

پلاکت درمانی و جوانسازی تخدمان در افراد مبتلا به نارسایی زودرس تخدمانی

مرضیه لطفی^۱، لیلا عضد^۲، مليحه لطفی^۳، فاطمه توحیدی^۴، سیدحسین شاهچراغی^{*۵}

مقاله مروری

مقدمه: نارسایی زودرس تخدمان یا (POF) بیماری است که قبل از ۴۰ سالگی و به دلیل اختلال در عملکرد تخدمان‌ها رخ می‌دهد. در این افراد تولید و ترشح هورمون استروژن به درستی انجام نمی‌شود. چنین وضعیتی باعث نامنظم شدن یا قطع پریود واختلال در فرایند تخمک‌گذاری و بروز علائم یائسگی می‌شود. نارسایی زودرس تخدمان باردار شدن افراد را با مشکل مواجه می‌کند، لذا تحقیقات بیشتر در این زمینه ضروری است.

نتیجه‌گیری: یکی از راههای پیشنهادی برای ترمیم و بازسازی بافت تخدمان نارسا استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) است. اثرات مثبت PRP وابسته به غلظت بالای فاکتورهای رشد موجود در گرانول‌های الفای پلاکتها می‌باشد. نتایج این مقاله مروری نشان دهنده این است که استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت در بازگرداندن عملکرد تخدمان می‌تواند به عنوان یک روش درمانی در این بیماران مدنظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: نارسایی زودرس تخدمان، پلاسمای غنی از پلاکت، جوانسازی تخدمان

ارجاع: لطفی مرضیه، عضد لیلا، لطفی مليحه، توحیدی فاطمه، شاهچراغی سید حسین. پلاکت درمانی و جوانسازی تخدمان در افراد مبتلا به نارسایی زودرس تخدمانی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۷): ۶۸۰۵-۱۴.

۱- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

۲- بیولوژی سلوی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

۳- گروه ژنتیک پزشکی و پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۴- مرکز تحقیقات بیولوژی سلوی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

۵- مرکز تحقیقات اینمولوژی تولیدمثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

*(نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۲۵۳۱۳۸۹، پست الکترونیکی: shahcheraghah@gmail.com، صندوق پستی: ۸۹۱۶۹۷۸۴۷۷

مقدمه

یائسگی زودرس تخدمانی: تخدمانها دارای سه نوع سلول هستند: سلول تخمک، سلول‌های تکا و سلول‌های گرانولوزا. سلول‌های تکا و گرانولوزا دارای گیرنده هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینه کننده (LH) هستند که برای رشد و تکامل فولیکول‌ها ضروری است. سلول‌های گرانولوزا تعیین‌کننده سرنوشت ااووسیت‌ها هستند زیرا رشد فولیکول‌ها به تکثیر سلول‌های گرانولوزا وابسته است. (۱) فولیکولژن فرایند سازمان یافته و تنظیم‌شده‌ای است که طی آن فولیکول‌های primary به فولیکول‌های preantral تبدیل می‌شوند. سپس این فولیکول‌ها، به فولیکول‌های antral ایجاد می‌شوند. بعد از این مرحله تخمک‌گذاری رخ می‌دهد (۲). این فرایند نرمال در افراد مبتلا به Premature ovarian failure یا پلاکت درمانی یا POF (POF) چهار تغییر شده است. برآورد دقیق شیوع POF نامشخص است. تخمین زده می‌شود که POF خودبه‌خودی ۱٪ از زنان زیر ۴۰ سال را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۳،۴). این در حالی است که ۱ از ۱۰۰۰ زن بین سنین ۱۵ تا ۲۹ سالگی و ۱ از ۱۰۰ نفر بین سنین ۳۰ تا ۳۹ سالگی رخ می‌دهد. افزایش بروز POF با منشا ژنتیکی در حال افزایش است، اگر چه اطلاعات زیادی در این زمینه وجود ندارد (۵). کسانی که تحت تاثیرات طولانی‌مدت درمان سرطان مانند شیمی‌درمانی و پرتو درمانی قرار گرفتند، منجر به افزایش بروز POF شده است. بررسی وضعیت نجات‌یافتگان سرطان در دوران کودکی نشان داده است که ۶/۳٪ بیمارانی که تحت درمان قرار گرفته‌اند، بروز نارسایی تخدمان در آن‌ها اثبات شده است (۶).

روش بررسی

در این مطالعه با استفاده از کلمات کلیدی معتبر (شامل "تخدمان نارسا"، "پلاکت درمانی"، "یائسگی زودرس"، "جوان‌سازی تخدمان" در دیتابیس الکترونیک شامل Scopus, Web of Science, PubMed/MEDLINE جستجو مطالعاتی در این زمینه پرداخته شد.

علایم POF و تشخیص آن: علائم نارسایی زودرس تخدمان از بیمار به بیمار به طور قابل توجهی می‌تواند متفاوت باشد و این اختلال ممکن است به صورت ناگهانی، خودبه‌خودی و یا به تدریج و در طی چندین سال ایجاد شود. نارسایی تخدمان با عدم ایجاد بلوغ و آمنوره اولیه معرفی می‌شود (۷،۸). آمنوره ثانویه همراه با کاهش زودرس ذخیره فولیکولی یا توقف فولیکولژنیز می‌باشد. علائم دیگر نارسایی تخدمان مانند علائمی که در یائسگی به طور طبیعی اتفاق می‌افتد، می‌باشد؛ مانند تپش قلب، عدم تحمل گرما، گرگرفتگی، عرق شبانه، زودرنجی، اضطراب، افسردگی، اختلالات خواب، کاهش میل جنسی، زبری مو، خشکی واژن و خستگی (۹). زنان دارای نارسایی زودرس تخدمان ممکن است به روش‌های متفاوتی شناخته شوند. به طور معمول اندازه‌گیری سطح هورمون FSH، LH و استرادیول در تشخیص این بیماری نقش مهمی دارد همچنین سونوگرافی تخدمان‌ها و بررسی تعداد فولیکول‌های آنترال از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. ابزار تشخیصی دیگر محاسبه سطح هورمون آنتی‌مولرین هورمون (AMH) می‌باشد. هورمون AMH توسط فولیکول‌های آنترال در حال رشد ساخته می‌شوند و در حال حاضر یکی از قابل اطمینان‌ترین روش‌های اندازه‌گیری کاهش ذخیره تخدمان بوده و نقشی مهم در پیش‌بینی یائسگی بازی می‌کند (۱۰). اگر چه اطلاعات بیشتری برای تایید نتایج آن لازم است.

دلایل ایجاد نارسایی زودرس تخدمانی

نقص‌های کروموزومی: ناهنجاری‌های کروموزومی در حدود ۵۰٪ از بیماران مبتلا به POF که دارای آمنوره اولیه هستند را شامل می‌شود (۱۱)، اما آمنوره ثانویه در آن‌ها بسیار کمتر دیده شده است. ناهنجاری‌های کروموزوم X علت اصلی برخی از موارد POF هستند که در بیشتر موارد در بیماران با سابقه خانوادگی POF دیده می‌شود. شایع‌ترین این اختلالات، عبارتند از سندروم ترنر که ۱/۲۵۰۰ نوزادان دختر در سراسر جهان را به خود اختصاص می‌دهد. تصور می‌شود که ۷۵٪ یا بیشتر از حاملگی‌های تحت تأثیر سندروم ترنر منجر به سقط خود به خودی می‌شوند (۶). سندروم ترنر از لحاظ بالینی با

POF یافت شده است. با این حال، اهمیت بالینی این موضوع به دلیل شایع بودن این آنتیبادی‌ها در حدود (۳۱٪) در زنانی که دچار POF نشده‌اند نامشخص است (۱۴).

عفونت‌ها: POF هم‌چنین با عفونت‌هایی مانند اوریون، سل، مالاریا، واریسلا، شیگلا، سایتومگالوویروس و هرپس سیمپلکس همراه است (۱۵). مشخص شده است که نارسایی تخدمان در ۸-۸٪ از زنان مبتلا به mumps oophoritis رخ داده است، اگر چه معمولاً گذرا است (۱۵).

عوامل تخریب‌کننده تخدمانی مانند شیمی‌درمانی و رادیوتراپی: تخدمان به علت تعداد محدودی از سلول‌های بنیادی تجدیدپذیر، به تأثیرات نامطلوب شیمی‌درمانی و اشعه بسیار حساس است (۱۶، ۱۷). طول عمر باروری زن توسط ذخیره فولیکولی تعیین می‌شود و این عوامل باعث کاهش تعداد فولیکول‌های تخدمانی می‌شوند. عامل‌های آلکیله کننده و پرتودرمانی لگن بیشترین خطر را برای عملکرد تخدمان دارند (۱۸، ۱۹). علاوه بر این، اثرات تابش رحمی ممکن است منجر به ناباروری شود و خطر از دست دادن حاملگی را افزایش دهد (۲۰). در تخدمان طبیعی، فرایند بلوغ فولیکولی یا فولیکوژنیز یک فرایند پیچیده و فوق العاده تنظیم شده است. طی این فرایند فولیکول‌های پرموردیال کوچک به فولیکول‌های بزرگ حاوی تخمک تبدیل می‌شوند به صورتی که اطراف این تخمک را لایه‌هایی از سلول‌های سوماتیک، گرانولوزا و تکا احاطه کرده‌اند و وجود این سلول‌ها برای رشد و تکامل فولیکول‌ها ضروری است. ممکن است عوامل موثر بر میزان آپوپتوز سلول‌های گرانولوزا در ایجاد POF نیز نقش داشته باشند (۲۱).

درمان‌های رایج: درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد برای کاهش علایم این بیماری پزشک ممکن است درمان جایگزینی هورمون (HRT) را توصیه کند. اگر فرد مبتلا به POF تمایل داشته باشد که باردار شود، استفاده از تخمک اهایی به این افراد پیشنهاد می‌شود که پذیرش آن برای زوجین سخت است. در سال‌های اخیر مطالعات زیادی برای برگرداندن عملکرد تخدمان در حال انجام است. در سال ۱۹۵۰ این نظریه مطرح شد که با توجه به بیولوژی تخدمان ذخیره

اختلالات قلب و عروق بهویژه کوارکتسیون آئورت و ناهنجاری‌های دریچه آئورت، گردن، ران و نیز POF مشخص می‌شود. حذف و انتقال درون کروموزوم X نیز منجر به POF می‌شود و معمولاً در ناحیه ۱۳-26Xq می‌دهند، که گمان می‌رود نقش مهمی در توسعه و عملکرد تخدمان داشته باشد. X monosomy سندروم ترنر همراه با تخریب سریع فولیکول‌ها در طی تولد همراه می‌شود که نتیجه آن POF است.

علل ژنتیکی: حدود ۱۰-۱۵٪ زنانی که دارای مدل primary هستند، بستگان درجه اولشان تحت تاثیر این بیماری قرار گرفته‌اند. حدود ۲۶-۱۳٪ موارد نارسایی تخدمان با جهش ژن FMR1 حادث شده و افزایش در تعداد واحدهای تکراری CGG باعث ایجاد یائسگی در سنین پایین‌تر می‌شود (۱۲). ژن FMR1 مسئول سندروم Fragile X است که شایع‌ترین علت عقب‌ماندگی ذهنی فامیلی است. زنان با سابقه premutation FMR1 POF دارای میزان بالای permutation FMR1 مربوط به افرادی که دارای POF پراکنده هستند. لذا آزمایش بیماران و یا بستگان درجه اول که احتمال متولد شدن فرزندان با سندروم Fragile X می‌رود، بسیار حائز اهمیت است. از جهش‌های مهم ژنتیکی دیگر شامل آن دسته از کدهایی می‌شود که آنزیم‌های لازم برای تولید مثل را کد می‌کنند، مانند نقص در ۱۷آلفا - هیدروکسیلаз، FSH و LH و مثال‌های دیگری مانند بافت لنفاوی وابسته به روده (GALT) و فاکتور ۲B آغازین ترجمه یوکاریوٹی (EIF2B) و پروتئین forkhead box protein L2 (FOXL2) است (۱۳).

بیماری‌های خود ایمنی: نارسایی زودرس تخدمان اغلب در ارتباط با اختلالات خودایمنی هم یافت می‌شود که شایع‌ترین آن کم‌کاری تیروئید (۲۵٪)، بیماری آدیسون (۳٪) و دیابت بی‌مزه (۲۵٪)، هم‌چنین در ارتباط با سندروم‌های خودایمنی APS Autoimmune syndrome (پلی‌اندوكرین)، Polyendocrine، لوپوس اریتماتو سیستمیک، آنما، آرتрит روماتوئید و ویتیلیگو در میان دیگران یافت شده است. آنتی‌بادی‌های علیه تخدمان در حدود ۵٪ از بیماران مبتلا به

آنجایی که پلاکتها سبب فراخوانی بیش از هشتاد پروتئین از جمله سیتوکین‌ها، هورمون‌ها و سلول‌های بنیادی ماکروفازها و نوتروفیل‌ها می‌باشند، استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت مورد توجه دانشمندان قرار گرفت.

پلاسمای غنی از پلاکت: پلاکتها جز سلولی خون بوده که عمر متوسط آن‌ها داخل بدن حدود ۱۰ روز است و از نظر شمارشی ۶ درصد خون و از نظر حجمی $4/4$ درصد خون را تشکیل داده است. از نظر عملکردی دو نقش حیاتی را در بدن ایفا می‌کنند. اول کمک به فاکتورهای انعقادی در هنگام خونریزی برای ایجاد لخته و دوم آزادسازی فاکتورهای رشد (۳۲). عملکرد دوم پلاکتها محدود به زمان خونریزی نبوده و در تمام طول مدت زندگی پلاکتها از طریق اندوسیتوز در عروق انتهایی جذب بافت‌های بدن شده و فاکتورهای رشد را در اختیار این بافت‌ها قرار می‌دهند و به این صورت به حفظ و بازسازی بافت کمک می‌کنند (۳۳). در واقع در پاسخ به آسیب گسترده بافتی پلاکتها جز اولین سلول‌هایی هستند که به محل آسیب می‌آیند و سبب فراخوانی تعدادی زیادی از حدواسطهایی می‌شوند که در بازسازی بافت اهمیت دارند Platelet-Rich Plasma (۳۴). پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)، مشتق شده از خون محیطی، از تعداد زیادی پلاکت (حدود ۱۰۰۰۰۰۰ پلاکت در میکرولیتر در ۵ میلی‌لیتر پلاسمای) تشکیل شده است (۵,۶). در مطالعات مختلف پلاسمای غنی شده مورد بررسی قرار گرفته شده و مشاهده شد که در رشد و PRP تکثیر انواع سلول‌ها نقش دارد (۳۵,۳۶). اثرات مثبت وابسته به غلظت بالای فاکتورهای رشد موجود در گرانولهای الای پلاکتها می‌باشد که شامل فاکتور رشد مشتق از پلاکت TGF- β و platelet-derived growth factor (PDGF) و vascular endothelial growth factor (VEGF) و فاکتور رشد فیبروبلاستی fibroblast insulin growth factor (IGF) و فاکتور رشد شبه انسولین like growth factor (FGF) می‌باشد (۳۷). در واقع پلاکت غنی شده همراه با فاکتورهای رشد و کموکاین‌ها، تحریک کننده سلول‌های بنیادی است و سبب مهاجرت سلول‌های بنیادی به

اووسیتی شامل یه مقدار مشخص و ثابت است که قبل و زمان تولد در بدن ساخته شده است (۲۲). با توجه به این نظریه تصور براین بود که با اتمام ذخیره تخدمانی امکان باروری وجود نداشت اما در سال‌های بعد مطالعات نشان داد که ذخیره ثابت تخدمانی وجود ندارد و امکان تولید اووسیت وجود دارد به‌طوری که در سال ۲۰۰۵ Joshua Johnson و همکاران نشان دادند که تولید اووسیت در تخدمان به‌وسیله سلول‌های زاینده در مغز استخوان و خون محیطی امکان‌پذیر است (۲۳) در سال ۲۰۰۵ Johnathan Tilley و همکارانش نشان دادند که در تخدمان افراد بزرگسال سلول‌های بنیادی زایشی وجود دارند که براساس سرعت تخریب فولیکول امکان بازسازی مجدد فولیکول را در تخدمان فراهم می‌کنند (۲۴). در سال ۲۰۰۷ در مطالعه‌ای که توسط Dr. Johnathan Tilley بر روی موش انجام شد نشان داد که موش‌ها بعد از شیمی‌درمانی نیز می‌توانند تخمک تولید کنند منتها با سرعت کمتر و آن‌ها نشان دادند که امکان بارداری چنین موش‌هایی هم وجود دارد آن‌ها نتیجه گرفتند که کاهش سطح هورمون‌ها عامل توقف رشد در تخدمان می‌باشد (۲۵). در سال ۲۰۰۰ Gutierrez و همکاران نشان دادند که اضافه شدن فاکتورهای رشد به محیط کشت امکان رشد فولیکول‌های آنترال را در شرایط آزمایشگاهی فراهم می‌کند (۲۶). در سال ۲۰۰۳ Danforth و همکاران نشان دادند که فاکتور رشد اندوتیال رگی رشد فولیکول‌های آنترال را در تخدمان رت تحریک می‌کند (۲۷). در سال ۲۰۰۵ Zhou و همکارانش نشان دادند که فاکتور رشد مشتق از پلاکت تبدیل فولیکول‌های پریموردیال به اولیه را تحریک می‌کند (۲۹). در سال ۲۰۰۷ Matos و همکاران نشان دادند که فاکتور رشد فیبروبلاست در رشد فولیکول‌های پره‌آنترال بز نقش مهمی دارد (۳۰). Hosseini و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند که پلاسمای غنی از پلاکت سبب تبدیل فولیکوهای پریموردال و اولیه به فولیکول پره‌آنترال می‌شود (۳۱). از

توانایی تمایز به اووسیت‌ها تحت شرایط مشخص را دارد (۵۲). اولین بار در سال ۲۰۱۵ Kostantinos Sfakianoudis مرکز Genesis در یونان ادعا کرد که راهی برای جوانسازی تخدمان‌های مسن با استفاده از تزریق پلاسمای غنی از پلاکت به درون تخدمان‌ها وجود دارد. مطالعه او بر روی ۲۷ زن در یائسگی زودرس انجام شد او ادعا کرد این روش برای ۹ زن در استانه یائسگی که IVF ناموفق داشته‌اند کمک کننده بوده است. ۱۱ تا از ۲۷ تا زن دوره قاعدگی‌شان برگشت و ۲ مورد تخدمک سالم تولید کردند و یکی از آنها نیز حامله شد (۵۳،۵۴).

E. Scott Sills و همکاران اولین گزارش منتشر شده در زمینه تشکیل بلاستوسیت بعد از استفاده از PRP در جوانسازی تخدمان در سال ۲۰۱۸ منتشر کردند (۵۵). در سال‌های اخیر استفاده از پلاکت در جوانسازی تخدمان در مراکز مختلف نیازمند تزریق طرح‌های تحقیقاتی در حال انجام است تا با افزایش کارایی این روش بتوان امید را به این بیماران برگرداند.

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه میزان یائسگی زودرس در جامعه در حال افزایش است، متاسفانه تاکنون راه حلی جز استفاده از تخدمک اهدایی برای این افراد پیشنهاد نشده است. با توجه به اینکه پذیرش چنین راهکاری برای زوج‌های جوان بسیار مشکل است یافتن راهی که بتوان عملکرد تخدمان را برگرداند یا به اصطلاح تخدمان را جوانسازی کرد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. امروزه با توجه به اثرات درمانی قابل توجه پلاکت‌درمانی در درمان این افراد این روش می‌تواند به عنوان یک روش درمانی با حداقل اثرات جانبی مورد توجه قرار گیرد.

حامي مالي: ندارد

تعارض در منافع: وجود ندارد.

بافت می‌شود و به‌طور چشمگیری در بازسازی بافت نقش مهمی دارد تحقیقات اخیر وجود سلول‌های بنیادی در بافت تخدمان را نشان می‌دهد (۳۸،۳۹). به علاوه PRP نقش مهمی در تنظیم مهاجرت، بازسازی ماتریکس خارج سلولی و تکثیر سلول و اپوپتوز و انژیوژن دارد (۴۰). با توجه به نقش PRP در ترمیم بافت برخی از محققان پیشنهاد می‌کنند پلاکت‌ها ممکن است در عملکرد کلی ارگان نیز کمک کننده می‌باشند (۴۱). شواهد نشان می‌دهد که فاکتورهای موجود در پلاسمای غنی از پلاکت اثرات مثبت روی بقا و رشد فولیکول‌های تخدمانی دارد (۴۲). اولین استفاده کلینیکی PRP در سال ۱۹۸۹ Ferrari و همکارانش انجام گرفت (۴۳). مطالعات PRP مختلفی در زمینه‌های پزشکی مختلفی اثرات سودمند PRP روی بازسازی بافت، آنژیوژن، کنترل التهاب و افزایش انبولیسم و نیز مهاجرت سلولی و تمایز و تکثیر را نشان می‌دهند (۴۶-۴۸). Qureshi AH در سال ۲۰۰۹ نشان داد درمان با PRP استرس اکسیداتیو را کاهش و فاکتور رشد اندوتیال رگی را افزایش می‌دهد. Callejo J. (۴۷) و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که اتوگراف‌های بافت تخدمان فریز شده در مجاورت PRP می‌تواند سبب بهبود رگ‌زایی و افزایش کیفیت کاشت در پیوند تخدمان اتلوج می‌گردد (۴۸). Chang Y و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که تزریق داخل رحمی PRP سبب افزایش رشد اندومتریال در افرادی با ضخامت کم ۲۰۱۷ HY Jang و همکاران در سال نشان دادند که PRP توانایی بازسازی اندومتریوم آسیب دیده در رت‌های بنیادی دارد (۵۰). اخیراً شناسایی و جداسازی سلول‌های بنیادی تخدمانی، سلول‌های بنیادی زاینده (۵۱) و تعدادی از سلول‌های بنیادی شیه جنینی کوچک در سطح اپیتلیوم تخدمان انسان ممکن شده است که این سلول‌ها

References:

- 1-** Yang L, Lv Q, Liu J, Qi S, Fu D. *Mir-431 Regulates Granulosa Cell Function Through the IRS2/PI3K/AKT Signaling Pathway*. *J Reprod Dev* 2020; 66(3): 231–9.
- 2-** Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. *Genes Involved in Human Premature Ovarian Failure*. *J Mol Endocrinol* 2010; 45(5): 257-79.
- 3-** Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. *Incidence of Premature Ovarian Failure*. *Obstet Gynecol* 1986; 67(4): 604-6.
- 4-** Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. *Premature Menopause in a Multi-Ethnic Population Study of the Menopause Transition*. *Hum Reprod* 2003; 18(1): 199-206.
- 5-** Panay N, Fenton A. *Premature Ovarian Failure: A Growing Concern*. *Taylor & Francis* 2008; 11(1): 1-3.
- 6-** Chang SH, Kim CS, Lee KS, Kim H, Yim SV, Lim YJ, et al. *Premenopausal Factors Influencing Premature Ovarian Failure and Early Menopause*. *Maturitas* 2007; 58(1): 19-30.
- 7-** Bhuyan AK, Sarma D, Saikia UK. *Contemporary Issues in Primary Amenorrhea: an Experience from a Tertiary Care Center*. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 2): S387-2.
- 8-** Hickey M, Balen A. *Menstrual Disorders in Adolescence: Investigation and Management*. *Hum Reprod Update* 2003; 9(5): 493-504.
- 9-** Beck-Peccoz P, Persani L. *Premature Ovarian Failure*. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 9.
- 10-** Van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, et al. *Decreased Androgen Concentrations and Diminished General and Sexual Well-Being in Women with Premature Ovarian Failure*. *Menopause* 2008; 15(1): 23-31.
- 11-** Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. *Idiopathic Premature Ovarian Failure: Clinical and Endocrine Characteristics*. *Fertil Steril* 1982; 37(1): 35-41.
- 12-** Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, Mumm S, Peresepe A, Pellegrini M, et al. *Genes and Translocations Involved in Pof*. *Am J Med Genet* 2002; 111(3): 328-33.
- 13-** Maclaran K, Panay N. *Premature Ovarian Failure*. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37(1): 35-42.
- 14-** Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong ZB, Nelson LM. *Ovarian Antibodies as Detected by Indirect Immunofluorescence are Unreliable in the Diagnosis of Autoimmune Premature Ovarian Failure: a Controlled Evaluation*. *BMC Womens Health* 2003; 3(1): 2.
- 15-** Van Kasteren YM, Schoemaker J. *Premature Ovarian Failure: a Systematic Review on Therapeutic Interventions to Restore Ovarian Function and Achieve Pregnancy*. *Hum Reprod Update* 1999; 5(5): 483-92.
- 16-** Forabosco A, Sforza C, De Pol A, Vizzotto L, Marzona L, Ferrario VF. *Morphometric Study of the Human Neonatal Ovary*. *Anat Rec* 1991; 231(2): 201-8.
- 17-** Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. *Germline Stem Cells and Follicular Renewal in the Postnatal Mammalian Ovary*. *Nature* 2004; 428(6979): 145-50.

- 18-Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y. et al. *Acute Ovarian Failure in the Childhood Cancer Survivor Study.* J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(5): 1723-8.
- 19-Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. *Predicting Age of Ovarian Failure after Radiation to a Field That Includes the Ovaries.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62(3): 738-44.
- 20-Critchley HO, Wallace WH. *Impact of Cancer Treatment on Uterine Function.* J Natl Cancer Inst Monogr 2005; 2005(34): 64-8.
- 21-Panay N, Kalu E. *Management of Premature Ovarian Failure.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23(1): 129-40.
- 22-Zuckerman S. *The Number of Oocytes in the Mature Ovary.* Rec Prog Horm Res 1951.
- 23-Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, Lee HJ, Adams GB, Niikura Y. et al. *Oocyte Generation in Adult Mammalian Ovaries by Putative Germ Cells in Bone Marrow and Peripheral Blood.* Cell 2005; 122(2): 303-15.
- 24-Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. *Germline Stem Cells and Follicular Renewal in the Postnatal Mammalian Ovary.* Nature 2004; 428(6979): 145-50.
- 25-Oktay K, Oktem O. *Regeneration of Oocytes after Chemotherapy: Connecting the Evidence from Mouse to Human.* J Clin Oncol 2007; 25(22): 3185-7.
- 26-Gutierrez CG, Ralph JH, Telfer EE, Wilmut I, Webb R. *Growth and Antrum Formation of Bovine Preantral Follicles in Long-Term Culture in Vitro.* Biol Reprod 2000; 62(5): 1322-8.
- 27-Danforth DR, Arbogast LK, Ghosh S, Dickerman A, Rofagha R, Friedman CI. *Vascular Endothelial Growth Factor Stimulates Preantral Follicle*
- Growth in the Rat Ovary.* Biol Reprod 2003; 68(5): 1736-41.
- 28-Zhou H, Zhang Y. *Effect of Growth Factors on in Vitro Development of Caprine Preantral Follicle Oocytes.* Anim Reprod Sci 2005; 90(3-4): 265-72.
- 29-Nilsson EE, Detzel C, Skinner MK. *Platelet-Derived Growth Factor Modulates the Primordial to Primary Follicle Transition.* Reproduction 2006; 131(6): 1007-15.
- 30-Matos MH, van den Hurk R, Lima-Verde IB, Luque MC, Santos KD, Martins FS. et al. *Effects of Fibroblast Growth Factor-2 on the in Vitro Culture of Caprine Preantral Follicles.* Cells Tissues Organs 2007; 186(2): 112-20.
- 31-Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, Shams-Esfandabadi N, Borjian Boroujeni S, Sarvari A. et al. *Platelet-Rich Plasma Promotes the Development of Isolated Human Primordial and Primary Follicles to the Preantral Stage.* Reprod Biomed Online 2017; 35(4): 343-50.
- 32-Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, Roback JD. *Blood Banking and Transfusion Medicine.* 2nd ed. Basic Principles and Practice: Elsevier Health Sciences; 2006.
- 33-Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. *A Novel Approach to Periodontal Tissue Regeneration with Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma Using Tissue Engineering Technology: a Clinical Case Report.* Int J Periodontics Restorative Dent 2006; 26(4): 363-9.
- 34-Stellos K, Kopf S, Paul A, Marquardt JU, Gawaz M, Huard J. et al. *Platelets in Regeneration.* Semin Thromb Hemost 2010; 36(2): 175-84.

- 35-Hemed H, Giebel B, Wagner W. Evaluation of Human Platelet Lysate versus Fetal Bovine Serum for Culture of Mesenchymal Stromal Cells.** Cytotherapy 2014; 16(2): 170-80.
- 36-Rauch C, Feifel E, Amann E-M, Peter Spötl H, Schennach H, Pfaller W, et al. Alternatives to the Use of Fetal Bovine Serum: Human Platelet Lysates as a Serum Substitute in Cell Culture Media.** ALTEX 2011; 28(4): 305-16.
- 37-Wang H-L, Avila G. Platelet Rich Plasma: Myth or Reality?** Eur J Dent 2007; 1(4): 192-4.
- 38-Tilly JL, Sinclair DA. Germline Energetics, Aging, and Female Infertility.** Cell Metab 2013; 17(6): 838-50.
- 39-Ng A, Barker N. Ovary and Fimbrial Stem Cells: Biology, Niche and Cancer Origins.** Nat Rev Mol Cell Biol 2015; 16(10): 625-38.
- 40-Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound Repair and Regeneration.** Nature 2008; 453(7193): 314-21.
- 41-Lacci KM, Dardik A. Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing.** Yale J Biol Med 2010; 83(1): 1-9.
- 42-da Silva RF, Brito IR, de Lima LF, Nascimento de Aguiar FL, Rodrigues GQ, Castro do Nascimento IL, et al. Platelet-Derived Growth Factor-Bb (Pdgf-Bb) Improves Follicular Survival, Oocyte and Follicular Diameters, in a Dose-Dependent Manner, after the in Vitro Culture of Goat Preantral Follicles Enclosed in Ovarian Tissue Fragments.** Anim Reprod 2017; 14(4): 1095-102.
- 43-Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquez F, Venere G, Spagnolo S, et al. A New Technique for Hemodilution.** Preparation of Autologous Platelet-Rich Plasma and Intraoperative Blood Salvage in Cardiac Surgery. Int J Artif Organs 1987; 10(1): 47-50.
- 44-Kelly K, Cochran BH, Stiles CD, Leder P. Cell-Specific Regulation of the C-Myc Gene by Lymphocyte Mitogens and Platelet-Derived Growth Factor.** Cell 1983; 35(3 Pt 2):603-10.
- 45-Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillalaert FB, Monstrey S. The Use of Platelet-Rich Plasma in Plastic Surgery: a Systematic Review.** J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013; 66(3): 301-11.
- 46-Borrione P, Gianfrancesco AD, Pereira MT, Pigozzi F. Platelet-Rich Plasma in Muscle Healing.** Am J Phys Med Rehabil 2010; 89(10): 854-61.
- 47-Qureshi AH, Chaoji V, Maiguel D, Faridi MH, Barth CJ, Salem SM, et al. Proteomic and Phosphoproteomic Profile of Human Platelets in Basal Resting State: Insights Into Integrin Signaling.** PLoS One 2009; 4(10): e7627.
- 48-Callejo J, Salvador C, González-Nuñez S, Almeida L, Rodriguez L, Marqués L, et al. Live Birth in a Woman without Ovaries after Autograft of Frozen-Thawed Ovarian Tissue Combined with Growth Factors.** J Ovarian Res 2013; 6(1): 33.
- 49-Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous Platelet-Rich Plasma Promotes Endometrial Growth and Improves Pregnancy Outcome during in Vitro Fertilization.** Int J Clin Exp Med 2015; 8(1): 1286-90.
- 50-Jang H-Y, Myoung SM, Choe JM, Kim T, Cheon Y-P, Kim YM, et al. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged**

Endometrium in Female Rats. Yonsei Med J 2017; 58(6): 1195-203.

51- White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. **Oocyte Formation by Mitotically Active Germ Cells Purified from Ovaries of Reproductive-Age Women.** Nat Med 2012; 18(3): 413-21.

52- Virant-Klun I, Zech N, Rozman P, Vogler A, Cvjeticanin B, Klemenc P, et al. **Putative Stem Cells with an Embryonic Character Isolated from the Ovarian Surface Epithelium of Women with No**

Naturally Present Follicles and Oocytes.

Differentiation 2008; 76(8): 843-56.

53- Hamzelou J. **Reversing the Menopause.** New Scientist 2016; 8-9.

54- Hamzelou J. **Pregnancy after the Menopause.** New Scientist 2017; 234(3119): 8.

55- Sills ES, Rickers NS, Li X, Palermo GD. **First Data on in Vitro Fertilization and Blastocyst Formation after Intraovarian Injection of Calcium Gluconate-Activated Autologous Platelet Rich Plasma.** Gynecol Endocrinol 2018; 34(9): 756-60.

Platelet Therapy and Ovarian Rejuvenation in Women with Premature Ovarian Failure

Marzieh Lotfi¹, Leila Azod², Malihe Lotfi³, Fatemeh Tohidi⁴, Seyed Hossein Shahcheraghi^{*1,5}

Review Article

Introduction: Premature Ovarian Failure (POF) is a disease that occurs before the age of 40 due to dysfunction of the ovaries. In these women, the production and secretion of estrogen hormone is not done properly. Such a situation causes irregular or interrupted periods, disturbances in the ovulation process and occurrence of menopausal symptoms. Premature ovarian failure makes it difficult for women to get pregnant, so more research in this field is necessary.

Conclusion: The results showed that one of the recommended ways to repair and regenerate the failing ovarian tissue was the use of platelet-rich plasma (PRP). The positive effects of PRP were dependent on the high concentration of growth factors in the alpha granules of platelets. The results of this review article showed that the use of platelet-rich plasma in restoring ovarian function could be considered as a treatment method in these patients.

Keywords: Premature Ovarian Failure, Platelet-rich plasma, Ovarian rejuvenation.

Citation: Lotfi M, Azod L, Lotfi M, Tohidi F, Shahcheraghi S.H. **Platelet Therapy and Ovarian Rejuvenation in Women with Premature Ovarian Failure.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 31(7): 6805-14.

¹Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

²Cell and Molecular Biology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

³Department of Medical Genetics and Molecular Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁴Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

⁵Reproductive Immunology Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09132531389, email: shahcheraghish@gmail.com