ενδομητρίτιδα, δηλαδή τη φλεγμονή του ενδομητρίου λόγω κάποιας μόλυνσης, το PRP μπορεί να βοηθήσει την προετοιμασία του ενδομητρίου για την επερχόμενη κύηση. Επίσης, η γονιμότητα εντός ενός χρόνου από το τέλος της θεραπείας φαίνεται ότι βελτιώνεται. Αντίστοιχα και στην έρευνα του Li μετά την ενδομήτρια έγχυση του PRP σε γυναίκες με χρόνια ενδομητρίτιδα τα αποτελέσματα της IVF ήταν θετικά δύο εβδομάδες μετά (Li, Cui, Zhao, Bao, & Hao, 2024). Το PRP θα μπορούσε να ενισχύσει την προσπάθεια της IVF σε γυναίκες με ενδομητρίτιδα.

Ως προς τις καθ' έξιν αποβολές, που ορίζονται ως η απώλεια από 2 έως και περισσότερων κυήσεων πριν τις 20-24 εβδομάδες, στην έρευνα των Nazari και συνεργατών η έγχυση του PRP στη μήτρα πριν την εμβρυομεταφορά οδήγησε στην αύξηση του ποσοστού γέννησης ζώντος νεογνού (Nazari L. , et al., 2022). Όμως περισσότερες έρευνες χρειάζονται για να αποδειχθεί η χρησιμότητά του.

Ως προς την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, στην έρευνα του Hsu περιεγράφηκε ένα περιστατικό όπου έγινε έγχυση PRP στις ωοθήκες. Μετά την έγχυση του PRP παρατηρήθηκε δημιουργία ωοθυλακίων. Συγκεκριμένα, έγινε ωοθηκική διέγερση και ώριμα

ωοθυλάκια συλλέχθηκαν. Η γυναίκα έμεινε έγκυος και γέννησε ζώντα νεογνά (Hsu, Hsu, Hsu, Chiu, & Dorjee, 2020). Παρόμοια αποτελέσματα εντοπίστηκαν και στην έρευνα των Sabouni όπου και εκεί αναπτύχθηκαν νέα ωοθυλάκια (Sabouni, Tarrab, Kalaji, & Abbassi, 2021). Τέλος, σύμφωνα με την έρευνα του Fraidakis, μετά την έγχυση του PRP στις ωοθήκες γυναικών με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, η FSH των γυναικών ήταν μειωμένη και η ωοθυλακιογένεσης ενεργοποιήθηκε ξανά (Fraidakis, και συν., 2023). Φαίνεται δηλαδή ότι με την έγχυση του PRP στις ωοθήκες δημιουργούνται νέα ωοθυλάκια.

Ως προς την φτωχή ωοθηκική απάντηση, στην έρευνα των Stojkowska και συνεργατών, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μετά την έγχυση του PRP στην ωοθήκη (Stojkowska, Dimitrov, Stamenkowska, Hadzi-Lega, & Petanovski, 2019). Παρόλα αυτά ο Farimani στην έρευνά του εντόπισε βελτίωση στον αριθμό των ωοκυττάρων, αυξημένο ποσοστό εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντος νεογνού (Farimani, Nazari, Mohammadi, & Anvari Aliabad, 2021). Επιπλέον, στην έρευνα του Sfakianoudi, μετά την έγχυση του PRP τα επίπεδα της AMH και του AFC αυξήθηκαν στον πρώτο κύκλο έγχυσης, αυξήθηκαν παραπάνω στο δεύτερο κύκλο και παρέμειναν σταθερά στον τρίτο κύκλο, βελτιώθηκαν τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης, γέννησης ζώντων νεογνών και μειώθηκαν τα ποσοστά ακύρωσης. Στην έρευνα των Pacu και συνεργατών παρατηρήθηκε μείωση της FSH και LH, αλλά αύξηση της AMH και AFC (Pacu, Zygoropoulos, Dimitriu, Rosu, & Ionescu, 2021). Αντίστοιχα αποτελέσματα εντοπίστηκαν και στην έρευνα του Keikha και Cakiroglu (Keikha, και συν., 2022) (Cakiroglu, και συν., 2022). Στην έρευνα του Farimani, η έγχυση του PRP στις ωοθήκες δεν οδήγησε σε βελτίωση των εργαστηριακών τεστ, αλλά προκάλεσε σημαντική αύξηση συνολικών ωοκυττάρων καθώς και ωοκυττάρων στη μετάφαση II (Farimani, Nazari, Mohammadi, & Anvari Aliabad, 2021). Παρόμοια αποτελέσματα εντοπίστηκαν και στην έρευνα του Navali (Navali, και συν., 2022). Τέλος, στην έρευνα των Davari και συνεργατών υπήρχε αύξηση των βιοχημικών και κλινικών κυήσεων (Davari Tanha, και συν., 2023). Τα δεδομένα που παρουσιάζονται εδώ υποδεικνύουν ότι η αυτόλογη ενδοωοθηκική έγχυση PRP μπορεί να αποκαταστήσει την ωοθηκική λειτουργία, επιτρέποντας την επανενεργοποίηση της διαδικασίας ωοθυλακιογένεσης, την αποκατάσταση του εμμηνορροϊκού κύκλου και την ενίσχυση του ορμονικού προφίλ. Αυτό μπορεί με τη σειρά του να επιτρέψει την επίτευξη εγκυμοσύνης, ακόμη και μέσω φυσικής σύλληψης.

Τέλος, ως προς το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, υπήρχε μία έρευνα όπου έγινε έγχυση PRP στις ωοθήκες αρουραίων με ΣΠΩ. Τα αποτελέσματα των ερευνών έδειξαν ότι η ομάδα των ποντικών με ΣΠΩ είχαν άτρητα ωοθυλάκια στο φλοιό των ωοθηκών. Ωστόσο, η ομάδα που τους χορηγήθηκε PRP είχαν δημιουργήσει ωχρά σωματίδια, δηλαδή είχαν

φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία. Η ιστολογική παρατήρηση έδειξε ότι το PRP μείωσε την ατρησία λόγω ΣΠΩ. Επίσης, η ομάδα του PRP έδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλά νούμερα ανέπαφων πρωτογενών και δευτερογενών ωοθυλακίων σε αντίθεση με την ομάδα που δεν έλαβε PRP. Τα δεδομένα έδειξαν ότι το PRP βελτιώνει αρκετά την παθολογία που προκαλείται από PCOS (Seyyed Anvari, Dehgan, & Razi, 2019). Τέλος, στην έρευνα του Merhi, έγινε έγχυση του PRP στην ωοθήκη γυναίκας με ΣΠΩ. 10 μέρες μετά τη χορήγηση έγινε κολπικό υπερηχογράφημα όπου έδειξε ένα κυρίαρχο ωοθυλάκιο 14,5mm στην δεξιά ωοθήκη με ελαφρώς αυξημένη E2. Στο δεύτερο κύκλο που ακολούθησε γυναίκα χρειάστηκε λίγο περισσότερο χρονικό διάστημα για να ωριμάσει το ωοθυλάκιο. Παρόλα αυτά φάνηκε η θετική επίδραση του PRP στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Merhi, Mouanness, Wang, & Seckin, 2023). Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες έρευνες για τη χρήση του PRP σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η χρήση του πλάσματος πλούσιο σε αιμοπετάλια φαίνεται να βοηθάει τις γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας.

Συγκεκριμένα, κατά την έγχυσή του στο ενδομήτριο γυναικών, παρατηρείται αύξηση του πάχους, καλύτερη αγγείωση και μεγαλύτερη ποσότητα και διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Επιπλέον, η έγχυση του PRP στο λεπτό ενδομήτριο οδηγεί σε υψηλά ποσοστά εμφύτευσης, κλινικής και συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης. Αντίστοιχα, η έγχυση του PRP στο ενδομήτριο γυναικών με επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης δύο μέρες πριν την εμβρυομεταφορά, ενισχύει τα ποσοστά εμφύτευσης, κλινικής, χημικής και συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντος νεογνού. Στις γυναίκες με σύνδρομο Asherman, παρατηρήθηκε εμφάνιση λιγότερο σοβαρών συμφύσεων στην ενδομήτρια κοιλότητα. Αντίστοιχα, στις γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίτιδα, η έγχυση του PRP στο ενδομήτριο προετοιμάζει την κοιλότητα για την επερχόμενη κύηση. Τέλος, ως προς τις καθ' έξιν αποβολές χρειάζονται περισσότερες έρευνες για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του PRP στην αύξηση των ποσοστών κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών.

Από την άλλη, η έγχυση του PRP στις ωοθήκες μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία νέων ωοθυλακίων, δηλαδή στην ωοθυλακιογένεση. Σε περιπτώσεις πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας, παρατηρήθηκε αύξηση των ωοθυλακίων και μείωση της FSH. Ως προς τη φτωχή ωοθηκική απάντηση, μετά την έγχυση του PRP στην ωοθήκη παρατηρήθηκε αύξηση των ωοθυλακίων, μείωση FSH και LH, αύξηση AMH και AFC. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι η αυτόλογη ενδοωοθηκική έγχυση PRP μπορεί να αποκαταστήσει την ωοθηκική λειτουργία, επιτρέποντας την επανενεργοποίηση της διαδικασίας ωοθυλακιογένεσης, την αποκατάσταση του εμμηνορροϊκού κύκλου και την ενίσχυση του ορμονικού προφίλ. Αυτό μπορεί με τη σειρά του να επιτρέψει την επίτευξη εγκυμοσύνης, ακόμη και μέσω φυσικής σύλληψης. Τέλος, χρειάζεται να γίνουν περισσότερες έρευνες για την έγχυση του PRP στις γυναίκες που πάσχουν από το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Συμπερασματικά, η έγχυση του PRP σαν βοήθεια στις θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αποτελεί μια καινοτόμα μέθοδο για την ενίσχυση της γονιμότητας. Σίγουρα, για την ευρέα χρήση του, χρειάζονται περισσότερες μελέτες με σημαντικά αποτελέσματα, τα οποία θα αποδείξουν τη χρησιμότητά του στις θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και σε πολλούς άλλους τομείς.

Αναφορές

- Aflatoonian, A., Lotfi, M., Saeed, L., & Tabibnejad, N. (2021). Effects of Intraovarian Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma on Ovarian Rejuvenation in Poor Responders and Women with Primary Ovarian Insufficiency. *Reproductive sciences*, 28(7), σσ. 2050-2059. doi:10.1007/s43032-021-00483-9
- Agarwal, M., Mettler, L., Jain, S., Meshram, S., Günter, V., & Alkatout, I. (2020). Management of a Thin Endometrium by Hysteroscopic Instillation of Platelet-Rich Plasma Into The Endomyometrial Junction: A Pilot Study. *Journal of clinical medicine*, 9(9). doi:10.3390/jcm9092795
- Aghajanova, L., Cedars, M. I., & Huddleston, H. G. (2018). Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(5), pp. 771-775. doi:10.1007/s10815-018-1135-3
- Aghajanova, L., Sundaram, V., Kao, C. N., Letourneau, J. M., Manvelyan, E., Cedars, M. I., & Huddleston, H. G. (2021). Autologous platelet-rich plasma treatment for moderate-severe Asherman syndrome: the first experience. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 38(11), σσ. 2955-2963. doi:10.1007/s10815-021-02328-5
- Aghajanova, L., Zhang, A., Lathi, R. B., & Huddleston, H. G. (2024). Platelet-rich plasma infusion as an adjunct treatment for persistent thin lining in frozen embryo transfer cycles: first US experience report. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 41(2), σσ. 483-491. doi:10.1007/s10815-023-02993-8
- Aghajanzadeh, F., Esmaeilzadeh, S., Basirat, Z., Mahouti, T., Heidari, F. N., & Golsorkhtabaramiri, M. (2020). Using autologous intrauterine platelet-rich plasma to improve the reproductive outcomes of women with recurrent implantation failure. *JBRA assisted reproduction*, 24(1), σσ. 30-33. doi:10.5935/1518-0557.20190055
- Agirregoikoa, J. A., de Pablo, J. L., de la Fuente, M., & Anitua, E. (2022). Potential of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) to Enhance the Efficacy of Assisted Reproductive Techniques in Refractory Cases. *Cureus*, 14(7). doi:10.7759/cureus.26623
- Ahmed, M. E., Amer, M. I., & Ahmed, W. E. (2021). Platelet rich plasma following hysteroscopic adheolysis: a randomized clinical trial. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 10(2), σ. 433.

- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., . . . Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*, *91*(2), σσ. 456-488.
doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
- Bakhsh, A. S., Maleki, N., Sadeghi, M. R., Sadeghi-Tabar, A., Tavakoli, M., Zafardoust, S., . . . Mohammadzadeh, A. (2022). Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma in women with repeated implantation failure undergoing assisted reproduction. *JBRA assisted reproduction*, *26*(1), σσ. 84-87. doi:10.5935/1518-0557.20210046
- Ban, Y., Yang, X., Xing, Y., Que, W., Yu, Z., Gui, W., . . . Liu, X. (2023). Intrauterine Infusion of Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma Is an Effective Therapeutic Protocol for Patients with Recurrent Implantation Failure: A Retrospective Cohort Study. *Journal of clinical medicine*, *12*(8), σ. 2823.
doi:10.3390/jcm12082823
- Baybordi, E., Mohseni, J., & Mosapour, P. (2022). The effect of platelet-rich plasma on the improvement of pregnancy results in repeated implantation failure: A randomized controlled trial. *International journal of reproductive biomedicine*, *20*(9), σσ. 753-760. doi:10.18502/ijrm.v20i9.12065
- Beck-Peccoz, P., & Persani, L. (2006). Premature Ovarian Failure. *Orphanet Journal Rare Diseases*, *1*(9). doi:10.1186/1750-1172-1-9
- Boychuk, A. V., Kostabyn, N. V., Yakymchuk, J. B., & Nikitina, I. M. (2024). Pregravid preparation of women with chronic endometritis in IVF cycles. *Wiadomosci lekarskie*, *77*(1), σσ. 25-28. doi:10.36740/WLek202401103
- Cakiroglu, Y., Yuceturk, A., Karaosmanoglu, O., Kopuk, S. Y., Korun, Z. E., Herlihy, N., . . . Seli, E. (2022). Ovarian reserve parameters and IVF outcomes in 510 women with poor ovarian response (POR) treated with intraovarian injection of autologous platelet rich plasma (PRP). *Aging*, *14*(6), σσ. 2513-2523.
doi:10.18632/aging.203972
- Chang, Y., Li, J., Chen, Y., Wei, L., Yang, X., Shi, Y., & Liang, X. (2015). Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *International journal of clinical and experimental medicine*, *8*(1), σσ. 1286-1290.
- Cimadomo, D., Craciunas, L., Vermeulen, N., Vomstein, K., & Toth, B. (2021). Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Human Reproduction*, *36*(2), σσ. 305-317. doi:10.1093/humrep/deaa317

- Coksuer, H., Akdemir, Y., & Ulas Barut, M. (2019). Improved in vitro fertilization success and pregnancy outcome with autologous platelet-rich plasma treatment in unexplained infertility patients that had repeated implantation failure history. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35(9), σσ. 815-818. doi:10.1080/09513590.2019.1597344
- Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demiroglu, A., Gurgan, T., . . . Li, T. C. (2014). Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive biomedicine online*, 28(1), σσ. 14-38. doi:10.1016/j.rbmo.2013.08.011
- Davari Tanha, F., Salimi Setudeh, S., Ebrahimi, M., Feizabad, E., Khalaj Sereshki, Z., Akbari Asbagh, F., . . . Saeedi, S. (2023). Effect of intra-ovarian platelet rich plasma in women with poor ovarian response. *Caspian journal of internal medicine*, 14(3), σσ. 485-489. doi:10.22088/cjim.14.3.485
- Davis, V. L., Abukabda, A. B., Radio, N. M., Witt-Enderby, P. A., Clafshenkel, W. P., Cairone, J. V., & Rutkowski, J. L. (2014). Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion and other selection criteria. *The Journal of oral implantology*, 40(4), pp. 511-521. doi:10.1563/AAID-JOI-D-12-00106
- Dhilon, R. S., Schwarz, E. M., & Maloney, M. D. (2012). Platelet-rich plasma therapy- future or trend? *Athritus research & therapy*, 14(4), σ. 219. doi:10.1186/ar3914
- Dogra, Y., Singh, N., & Vanamail, P. (2022). Autologous platelet-rich plasma optimizes endometrial thickness and pregnancy outcomes in women with refractory thin endometrium of varied aetiology during fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *JBRA assisted reproduction*, 26(1), σσ. 13-21. doi:10.5935/1518-0557.20210037
- Eftekhari, M., Neghab, N., & Khani, P. (2024, Απρίλιος). Effectiveness of Autologous Platelet-Rich Plasma Therapy in Women with Repeated Implantation Failure: A Randomized Clinical Trial. *International journal of fertility & sterility*, 2(18), pp. 162-166. doi:10.22074/IJFS.2023.553636.1305
- Eftekhari, M., Neghab, N., Naghshineh, E., & Khani, P. (2018). Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57(6), σσ. 810-813. doi:10.1016/j.tjog.2018.10.007
- Enatsu, Y., Enatsu, N., Kishi, K., Otsuki, J., Iwasaki, T., Okamoto, E., . . . Shiotani, M. (2021). Clinical outcome of intrauterine infusion of platelet-rich plasma in

patients with recurrent implantation failure. *Reproductive medicine and biology*, 21(1). doi:10.1002/rmb2.12417

Ershadi, S., Noori, N., Dashipoor, A., Ghasemi, M., & Shamsa, N. (2022). Evaluation of the effect of intrauterine injection of platelet-rich plasma on the pregnancy rate of patients with a history of implantation failure in the in vitro fertilization cycle. *Journal of family medicine and primary care*, 11(5), σσ. 2162-2166. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc_1817_21

ESHRE. (2024, May). Infertility. Avάκτηση 2024, από <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure. (2023). ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Human Reproduction Open*, 2023(3). doi:10.1093/hropen/hoad023

ESHRE, P. G. (2015, December). Management of women with premature ovarian insufficiency.

Everts, P., Onishi, K., Jayaram, P., Lana, J., & Mautner, K. (2020, Οκτώβριος 21). Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International journal of molecular sciences*, 20(21), p. 7794. doi:10.3390/ijms21207794

Farimani, M., Heshmati, S., Poorolajal, J., & Bahmanzadeh, M. (2019). A report on three live births in women with poor ovarian response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP). *Molecular biology reports*, 46(2), σσ. 1611-1616. doi:10.1007/s11033-019-04609-w

Farimani, M., Nazari, A., Mohammadi, S., & Anvari Aliabad, R. (2021). Evaluation of intra-ovarian platelet-rich plasma administration on oocytes-dependent variables in patients with poor ovarian response: A retrospective study according to the POSEIDON criteria. *Reproductive biology and endocrinology*, 19(1), σ. 137. doi:10.1186/s12958-021-00826-w

Farimani, M., Poorolajal, J., Rabiee, S., & Bahmanzadeh, M. (2017). Successful pregnancy and live birth after intrauterine administration of autologous platelet-rich plasma in a woman with recurrent implantation failure: A case report. *International journal of reproductive biomedicine*, 15(12), σσ. 803-806.

Fattahi-Meybodi, N., Eftekhari, M., & Gandom, B. (2024). Intrauterine autologous platelet-rich plasma treatment in women with at least two implantation failures: A retrospective cohort study. *International journal of reproductive biomedicine*, 22(1), σσ. 9-16. doi:10.18502/ijrm.v22i1.15236

- Ferraretti, A. P., & Gianaroli, L. (2014). The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Human Reproduction*, 29(9), σσ. 1842-1845. doi:10.1093/humrep/deu139
- Foster, T. E., Puskas, B. L., Mandelbaum, B. R., Gerhardt, M. B., & Rodeo, S. A. (2009). Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *The American journal of sports medicine*, 37(11). doi:10.1177/0363546509349921
- Fraidakis, M., Giannakakis, G., Anifantaki, A., Skouradaki, M., Tsakoumi, P., Bitzopoulou, P., . . . Kakouri, P. (2023). Intraovarian Platelet-Rich Plasma Injections: Safety and Thoughts on Efficacy Based on a Single Centre Experience with 469 Women. *Cureus*, 15(5). doi:10.7759/cureus.38674
- Fujii, S., & Oguchi, T. (2024). The number of previous implantation failures is a critical determinant of intrauterine autologous platelet-rich plasma infusion success in women with recurrent implantation failure. *Reproductive medicine and biology*, 23(1). doi:10.1002/rmb2.12565
- Ghallab, R., El-Beskawy, M., El-Shereif, A., & Rashad, A. (2023, Φεβρουάριος 19). Impact of intrauterine infusion of Platelets-Rich plasma on endometritis and reproductive performance of Arabian mare. *Reproduction in Domestic Animals*, 5(58), σσ. 622-629. doi:10.1111/rda.14329
- Gremmel, T., Frelinger, A. L., & Michelson, A. D. (2016). Seminars in thrombosis and hemostasis. *Platelet Physiology*, 42(3), pp. 191-204. doi:https://doi.org/10.1055/s-0035-1564835
- Gupta, S., Paliczak, A., & Delgado, D. (2021). Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Review of Hematology*, 1(14), pp. 97-108. doi:10.1080/17474086.2021.1860002
- Hsu, C. C., Hsu, L., Hsu, I., Chiu, Y. J., & Dorjee, S. (2020). Live Birth in Woman With Premature Ovarian Insufficiency Receiving Ovarian Administration of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Combination With Gonadotropin: A Case Report. *Frontiers in endocrinology*. doi:10.3389/fendo.2020.00050
- Huniadi, A., Zaha, I. A., Naghi, P., Stefan, L., Sachelarie, L., Bodog, A., . . . Sandor, M. (2023). Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) Efficacy on Endometrial Thickness and Infertility: A Single-Centre Experience from Romania. *Medicina*, 59(9), σ. 1532. doi:10.3390/medicina59091532
- Ibrahim, M., Ghanem, R., Sameh, A., & Adbellatif, M. (2021). Intrauterine Use Of Autologous Platelet-Rich Plasma In Management Of Asherman Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Evidence Based Women's Health Journal*, 11(1), σσ. 56-67. doi:10.21608/ebwhj.2020.27971.1087

- Javaheri, A., Kianfar, K., Pourmasumi, S., & Eftekhari, M. (2020). Platelet-rich plasma in the management of Asherman's syndrome: An RCT. *International journal of reproductive biomedicine*, 18(2), σσ. 113-120. doi:10.18502/ijrm.v18j2.6423
- Keikha, F., Shamsavari, S., Salari, Y., Roozbeh, N., Haghollahi, F., Tarazjani, M. D., . . . Bagheri, M. (2022). One Side Ovarian Rejuvenation: A Quasi-Experimental Study of the Effect of the Autologous Platelet Rich Plasma in Poor Ovarian Responders in IVF. *Ethiopian journal of health sciences*, 32(6), σσ. 1133-1140. doi:10.4314/ejhs.v32i6.10
- Kim, H., Shin, J. E., Koo, H. S., Kwon, H., Choi, D. H., & Kim, J. H. (2019). Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study. *Frontiers in endocrinology*. doi:10.3389/fendo.2019.00061
- Li, F., Cui, Y., Zhao, D., Bao, H., & Hao, C. (2024). Outcome study of five cases receiving in-vitro fertilization after treatment of intrauterine platelet-rich plasma for chorionic endometritis. *Panminerva Med*. doi:10.23736/S0031-0808.20.04247-0
- Lin, P. Y., Lee, C. I., Chen, Y. C., Cheng, E. H., Huang, C. C., Chen, C. I., . . . Lee, M. S. (2023). Factors Affecting the Potential Efficacy of Intrauterine Platelet-Rich Plasma Infusion on Thin Endometrium in Women with Recurrent Implantation Failure. *Journal of personalized medicine*, 13(9), σ. 1419. doi:10.3390/jpm13091419
- Liu, K., Hartman, M., & Hartman, A. (2019). Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reproductive biomedicine online*, 39(1), σσ. 49-62. doi:10.1016/j.rbmo.2019.02.013
- Martinez-Martinez, A., Ruiz-Santiago, F., & Garcia-Espinosa, J. (2018). Platelet-rich plasma: myth or reality? *Radiologia*, 60(6), σσ. 465-475. doi:10.1016/j.rx.2018.08.006
- Marx, R. E. (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry*, 10(4), σσ. 225-228. doi:10.1097/00008505-200110000-00002
- McCartney, C. R., & Marshall, J. C. (2016). Clinical Practice. Polycystic Ovary Syndrome. *The New England journal of medicine*, 375(1), σσ. 54-64. doi:10.1056/NEJMc1514916
- McGeown, J. G. (2011). Στο J. G. McGeown, *Φυσιολογία* (σσ. 44-45). Αθήνα: Εκδόσεις Παρισσιανού.

- Merhi, Z., Mouanness, M., Wang, R., & Seckin, S. (2023). Intraovarian Platelet-rich Plasma Administration Induced Spontaneous Ovulation in an Anovulatory Woman With PCOS. *JCEM case reports*, 2(1). doi:10.1210/jcemcr/luad038
- Naghshineh, E., Rouholamin, S., & Derakhshandeh, Z. (2023, Ιανουάριος). Hormone Therapy with or Without Platelet-Rich Plasma (PRP) for Treatment Asherman Syndrome; A Randomized Clinical Trial. *Advanced Biomedical Research*, p. 17. doi:10.4103/abr.abr_411_21
- Najafian, A., Alyasin, A., Aghahosseini, M., Hosseinimousa, S., & Kazemi, S. N. (2023). Beneficial effects of intraovarian injection of platelet-rich plasma in women with poor ovarian response. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 50(4), σσ. 285-291. doi:10.5653/cerm.2023.06086
- Navali, N., Sadeghi, L., Farzadi, L., Ghasemzadeh, A., Hamdi, K., Hakimi, P., & Niknafs, B. (2022). Intraovarian Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma Improves Therapeutic Approaches in The Patients with Poor Ovarian Response: A Before-After Study. *International journal of fertility & sterility*, 16(2), σσ. 90-94. doi:10.22074/IJFS.2021.533576.1154
- Nazari, L., Salehpour, S., Hoseini, S., Zadehmodarres, S., & Ajori, L. (2016). Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *International journal of reproductive biomedicine*, 14(10), σσ. 625-628.
- Nazari, L., Salehpour, S., Hosseini, M. S., & Hashemi Moghanjoughi, P. (2020). The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Human Fertility*, 23(3), σσ. 209-213. doi:10.1080/14647273.2019.1569268
- Nazari, L., Salehpour, S., Hosseini, S., Hashemi, T., Azizi, E., & Borumandnia, N. (2022, Μάρτιος 7). Effect of autologous platelet-rich plasma for treatment of recurrent pregnancy loss: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology Science*, 65(3), pp. 266-272. doi:10.5468/ogs.21261
- Noushin, M. A., Ashraf, M., Thunga, C., Singh, S., Singh, S., Basheer, R., . . . Jayaprakasan, K. (2021). A comparative evaluation of subendometrial and intrauterine platelet-rich plasma treatment for women with recurrent implantation failure. *F&S science*, 2(3), σσ. 295-302. doi:10.1016/j.xfss.2021.03.002
- Pacu, I., Zygiouropoulos, N., Dimitriu, M., Rosu, G., & Ionescu, C. A. (2021). Use of platelet-rich plasma in the treatment of infertility in poor responders in assisted human reproduction procedures. 22(6), σ. 1412. doi:10.3892/etm.2021.10848

- Pandey, D., Bajaj, B., Kapoor, G., & Bharti, R. (2023). Intrauterine instillation of autologous platelet-rich plasma in infertile females with thin endometrium undergoing intrauterine insemination: an open-label randomized controlled trial. *AJOG global*, 3(2). doi:10.1016/j.xagr.2023.100172
- Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., & Stojanovic, P. (2016). Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open medicine*, 11(1), σσ. 242-247. doi:10.1515/med-2016-0048
- Peng, J. L., Zeng, H., Zeng, Z., Huang, J., & Liang, X. (2020). Intrauterine infusion of platelet-rich plasma is a treatment method for patients with intrauterine adhesions after hysteroscopy. *International journal of gynecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynecology and Obstetrics*, 151(3), σσ. 362-365. doi:10.1002/ijgo.13353
- Pietrzak, W. S., & Eppley, B. L. (2005). Platelet rich plasma: biology and new technology. *The Journal of craniofacial surgery*, 16(6), σσ. 1043-1054. doi:10.1097/01.scs.0000186454.07097.bf
- Puente Gonzalo, E., Alonso Pacheco, L., Vega Jimenez, A., Vitale, S. G., Raffone, A., & Lagana, A. S. (2021). Intrauterine infusion of platelet-rich plasma for severe Asherman syndrome: a cutting-edge approach. *Updates in surgery*, 73(6), σσ. 2355-2362. doi:10.1007/s13304-020-00828-0
- Richard, G. L. (1993). Στο G. L. Richard, *Clinical Hematology* (σσ. 511-530). Pennsylvania: Lea & Febiger.
- Russel, S. J., Kwok, Y. S., Nguyen, T. N., & Librach, C. (2022). Autologous platelet-rich plasma improves the endometrial thickness and live birth rate in patients with recurrent implantation failure and thin endometrium. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(6), σσ. 1305-1312. doi:10.1007/s10815-022-02505-0
- Sabouni, R., Tarrab, R., Kalaji, D., & Abbassi, H. (2021). A new approach of using platelet-rich autologous plasma to increase the ovarian reservoir in a Syrian patient with ovarian insufficiency: A case report. *Annals of medicine and surgery*, σ. 73. doi:10.1016/j.amsu.2021.103149
- Salman, M. M., Zaki, A. M., El-Gamal, H. H., Gomaa, M. F., Osman, A. A., & Farid, L. A. (2023). Effect of intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in patients with refractory thin endometrium undergoing in vitro fertilization. *Menopause review*, 22(2), σσ. 77-82. doi:10.5114/pm.2023.128814
- Salman, M., Zaki, A., El-Gamal, H., Gomaa, M., Osman, A., & Farid, L. (2023, Φεβρουάριος). Effect of intrauterine infusion of autologous platelet-rich

- plasma in patients with refractory thin endometrium undergoing in vitro fertilization. *Menopause Review*, pp. 77-82. doi:10.5114/pm.2023.128814
- Seyyed Anvari, S., Dehgan, G. H., & Razi, M. (2019). Preliminary Findings of Platelet-Rich Plasma-Induced Ameliorative Effect on Polycystic Ovarian Syndrome. *Cell Journal*, 21(3), σσ. 243-252. doi:10.22074/cellj.2019.5952
- Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Grigoriadis, S., Pantou, A., Tsioulou, P., Maziotis, E., . . . Pantos, K. (2020). Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency Perimenopausal, Menopausal and Poor Responder Women. *Journal of clinical medicine*, 9(6), σ. 1809. doi:10.3390/jcm9061809
- Shrivastava, J., More, A., Shrivastava, V., Choudhary, N., & Shrivastava, D. (2024, Φεβρουάριος 2). Enhancement of Ovarian Reserve and Oocyte Quality After Platelet-Rich Plasma Instillation in a Woman With Diminished Anti-Müllerian Hormone. *Cureus*, 2(16). doi:10.7759/cureus.53474
- Smikle, C., Yarrarapu, S., & Khetapral, S. (χ.χ.). *Asherman Syndrome*. StatPearls. Ανάκτηση 2024, από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448088/>
- Sopiarz, N., & Sparzak, P. (2023). Primary Ovarian Insufficiency. Στο N. Sopiarz, & P. Sparzak, *StatPearls*. Ανάκτηση από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589674/>
- Stojkovska, S., Dimitrov, G., Stamenkovska, N., Hadzi-Lega, M., & Petanovski, Z. (2019). Live Birth Rates in Poor Responders' Group after Previous Treatment with Autologous Platelet-Rich Plasma and Low Dose Ovarian Stimulation Compared with Poor Responders Used Only LOW Dose Ovarian Stimulation Before in Vitro Fertilization. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(19), σσ. 3184-3188. doi:10.3889/oamjms.2019.825
- Stuart, I. F. (2013). Η καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα. Στο I. F. Stuart, *Φυσιολογία του Ανθρώπου* (σσ. 390-397). Αθήνα: Εκδόσεις Παρισσιανού.
- Taylor, M., Jenkins, S., & Pillarisety, L. (χ.χ.). *Endometritis*. StatPearls. Ανάκτηση 2024, από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553124/>
- Tehranejad, E. S., Kashani, N. G., Hosseini, A., & Tarafdari, A. (2021). Autologous platelet-rich plasma infusion does not improve pregnancy outcomes in frozen embryo transfer cycles in women with history of repeated implantation failure without thin endometrium. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Res.*, σσ. 147-151. doi:10.1111/jog.14445
- The ESHRE Guideline Group on RPL. (2018). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open*, 2018(2). doi:10.1093/hropen/hoy004

- Torky, A., Amer, M., Ahmed, M. E., & Kamal, R. M. (2018). The Value of Using Platelet Rich Plasma after Hysteroscopic Analysis of Severe Intrauterine Adhesions (A Randomized Controlled Trial). *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, σσ. 2869-2874.
- World Health Organization. (2023, Απρίλιος 3). *World Health Organization*. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- Xu, Y., Hao, C., Fang, J., Liu, X., Xue, P., & Miao, R. (2022). Intrauterine Perfusion of Autologous Platelet-Rich Plasma Before Frozen-Thawed Embryo Transfer Improves the Clinical Pregnancy Rate of Women With Recurrent Implantation Failure. *Frontiers in medicine*. doi:10.3389/fmed.2022.850002
- Younis, J. S., Ben-Ami, M., & Ben-Shlomo, I. (2015). The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *Journal of Ovarian Res*, 8(76). doi:10.1186/s13048-015-0204-9
- Yuan, B., Luo, S., Mao, J., Luo, B., & Wang, J. (2022). Effects of intrauterine infusion of platelet-rich plasma on hormone levels and endometrial receptivity in patients with repeated embryo implantation failure. *American journal of translational research*, 14(8), σσ. 5651-5659.
- Zadehmodarres, S., Salehpour, S., Saharkhiz, N., & Nazari, L. (2017). Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA assisted reproduction*, 21(1), σσ. 54-56. doi:10.5935/1518-0557.20170013
- Zaha, I. A., Huniadi, A., Bodog, F., Seles, L., Toma, M. C., Maghiar, L., . . . Stefan, L. (2023). Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) in Infertility-Infusion versus Injectable PRP. *Journal of personalized medicine*, 13(12), σ. 1676. doi:10.3390/jpm13121676
- Zamaniyan, M., Peyvandi, S., Heidaryan Gorji, H., Moradi, S., Jamal, J., Yahya Poor Aghmashhadi, F., & Hossein Mohammadi, M. (2021). Effect of platelet-rich plasma on pregnancy outcomes in infertile women with recurrent implantation failure: a randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 37(2), σσ. 141-145. doi:10.1080/09513590.2020.1756247
- Απτούλα Όγλου, Μ., & Μπουναρτζή, Α. (2022). Υπογονιμότητα και μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Αιγάλεω: Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας.
- Βενετίκου, Μ. (2016). *Φυσιολογία του Ανθρώπου*. Αθήνα: Εκδόσεις Ζεβελεκάκης.

Γουρουντή, Κ. (2018). *Συμβουλευτική στην υπογονιμότητα*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρας.

Ζευγαδάκη, Ε., Κοτέσης, Μ., & Ρούσα, Α. (2007). *Υπογονιμότητα: Σχετίζεται η υπογονιμότητα και οι προσπάθειες αναζήτησης υποβοηθούμενης τεκνοποίησης με τη σεξουαλική ζωή των ζευγαριών*. Ηράκλειο: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Κοινωνικής Εργασίας. Ανάκτηση 2024

Λουκόπουλος, Δ., & Πολίτου, Μ. (2015). *Μαθήματα Αιματολογίας*. Αθήνα: Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα.

Μάλλη, Ε. (2021). *Αιμοπετάλια που έχουν ψυχθεί και προορίζονται για μετάγγιση. Μεταπτυχιακή Εργασία*. Αιγάλεω: Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.

Πάγκαλης, Γ. (2008). *Αιματολογία στην κλινική πράξη*. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης.

Σαββίδης, Μ. (2022). *Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια και Αναγεννητική Ιατρική. Μεταπτυχιακή Εργασία*. Αιγάλεω.