

# Kadın Üreme Tıbbında Trombositten Zengin Plazma (PRP) Uygulamalarının Güncel Durumu

Özgür Şahin<sup>1</sup>

## Özet

Trombositten Zengin Plazma (PRP) tedavisi, çeşitli tıbbi alanlardaki uygulamaları nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Başlangıçta sınırlı alanda doku onarımı ve yenilenmesine yardımcı olmak için kullanılan PRP'nin potansiyeli jinekolojiyi de kapsayacak şekilde genişlemiştir. Bu son teknoloji tedavi, cinsel işlev bozukluğundan idrar kaçırmaya kadar bir dizi jinekolojik sorunu ele almak için vücudun kendi iyileştirici özelliklerini kullanır. Bu bölüm, PRP'nin jinekolojide üreme tıbbında uygulamalarını inceleyerek, umut verici faydalarına ve mevcut durumuna ışık tutmaktadır.

## 1. Giriş

Trombositten zengin plazma (PRP), önemli miktarda trombosit ve büyüme faktörü konsantrasyonlarına sahip otolog bir serumdur (1). Trombositlerin içindeki alfa granülleri kök hücre yenilenmesini ve yumuşak doku yeniden şekillenmesini teşvik etmekten sorumludur (2). PRP, trombositleri, büyüme faktörlerini ve diğer biyoaktif maddeleri kanın geri kalan bileşenlerinden ayıran bir santrifüj işlemiyle hastanın kendi kanından elde edilir (1,3). Santrifüjün amacı, aktive edilmiş trombositler tarafından salınan büyüme faktörlerinin 5-10 kat daha yüksek konsantrasyonuna sahip konsantre bir trombosit numunesinin elde edilmesidir. PRP elde etmedeki tipik prosedür, tam kanın alınmasını, kırmızı kan hücrelerini ayırmak ve çıkarmak için santrifüjlemeyi, genellikle trombositleri konsantre etmek için tekrar santrifüjlemeyi ve ardından aktive etmek için karışıma bir trombosit agonisti eklemeyi içerir (4,5).

1 Op.Dr.Özgür Şahin, Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, drozgursahin@gmail.com, ORCID ID 0000-000002-5443-5080

PRP alfa granülleri içinde trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (aa, bb, ab), vasküler endotelial büyüme faktörü, epitelial büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü gibi birçok temel büyüme faktörü bulunur (6).

PRP, kalp cerrahisi, ağız cerrahisi, ortopedi, plastik cerrahi ve dermatoloji gibi tıbbi alanlarda uzun süredir kullanılmaktadır ve çok yönlü bir tedavi olarak gelişmeye devam etmektedir (1). PRP tedavisi, trombosit büyüme faktörlerinin (PGF'ler) yara iyileşmesi ve onarım kaskadının üç aşamasını (inflamasyon, proliferasyon, yeniden şekillenme) desteklediği gerçeğine dayanmaktadır (7,8).

PRP kavramı 1970'lerde hematoloji alanında trombositopenili hastaları tedavi etmek için başlamıştır. 1980'lerde ve 1990'larda PRP, çene cerrahisi ve plastik cerrahi gibi cerrahi prosedürlerde kullanılmaya başlanmıştır (9).

PRP, piyasada bulunan çok sayıda sistem kullanılarak hastaların kendi tam kanından kolayca elde edilir ve bu da onu güvenli, ofis içi bir prosedür haline getirir (1). İnsan, in vitro ve hayvan çalışmalarından kaynaklanan birçok farklı PRP formülasyonu değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, in vitro ve hayvan araştırmalarından elde edilen öneriler genellikle farklı klinik sonuçlara yol açmaktadır çünkü klinik olmayan çalışma sonuçlarını ve metodoloji önerilerini insan klinik tedavi protokollerine dönüştürmek zordur. Son yıllarda PRP teknolojisi ve biyoförmülasyon kavramlarının anlaşılmasında ilerleme kaydedilmiş ve yeni araştırma direktifleri ve yeni endikasyonlar önerilmiştir (6). Ayrıca, PRP tek başına veya diğer prosedürlerle birlikte kullanılabilir (9). Bu durum da kullanım alanlarının genişlemesine katkıda bulunabilir.

Son yıllarda PRP'nin potansiyeli jinekolojiyi de kapsayacak şekilde genişlemiştir. Bu makale, PRP'nin jinekolojide üreme tıbbındaki uygulamalarını inceleyerek, umut verici faydalarına ve mevcut durumuna ışık tutmaktadır.

## **1.1. Jinekolojide PRP Uygulamaları**

Bu son teknoloji tedavi, cinsel işlev bozukluğundan idrar kaçırmaya kadar bir dizi jinekolojik sorunu ele almak için vücudun kendi iyileştirici özelliklerini kullanır.

### **1.1.1. Üreme tıbbında PRP uygulamaları**

PRP'nin jinekolojide en geniş uygulama alanı üreme tıbbıdır. PRP artık üreme tıbbında daha spesifik olarak infertiliteye odaklanan bir ilgi alanı haline gelmeye başlamıştır. Özellikle ince endometriyum, Asherman

sendromu veya prematüre yumurtalık yetmezliği (POF) vakalarında, aynı zamanda yara iyileşmesinde ve idrar kaçırma veya tekrarlayan genitoüriner fistül gibi alt idrar yolu semptomlarında (LUTS) yardımcı tedavidir (10). Zayıf yumurtalık rezervi, menopoz, erken yumurtalık yetmezliği ve ince endometriyum başlıca araştırma alanları olmuştur (11).

#### *1.1.1.1 Endometrium üzerine PRP etkinliği*

Endometrium, implantasyon ve gebelikte en önemli faktörlerden biridir. Birçok çalışma, belirli bir aralıkta artan endometrial kalınlık ile gebelik oranının artabileceğini göstermektedir (12-14).

İnsan embriyo implantasyonunu ve gebeliği iyileştirmek için PRP uygulaması son yıllarda iyi bir şekilde araştırılmıştır. Birçok çalışmada otolog PRP ve infertilite üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. PRP'nin doku rejenerasyonu, anjiyogenez, hücre göçü, farklılaşma ve proliferasyonda rol oynadığı gösterilmiştir; bu rollere PRP'nin aktive olduktan sonra saldığı çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin aracılık etmektedir. Spesifik büyüme faktörleri ve sitokinler arasında dönüştürücü büyüme faktörü-beta, fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2, vasküler endotelial büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü bulunmaktadır (15).

Literatür, ince endometriyumlu kadınlarda, otolog PRP tedavisini takiben endometriyal kalınlıkta artış ve kimyasal ve klinik gebelik oranlarında artış olduğunu göstermektedir. Zayıf yumurtalık rezervi olan kadınlarda, otolog intraovaryan PRP tedavisi anti-Müllerian hormon (AMH) seviyelerini artırmış ve folikül uyarıcı hormonu (FSH) azaltmış, klinik ve canlı doğum oranlarını artırma eğilimi göstermiştir. Bu eğilim, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda da kaydedilmiştir (10). Sınırlı literatür, endometriyal kalınlığı artırma, AMH'yi artırma ve FSH seviyelerini düşürmenin yanı sıra kimyasal ve klinik gebelik oranlarını artırma konusunda umut vaat etmektedir. PRP hazırlığının standardizasyon eksikliği ve büyük randomize kontrollü çalışmaların eksikliği gelecekteki çalışmalarda ele alınmalıdır. Kesin büyük randomize kontrollü çalışmalarla yeterli bilimsel kanıtlar sağlanana kadar, PRP kullanımını deneysel olarak kabul edilmelidir (11).

Endometrium durumu, gebelik implantasyonu başarısızlığının ana faktörlerinden biridir. İnce endometriyum olan kadınlarda, endometrial büyümeyi indüklemek ve gebeliklerin klinik oranlarını artırmak için PRP intrauterin infüzyon olarak kullanılmıştır (11,16,17). Bu durum birkaç vakada tanımlanmıştır. Örneğin Molina ve arkadaşları (16), in vitro fertilizasyon geçirmiş, yaşları 33 ila 45 arasında değişen, dirençli endometriyum olan ve

PRP'nin uterus boşluğuna bir kateter ile infüze edildiği 19 hastayı karakterize etmiştir. Olgu öykülerinde, PRP hormon replasman tedavisinin 10. gününden sonra ve ilk uygulamadan 72 saat sonra olmak üzere iki kez kullanılmıştır. İlk uygulamada endometrial kalınlık  $>7.0$  mm olarak bildirilmiş ve tüm vakalarda ikinci uygulamadan sonra endometrial kalınlık  $>9.0$  mm olarak görülmüştür. Çalışma grubunun tamamı blastokist aşamasında embriyo transferi için uygun duruma gelmiştir. Gebelik testlerinin %73,7'si pozitif çıkmış, bunların %26,3'ünde canlı doğum, %26,3'ünde devam eden gebelik ve %10,5'inde biyokimyasal gebelik oluşmuş, %5,3'ünde ise fetal ölüm (16 hafta) gerçekleşmiştir (16). Bir başka çalışmada, Zadehmodarres ve arkadaşları (17) dondurulmuş-çözülmuş embriyo transferi döngülerinde yetersiz endometriyal büyüme öyküsü olan on hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Her hastada PRP uygulaması endometriyal kalınlığı artırmış ve embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Tedaviden sonra beş hasta gebe kalmış ve dört vakada gebelik normal şekilde ilerlemiştir (17). Molina ve arkadaşlarına (16) göre, PRP'nin endometriyal mikrovaskülatür üzerindeki biyostimülasyon etkileri, endometriyal reseptivitede artış ve bunun sonucunda implantasyon oranlarında artış sağlayarak tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalara faydalı olarak bulunmuştur. Otolog bir kaynak olarak, elde edilmesi kolay ve ucuzdur. Bu nedenle, doğal siklusun tercih edildiği durumlar da dahil olmak üzere, endometriyal hazırlık için farklı protokollere dahil edilmesini önermiştir (16).

Son zamanlarda, artan kanıtlar otolog PRP tekrarlayan implantasyon başarısızlığına bağlı infertilite tedavisinde oynadığı olumlu rolü göstermiştir (17,18). Rastgele etkiler modeli kullanılarak yapılan bir meta-analizde 625 hastayı (311 vaka, 314 kontrol) kapsayan yedi çalışma değerlendirilmiştir. PRP tedavisi kimyasal gebelik (RR: 1.79, %95 GA: 1.29-2.50), klinik gebelik (RR: 1.79, %95 GA: 1.37-2.32) ve implantasyon oranı (RR: 1.97, %95 GA: 1.40-2.79) olasılığını kontrollere kıyasla önemli ölçüde artırırken, düşük oranlarında fark yaratmamıştır (RR: 0.72, %95 GA: 0.27-1.93). Müdahale sonrası, PRP alıcıları kontrollere kıyasla artmış endometriyal kalınlık sergilemiştir (SMD: 1.79, %95 CI: 1.13-2.44). Bu bulgular PRP'yi ince endometriyum ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı hastaları için alternatif bir strateji olarak önermektedir. Bununla birlikte, PRP tedavisinden en büyük faydayı sağlayabilecek spesifik alt popülasyonu belirlemek için daha sağlam, büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmaların gerekli olduğu bildirilmiştir (19).

PRP'nin endometriyal proliferasyonla ilişkili genlerin up regülasyonu üzerindeki güçlü etkisi nedeniyle, son zamanlarda endometriyal kalınlığı artırmak için uygulanmaktadır. Ayrıca embriyo transferinden önce PRP

tedavisinin implantasyon oranını önemli ölçüde artırabileceği bildirilmiştir (16,19). Tehraninejad ve arkadaşları (20) endometriyum kalınlığı normal ( $>7$  mm) olan ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı yaşayan 85 hastada uterus boşluğuna PRP infüzyonu sonuçlarını yayınlamıştır. 42 hastada embriyo transferinden 2 gün önce uterus boşluğuna 1 mL PRP infüze edilmiştir. Biyokimyasal, klinik ve devam eden gebelik oranları da dahil olmak üzere sonuçlar PRP ve kontrol grupları arasında benzerdi ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (20).

Aghajanova ve arkadaşlarının iki çalışmasına göre (15,22), intrauterin PRP infüzyonu ile tedavi, kısa veya uzun vadeli yan etkiler olmaksızın iyi tolere edilmiş ve başarılı gebe kalma ve devam eden klinik gebeliklerle gösterildiği gibi endometriyal fonksiyonu iyileştirdiği görülmüştür. İnsan endometriyal hücreleri üzerindeki sağlam in vitro verilerle birlikte, ilk pilot klinik sonuçlar oldukça güven verici olup, ancak 30 hastadan oluşan başka bir pilot çalışmanın ardından elde edilen birincil sonuçlar standart tedaviye kıyasla çok umut verici olmamıştır (15,21).

Endometriyal kalınlığın 7 mm'den az olması ince olarak kabul edilir; bu durum tüp bebek döngülerinin %2,4'ünde görülür ve daha düşük gebelik olasılığı ile ilişkilidir (22-23).

İnce endometriyuma sahip infertil kadınlarda PRP intrauterin infüzyon tedavisi üzerine yapılan altı çalışma, hormon replasman tedavisi döngüsünün 10 ila 13. gününde dondurulmuş embriyo transferi döngülerinde gerçekleştirilmiş ve PRP tedavisi ile gebelik oranında ve endometriyal kalınlıkta anlamlı iyileşme konusunda fikir birliğine varılmıştır. Üç makale, bir veya iki kez PRP infüzyonu ile %100 infertil vakanın 7 mm endometriyal kalınlığa ulaştığını göstermiştir (17,24,25). Diğer iki çalışma PRP infüzyonunun kontrollere kıyasla endometriyal kalınlıkta anlamlı artışa yol açtığını ortaya koymuştur (27,27). Brezilya'da yapılan bir başka çalışma da PRP tedavisinden sonra güven verici klinik gebelik, devam eden gebelik veya canlı doğum oranları göstermiş, ancak endometriyal kalınlık iyileşmesinden bahsetmemiştir (28). Yapılan bir başka çalışmada, PRP ve kontrol grupları arasında endometriyum kalınlığı ve canlı doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, PRP grubu ile kontrol grubu arasında implantasyon ve klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (sırasıyla %12,7 ve %30) (29).

Eftekhar ve arkadaşları (27) tarafından yapılan en büyük randomize kontrollü çalışma, hormon replasman tedavisi döngüsünün 13. gününde 0.5-1.0 ml intrauterin PRP infüzyonu alan 40 hasta ve intrauterin uygulama

yapılmadan embriyo transferi yapılan 43 kontrol grubu olmak üzere 83 infertil kadın üzerinde gerçekleştirilmiştir. PRP ile tedavi edilen hastaların endometriyal kalınlığı önemli ölçüde artarak  $8.67 \pm 0.64$ 'e ( $6.09 \pm 0.47$ 'den) yükselirken, kontrol grubunun endometriyal kalınlığı  $8.04 \pm 0.27$ 'ye ( $6.15 \pm 0.37$ 'den) yükselmiştir ( $p=0.001$ ). Siklus başına klinik gebelik oranı kontrol grubunda %14 iken PRP grubunda %32,5'e yükselmiştir ( $p=0,044$ ). Ancak, iki grup arasında devam eden gebelik oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (27). İnce endometriyuma ( $<7$  mm) sahip primer veya sekonder infertiliteden muzdarip 32 kadın üzerinde yapılan yeni bir araştırma, histeroskopi eşliğinde endometriyal kavşağa PRP enjeksiyonunun (rahim boşluğunun her bir duvarına 1 ml) gebelik oranını artırdığı sonucuna varmıştır. Bu çalışmada, PRP enjeksiyonu, ince endometriyum nedeniyle daha önce iptal edilen embriyo transferi vakalarında endometriyal kalınlığı ve gebelik oranlarını iyileştirmişti (30). Jang ve arkadaşları (31) otolog PRP'nin intrauterin uygulamasının hasarlı endometriyumun rejenerasyonunu hızlandırabileceğini ve bir murin modelinde fibrozisi azaltabileceğini bulmuşlardır. Birçok çalışma, ince endometriyuma sahip infertil kadınların PRP tedavisinden fayda gördüğü sonucuna varmıştır, ancak PRP hazırlama süreci, PRP infüzyon dozu, dahil etme kriterleri vb. dahil olmak üzere deneysel koşullar fark edilmeli ve kontrol edilmelidir (32).

#### 1.1.1.2. Endometritte PRP uygulamaları

Endometrit, sistemik semptomlar olmaksızın endometriyum iltihabı, anormal uterin kanama, tekrarlayan düşük ve infertilite ile ilişkilidir (33). Endometrit, tekrarlayan düşük yapan hastaların yaklaşık %30'unda teşhis edilebilir ve genellikle yardımcı üreme teknolojisinin başarı şansının düşük olmasıyla ilişkilendirilir (34).

PRP uygulamasının, anti-enflamatuar özellikleri ve uterus nötrofillerini azaltma yeteneği nedeniyle endometrit için potansiyel tedavilerden biri olabileceği savunulmuştur (35). Bir vaka raporu çalışmasında, otolog PRP'nin intrauterin uygulamasının, kronik endometrit, tekrarlayan düşük öyküsü olan bir kadında endometrit belirtilerinin olmaması ve ikiz gebelik ve doğum ile sonuçlandığı belirtilmiştir (36). PRP'nin lipopolisakkarit kaynaklı endometriyal enflamasyonda Interlökin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-8 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi pro-enflamatuar proteinlerin salınımını azaltabileceği de gösterilmiştir (4).

PRP'nin endometriyal stromal fibroblastlarda ve endometriyal mezenkimal kök hücrelerde MMP1, MMP3, MMP7 ve MMP26 dahil olmak

üzere matris metalloproteinazların (MMP'ler) ekspresyonunu artırabileceği gösterilmiştir (15). Öte yandan, MMP'lerin doku rejenerasyonu ve yara iyileşmesinde bir adım olan ve endometrit tedavisi için gerekli olan hücre dışı matrisin (ECM) parçalanmasında rol oynadığı iyi bilinmektedir (37).

Ayrıca PRP, endometriyal büyümeyi olumlu yönde etkileyebilecek anti-mikrobiyal aktiviteye sahip proteinler içerir (4). Tüm bu veriler ışığında değerlendirildiğinde, PRP uygulaması, anti-enflamatuvar özellikleri ve uterus nötrofillerini azaltma yeteneği nedeniyle endometrit için potansiyel tedavilerden biri olabilir (4,15,35,36).

### 1.1.1.3. Over hastalıklarında PRP tedavisi

Over rezervinin azalması veya kaybı, etkili bir çözüm bulmak için devam eden önemli sayıda araştırmaların odağı olmuştur. Over yetmezliği, over atrofisi, foliküllerin azalması ve menopo düzeyinde serum gonadotropinleri ile karakterize edilir (38).

PRP'nin over mikroçevresini iyileştirme ve yumurtalık germline kök hücreleri için büyüme faktörleri sağlama potansiyeli, PRP'yi over rezerv kaybının tedavisi için uygun bir aday haline getirmektedir (39).

Yakın zamanda, Dehghani ve arkadaşları (40) siklofosamid kaynaklı over yetmezliği olan sıçanların peritonuna PRP enjeksiyonunun pre-antral folikül sayısını, over korteks hacmini ve antral foliküllerin ve oositlerinin çapını artırabileceğini göstermiştir. İnsan over rejenerasyonu için PRP uygulaması da çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (39,40).

Over fonksiyon bozukluğu nedeniyle hamile kalmakta zorluk çekilen durumlarda, her iki yumurtalığa da PRP enjekte etme girişimleri yapılmıştır. Uygulamanın etkisi ile ,oosit sayısında bir artış olmuştur (41). Ayrıca, zayıf yumurtalık rezervi ve erken menopozu olan kadınlarda, otolog intraovaryan PRP tedavisi anti-Mullerian hormon seviyelerini artırmış ve FSH konsantrasyonunu azaltmış, klinik ve canlı doğum oranlarını artırma eğilimi göstermiştir (11,42,43). Farimani ve arkadaşları (43), 19 kadının dahil edildiği bir araştırma yayınlamıştır. Burada, PRP enjeksiyonundan önce ve sonra ortalama oosit sayıları sırasıyla 0,64 ve 2,1 idi. İki hasta spontan gebelik yaşamıştır. Üçüncü vaka klinik gebelik elde etmiş ve sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiştir. Benzer bir etki kronik endometriti ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan bir kadında da bulunmuştur. Prematüre over yetmezliği ve altı başarısız embriyo transferi öyküsü olan 35 yaşında bir kadın olgu tanımlanmıştır. Hasta yardımcı üreme için kliniğe yönlendirilmiş ve bir sonraki adet döngüsünde 5 BB ve 5 BC olarak derecelendirilen iki bağışlanmış blastokistin ET'si uygulanmış ve ikiz gebelikle sonuçlanmıştır.



Pozitif  $\beta$ -hCG gebelik testinden dört hafta sonra, transvajinal ultrasonda fetal kardiyak aktivite gözlemlenerek klinik gebelik doğrulanmıştır. Bebekler 36. gebelik haftasında doğmuş ve 2,28 kg ve 2,18 kg ağırlığında olmuştur (36).

Günümüzde trombositten zengin plazma, rekonstrüktif tıpta en sık kullanılan preparatlardan biridir. Hızlı ve düşük maliyetle elde edilir. Salınan büyüme faktörleri ve proteinlerin yara iyileşmesi ve rejenerasyon süreçleri üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğuna şüphe yoktur. Özellikle PRP'nin rejeneratif potansiyeline odaklanılmalıdır. Etkili olması halinde bu, ilaç veya yabancı maddelerle cerrahi tedaviye bağlı herhangi bir advers reaksiyon riski olmaksızın maliyet ve basit, minimal invaziv uygulama nedeniyle arzu edilen bir tedavi seçeneği olacaktır. Sunulan klinik sonuçların temel sınırlaması, tıbbi durumu iyileştirmek için farklı yöntemlerin ve trombosit konsantrasyonlarının kullanılmış olması, dolayısıyla nihai sonuca varmanın zor ve teknik önyargılarla yüklü olmasıdır. Bununla birlikte, bu yöntemin etkinliğini ve diğer birçok hastalıkta uygulanma olasılığını doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu açıkça görülmektedir (10).

Sonuç olarak, PRP tedavisi jinekolojik bakımda devrim yaratma konusunda heyecan verici bir potansiyele sahiptir. Rejeneratif özellikleri, minimal invazivliği ve kadın cinsel işlev bozukluğu, üriner inkontinans ve daha fazlası gibi çeşitli durumları ele alma potansiyeli, onu aktif bir araştırma ve klinik keşif alanı haline getirmektedir. Etkinliğini kesin olarak ortaya koymak için daha büyük ölçekli, uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulsa da, jinekolojideki PRP uygulamaları, kadın sağlığı için kişiselleştirilmiş, rejeneratif tıbbın geleceğine bir bakış sunmaktadır.



**KAYNAKLAR**

- Emer J. Platelet-Rich Plasma (PRP): Current Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2019;24(5):1-6.
- Sand JP, Nabili V, Kochhar A, Rawnsley J, Keller G. Platelet-Rich Plasma for the Aesthetic Surgeon. *Facial Plast Surg.* 2017;33(4):437-443. doi: 10.1055/s-0037-1604240.
- Dawood A, Salem H. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: an appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med.* 2018; 45:67–74.
- Marini MG, Perrini C, Esposti P, Corradetti B, Bizzaro D, Riccaboni P, et al. Effects of platelet-rich plasma in a model of bovine endometrial inflammation in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):58. doi: 10.1186/s12958-016-0195-4.
- Dhurat R, Sukesh MS. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014; 7:189–197.
- Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(4):315-23. doi: 10.1111/jocd.12167.
- Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JE, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7794. doi: 10.3390/ijms21207794.
- Elghblawi E. Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(3):423-430. doi: 10.1111/jocd.12404.
- Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(1):97-108. doi: 10.1080/17474086.2021.1860002.
- Streit-Ciećkiewicz D, Kołodyńska A, Futyma-Gąbka K, Grzybowska ME, Gołacki J, Futyma K. Platelet Rich Plasma in Gynecology-Discovering Undiscovered-Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5284. doi: 10.3390/ijerph19095284.
- Sharara FI, Lelea LL, Rahman S, Klebanoff JS, Moawad GN. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(5):1003-1012. doi: 10.1007/s10815-021-02146-9.
- Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, Kirkland A, Thomas A, Studd JW. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod.* 1994;9(2):363-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138509.

- Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989 Sep;52(3):446-50. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60916-0.
- El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, Braude P. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril.* 2008;89(4):832-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.031
- Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, Manvelyan E, Irwin J, Huddleston H, Giudice L. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35:757-770.
- Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(1):42-48. doi: 10.5935/1518-0557.20180009.
- Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21(1):54-56. doi: 10.5935/1518-0557.20170013.
- Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):753-756. doi: 10.1007/s10815-018-1159-8.
- Maleki-Hajiagha A, Razavi M, Rouholamin S, Rezaeinejad M, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2020;137:103078. doi: 10.1016/j.jri.2019.103078
- Tehraninejad ES, Kashani NG, Hosseini A, Tarafdari A. 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. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(1):147-151. doi: 10.1111/jog.14445.
- Aghajanova L, Sundaram V, Kao CN, Letourneau JM, Manvelyan E, Cedars MI, Huddleston HG. Autologous platelet-rich plasma treatment for moderate-severe Asherman syndrome: the first experience. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(11):2955-2963. doi: 10.1007/s10815-021-02328-5.
- Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJ. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):530-41. doi: 10.1093/humupd/dmu011
- Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod.* 2003;18(11):2337-41. doi: 10.1093/humrep/deg461

- Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, Liang X. 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
- Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Azargashb E. Effects of autologous platelet-rich plasma on endometrial expansion in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: A double-blind RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2019 Jul 29;17(6):443-448. doi: 10.18502/ijrm.v17i6.4816
- Chang Y, Li J, Wei LN, Pang J, Chen J, Liang X. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14062. doi: 10.1097/MD.00000000000014062
- Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Dec;57(6):810-813. doi: 10.1016/j.tjog.2018.10.007. Erratum in: *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;60(5):973
- Frantz N, Ferreira M, Kulmann MI, Frantz G, Bos-Mikich A, Oliveira R. Platelet-Rich plasma as an effective alternative approach for improving endometrial receptivity - a clinical retrospective study. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(4):442-446. doi: 10.5935/1518-0557.20200026.
- Kim H, Shin JE, Koo HS, Kwon H, Choi DH, Kim JH. Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:61. doi: 10.3389/fendo.2019.00061.
- Agarwal M, Mettler L, Jain S, Meshram S, Günther V, Alkatout I. Management of a Thin Endometrium by Hysteroscopic Instillation of Platelet-Rich Plasma Into The Endomyometrial Junction: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2020 ;9(9):2795. doi: 10.3390/jcm9092795
- Jang HY, Myoung SM, Choe JM, Kim T, Cheon YP, Kim YM, Park H. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats. *Yonsei Med J*. 2017;58(6):1195-1203. doi: 10.3349/ymj.2017.58.6.1195
- Lin Y, Qi J, Sun Y. Platelet-Rich Plasma as a Potential New Strategy in the Endometrium Treatment in Assisted Reproductive Technology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:707584. doi: 10.3389/fendo.2021.707584
- Kasius JC, Broekmans FJ, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJ, Fauser BC, Devroey P, Fatemi HM. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod*. 2012;27(1):153-8. doi: 10.1093/humrep/der341.

- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323-30. doi: 10.1093/humrep/deu292.
- Reghini MF, Ramires Neto C, Segabinazzi LG, Castro Chaves MM, Dell'Aqua Cde P, Bussiere MC, Dell'Aqua JA Jr, Papa FO, Alvarenga MA. Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma. *Theriogenology.* 2016;86(2):516-22. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.01.029
- Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A, et al. Successful implantation and live birth following autologous platelet-rich plasma treatment for a patient with recurrent implantation failure and chronic endometritis. *In Vivo (Brooklyn).*2019; 33(2):515–521. doi:10.21873/invivo.11504.
- Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015 ;4(4):225-234. doi: 10.1089/wound.2014.0581.
- Ranjbaran A, Nejabati HR, Ghasemnejad T, Latifi Z, Hamdi K, Hajipour H, et al. Follicular Fluid Levels of Adrenomedullin 2, Vascular Endothelial Growth Factor and its Soluble Receptors Are Associated with Ovarian Response During ART Cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(1):86-93. doi: 10.1055/a-0764-4765.
- Hajipour H, Farzadi L, Latifi Z, Keyhanvar N, Navali N, Fattahi A, et al. An update on platelet-rich plasma (PRP) therapy in endometrium and ovary related infertilities: clinical and molecular aspects. *Syst Biol Reprod Med.* 2021;67(3):177-188. doi: 10.1080/19396368.2020.1862357.
- Dehghani F, Aboutalebi H, Esmacilpour T, Panjehshahin MR, Bordbar H. Effect of platelet-rich plasma (PRP) on ovarian structures in cyclophosphamide-induced ovarian failure in female rats: a stereological study. *Toxicol Mech Methods.* 2018;28(9):653–659. doi:10.1080/15376516.2018.1491662.
- Sills ES, Wood SH. Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue: molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. *Biosci Rep.* 2019;39(6):BSR20190805. doi: 10.1042/BSR20190805.
- Elnashar AM. Intraovarian platelet-rich plasma: Current status. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2021;26:30. doi:10.1186/s43043-021-00077-0
- Farimani M., Heshmati S., Poorolajal J., Bahmanzadeh M. A report of three live births In woman with poor ovaria response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP) *Mol. Biol. Rep.*2019;46:1611–1616. doi:10.1007/s11033-019-04609-w