

Role of Stem Cells in the Future of Asherman Syndrome Treatment

ARTICLE INFO

Article Type

Analytical Review

Authors

Mahmoodinia M.^{*1} PhD,
Roustaie M.¹ PhD

How to cite this article

Mahmoodinia M, Roustaie M. Role of Stem Cells in the Future of Asherman Syndrome Treatment. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2019;3(3):87-92

ABSTRACT

Introduction Endometrium is one of the main parts of the uterus that is complex and dynamic in texture and experiences periods of growth and decline in each periodic cycle. Endometrial diseases, such as Asherman's syndrome cause adhesion to the uterus or cervix and also menstrual problems and pelvic pain. Such diseases can lead to miscarriage or infertility by preventing blastocyst attachment to the uterus or impaired uterine circulation. Recently, cell therapy has been proposed as a novel method to treat tissue damage and fibrosis resulting from destruction. It has been indicated that transplantation of various stem cells from bone marrow or adipose tissue to endometrium decreases fibrotic areas, increases gland numbers, stimulates angiogenesis, and enhances endometrial reconstruction and via supports pregnancy and improves pregnancy rates via a desirable formation of uterine tissue. This is probably done by entering into the endometrium and mutual differentiation into the epithelium and stroma or by the immunomodulatory effect and activation of endometrial progenitors through the growth factor.

Conclusion Medical societies trust the use of stem cells in the treatment of degenerative diseases, cancer, and the repair of tissue damage with limited possibility of improvement. With regard to the recent advancements, there is a hope for the treatment of diseases, such as Ashman syndrome and endometrial atrophy. So, treatment with bone marrow, endometrium, menstrual blood, and cord blood-derived stem cells can help endometrial regeneration and improvement of the disease. In addition, uterine tissue engineering has also raised hopes for the future treatment of uterine diseases with 3D cell growth.

Keywords Asherman Syndrome; Stem Cells; Treatment

CITATION LINKS

[1] The management of Asherman ... [2] Uterine stem cells ... [3] Practice Committee of the American ... [4] Endometrial reconstruction from ... [5] Review of intrauterine ... [6] Asherman's ... [7] The evolving role of Saline Infusion Sonography (SIS) in ... [8] Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions ... [9] Asherman syndrome--one century ... [10] A matched cohort study comparing the outcome of ... [11] Subendometrial blood flow changes by ... [12] Optimal waiting period for subsequent fertility ... [13] New developments in ... [14] A comparison of intrauterine balloon, intrauterine ... [15] Anti-adhesion barrier gels following operative ... [16] Human amnion as a temporary biologic barrier after hysteroscopic ... [17] Uterine stem cells: what is the ... [18] Endometrial stem cells: Clinical application and pathological ... [19] Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal ... [20] Endometrial regeneration and endometrial ... [21] Adult stem cells in the ... [22] Stem cells and ... [23] Generating receptive endometrium in Asherman's ... [24] Endometrial stem/progenitor cells ... [25] Endometrial cells derived from donor ... [26] Endometrial endothelial cells are derived from donor ... [27] Adult stem cells for tissue repair ... [28] Bone Marrow-Derived Stem ... [29] Rat bone marrow mesenchymal ... [30] Application of bone marrow-derived ... [31] Human CD133(+) bone marrow ... [32] Safety analysis of autologous stem ... [33] A population of multipotent ... [34] Multilineage cells from human ... [35] A phase I clinical trial of the treatment of ... [36] Comparison of osteogenic ability ... [37] Comparison of mesenchymal stem cells from adipose ... [38] Comparison of mesenchymal stem cells ... [39] Non-expanded adipose stromal vascular ... [40] Stromal vascular fraction: A regenerative ... [41] Regeneration of uterine horns in rats using collagen ... [42] Transplantation of collagen scaffold with autologous ... [43] Autologous stem cell transplantation in refractory ... [44] Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived ... [45] Therapeutic stem and progenitor cell ... [46] Selected CD133+ progenitor cells ... [47] Systemic administration of bone marrow-derived cells ...

¹Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran.
Postal Code: 1396956111
Phone: +98 (21) 44670883
Fax: +98 (21) 44670432
mahmoodi.ssrc@gmail.com

Article History

Received: August 14, 2018
Accepted: February 21, 2019
ePublished: July 6, 2019

نقش سلول‌های بنیادی در آینده درمان سندروم آشرمن

مریم محمودی‌نیا* PhD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

معصومه روستایی PhD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: اندومتر از بخش‌های اساسی رحم است که بافت پیچیده و دینامیک داشته و دوره‌های رشد و ریزش را در هر سیکل پرودی تجربه می‌کند. بیماری‌های اندومتر نظیر سندروم آشرمن باعث ایجاد چسبندگی در داخل رحم یا سرویکس شده و مشکلاتی در قاعدگی و ایجاد دردهای لگنی ایجاد می‌کند. این بیماری‌ها می‌توانند با جلوگیری از اتصال بلاستوسیت به رحم یا اختلال در گردش خون رحمی منجر به سقط یا ناباروری شوند. اخیراً سلول‌درمانی به‌عنوان روش جدیدی برای درمان آسیب‌های بافتی و فیبروزهای حاصل از تخریب مطرح شده است. شواهد نشان می‌دهند که پیوند سلول‌های بنیادی مختلف از منابعی همچون مغز استخوان یا چربی به اندومتر روی کاهش نواحی فیبروزی، افزایش تعداد غدد و تحریک رگ‌زایی و افزایش بازسازی اندومتر اثر داشته و با شکل‌گیری بهتر بافت رحم باعث حمایت از بارداری و بهبود میزان بارداری می‌شود. به نظر می‌رسد این عملکرد از طریق ورود به اندومتر و تمایز متقابل به اپی‌تلیوم و استروما یا با اثر ایمونومودولاتوری و فعال‌سازی پروژکتورهای اندومتر از طریق فاکتور رشد انجام شود.

نتیجه‌گیری: مجامع پزشکی به استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌ها دژنراتیو، سرطان و بازسازی آسیب‌های بافتی با امکان درمان محدود اعتماد دارند. با پیشرفت‌های صورت‌گرفته امید به درمان بیماری‌هایی نظیر سندروم آشرمن و آتروفی اندومتر به وجود آمده است، به‌طوری‌که درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان، اندومتر، خون قاعدگی و خون بند ناف می‌تواند به بازسازی اندومتر و بهبود بیماری کمک کند. همچنین مهندسی بافت رحم با رشد سلول روی داربست سه‌بعدی، امیدهایی را در آینده درمان بیماری‌های وابسته به رحم ایجاد کرده است.

کلیدواژه‌ها: سندروم آشرمن، سلول‌های بنیادی، درمان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۲

*نویسنده مسئول: mahmoodi.ssrc@gmail.com

مقدمه

بیماری آشرمن، برای اولین بار در سال ۱۹۴۸ میلادی توسط ژوزف آشرمن به‌عنوان چسبندگی‌های داخل رحمی با علایمی نظیر بی‌نظمی در قاعدگی (آمنوره یا الیگومنوره)، دیسمنوره، ناباروری، سقط مکرر و جفت‌های غیرطبیعی معرفی شد^[1]. شیوع این بیماری بسته به میزان تهاجمی بودن مداخلات پزشکی و وقوع عفونت‌هایی نظیر توپرکولوزیس، شیتستوزوما و همچنین اندومتریوز در کشورهای مختلف متفاوت است^[2]. به‌طور کلی بیماری آشرمن نادر است، هر چند در ۱۳٪ بیماران نازا و ۷٪ زنانی که آمنوره ثانویه دارند گزارش شده است^[3]. در این بیماری، بافت‌های فیبروزی جایگزین بخش‌های استرومایی اندومتر می‌شود و اپی‌تلیوم غدد غیرفعال شده ساختاری ستونی-مکعبی (Cubocolumnar) پیدا می‌کند که در آنها لایه‌های پایه و عملکردی از هم قابل تشخیص نیستند و به تحریکات هورمونی پاسخ نمی‌دهند و چسبندگی‌های فیبروزی در عرض حفره ایجاد می‌شود. معمولاً این بافت فاقد عروق خونی بوده و در موارد شدید ممکن است در چسبندگی‌ها رشته‌های کلاژنی، نوارهای فیبری یا ماهیچه‌هایی مشابه میومتر ایجاد شده و حفره اندومتر از بین برود. چسبندگی‌های رحمی وضعیت خفیف‌تری دارد

که در آن بافت فیبروزی روس بخش‌هایی از سطح اندومتر قرار می‌گیرد. علایم آشرمن بسته به درجه و محل چسبندگی شامل خونریزی‌های غیرمعمول که از هاپیومنوره تا آمنوره، ناباروری و سقط متغیر است^[4].

تشخیص

افزایش تعداد و پیچیدگی جراحی‌های رحم به علاوه افزایش آگاهی و تکنیک‌های تشخیصی قوی‌تر باعث افزایش موارد گزارش بیماری شده است^[5]. عوارض بارداری در بیماران آشرمن شامل دکولمان، زایمان زودرس، پارگی زودرس کیسه آب، سقط مکرر و جفت‌های سرراهی است. علل ناباروری نیز انسداد لوله در محل اوستیوم و اندوسرویکس، کاهش اندازه حفره رحمی، کاهش جریان خون رحمی، کاهش پذیرش اندومتر و فیبروز میومتر گزارش شده است^[6]. قبلاً برای درمان آشرمن کورتاژ انجام می‌شد که البته هنوز در مراکزی که امکانات هیستروسکوپی ندارند، استفاده می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که کورتاژ نتایج درمانی ضعیفی به‌دنبال دارد و احتمال ایجاد پرفوراسیون رحم خیلی زیاد است^[1].

استاندارد طلایی در تشخیص آشرمن هیستروسکوپی است که امکان درمان را نیز فراهم می‌کند. روش‌های دیگری نظیر سونوهیستروگرافی با تزریق سالیان (Saline Infusion sonohysterography) نیز استفاده می‌شوند که کمتر تهاجمی بوده و مزایای دیگری نیز نسبت به هیستروسکوپی دارد ولی نمی‌تواند حین تشخیص، درمان نیز انجام دهد^[7]. اهداف اولیه در درمان آشرمن اصلاح حفره رحمی به سبب و شکل طبیعی و تحریک بازسازی اندومتر تخریب شده است. اهداف ثانویه شامل درمان علایم وابسته (نظیر ناباروری) و جلوگیری از عود مجدد چسبندگی است^[8]. بازکردن چسبندگی‌ها با هیستروسکوپی به‌عنوان استاندارد طلایی درمان مطرح است، زیرا کمتر تهاجمی بوده و با دید کامل انجام می‌پذیرد^[9]. تکنیک‌های مکانیکی، الکتریکی و لیزر در انجام هیستروسکوپی کاربرد دارد. روش مکانیکی با استفاده از قیچی روش متداول و بسیار کم‌هزینه است. همچنین آسیب‌های گرمایی ایجاد نمی‌کند و در صورت ایجاد سوراخ، احتمال بروز آسیب‌های ویسرال نسبت به روش‌های گرمایی خیلی کمتر است^[10].

درمان

هیستروسکوپی با آزادساختن چسبندگی‌ها مقاومت در برابر جریان خون زیر اندومتر را کاهش می‌دهد که به ترمیم اندومتر و افزایش ضخامت اندومتر منتهی می‌شود که برای درمان نازایی بسیار اساسی است^[11]. به‌نظر می‌رسد یک دوره سه‌ماهه برای ترمیم اندومتر بعد از هیستروسکوپی لازم است^[12]. در ادامه با بهینه‌سازی هیستروسکوپی، روش هیستروسکوپی سرپایی با عوارض کمتر از قبیل بیهوشی خفیف‌تر، عفونت کمتر و هزینه و زمان کمتر جایگزین روش متداول قبلی شده که می‌تواند در مطب انجام شود^[13]. در ادامه، مدیریت بیماری با جلوگیری از عود مجدد چسبندگی انجام می‌گیرد که به چندین روش مکانیکی با استفاده از بالون‌ها و ابزار داخل‌رحمی (Intrauterine Devices) انجام می‌شود و به جدانگه‌داشتن سطوح مقابل حفره رحمی کمک می‌کند^[14]. روش دیگر هورمون‌درمانی (استروژن) است که با تحریک بازسازی و تکثیر اندومتر از طریق افزایش فاکتورهای رشد عمل می‌کند^[8]. استفاده از ژل‌های حائل نظیر هیالورونیک‌اسید با ممانعت از تماس بین دیواره‌های رحم از چسبندگی جلوگیری می‌کند^[15]. پیوند غشای

بنیادی مشتق از مغز استخوان در اندومتر گیرنده پیوند جا گرفته و بازسازی آن را نیز افزایش داده است [25, 26] و در ادامه مشخص شد که پروژنیوتورهای اندوتلیالی مشتق از مغز استخوان در تشکیل رگ‌های خونی جدید در اندومتر دخیل بوده‌اند [26]. در واقع این سلول‌های بنیادی خاص بافتی، نیاز به حمایت دینامیک از سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان در طول بازسازی دوره‌ای اندومتر دارند.

سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک مشتق از مغز استخوان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های پروژنیوتوری اندوتلیالی با تعداد کمی در خون گردش کرده و در نواحی آسیب‌دیده قرار می‌گیرند. این سلول‌ها در بافت‌های وارده به انجام رگ‌زایی یا تغییر دودمان تمایزی به سلول‌های بافت جدید می‌پردازند [27]. شواهد نشان می‌دهند که تعداد کمی از سلول‌های مشتق از مغز استخوان به اندومتر وارد شده و به سلول‌های اندوتلیالی، استرومال و اپی‌تلیالی تبدیل می‌شوند. مطالعه تجربی روی مدل موش صحرایی، امکان بازسازی اندومتر در بیماری آشرمن توسط سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان را مورد بررسی قرار داد [28]. مدل موشی سندروم آشرمن با آسیب‌واردکردن به لومن ایجاد و سپس سلول‌های بنیادی مغز استخوان و در گروه کنترل، سالیین وارد شد. آنالیزهای هیستولوژیک پس از ۳ ماه نشان از کاهش فیبروز و ۹۰٪ میزان بارداری در گروه درمان در مقایسه با ۳۰٪ بارداری در گروه کنترل داشت. بهبود باروری بعد از پیوند سلول‌های بنیادی در این موش‌ها حاکی از نقش عملکردی سلول‌ها در بازسازی رحم است. همچنین تزریق داخل وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان به افزایش ضخامت اندومتر در مقایسه با گروه کنترل منتهی می‌شود. همچنین تعداد غدد اندومتر و رگ‌ها نیز افزایش نشان می‌دهد که به نظر می‌رسد این تغییر از طریق مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی به نواحی مصدوم و ایفای نقش ایمونومودلاتوری به وجود می‌آید [29]. در ادامه، مطالعه دیگری نقش سلول‌درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان در افزایش ضخامت اندومتر و همچنین افزایش قابل توجه در تعداد رسپتورهای استروژن و پروژسترون را تایید کرد [30]. همچنین تزریق سلول‌های بنیادی مغز استخوان انسانی نشان‌دار شده به موش‌هایی که در آنها سندروم آشرمن به صورت مکانیکی القا شده بود، نشان داد که این سلول‌ها در اطراف رگ‌های اندومتری کوچک قرار می‌گیرند [31].

نقش سلول‌های بنیادی

دانشمندان در سال ۲۰۱۵ میلادی موفق شدند که سلول‌های بنیادی جنینی را به سلول‌های اندومتر تبدیل کرده و با قراردادن آن روی داربست کلاژنی و پیوند به رحم آسیب‌دیده، آن را بازسازی کنند؛ به‌طوری که بعد از ۱۲ هفته در گروه درمان، غدد و بافت رحمی در مناطق آسیب‌دیده مشاهده شد. همچنین عملکرد رحم بازسازی‌شده نیز بررسی شد، به‌طوری که ساک‌های حاملگی و میزان بارداری در مقایسه با گروه‌های کنترل منفی یا گروه کنترل کلاژن بدون سلول بسیار بالاتر بود. اندومتر بازسازی‌شده می‌توانست از جنین تا زمان تولد محافظت نماید [41]. همچنین پیوند سلول‌های تک‌هسته‌ای مغز استخوان روی داربست کلاژنی به صورت اتولوگ باعث افزایش بازسازی رحم در بیمار مبتلا به آشرمن شد [42].

یک مطالعه آینده‌نگر نقش پیوند سلول‌های بنیادی تک‌هسته‌ای مغز استخوان به صورت اتولوگ در ۶ بیمار با سندروم آشرمن مزمن مقاوم به درمان استروژنی را مورد بررسی قرار داد [43]. ضخامت اندومتر ۶.۳ و ۹ ماه بعد اندازه‌گیری شد که در مقایسه با قبل از درمان به‌طور قابل

آمنیوتیک (Human amniotic membrane grafting) علاوه بر اینکه نظیر یک حائل آناتومیک عمل می‌کند، با عمل مشابه غشای پایه مانع از التهاب و فیبروز می‌شود [16]. مرحله بعدی در مدیریت بیماری، بازسازی بافت اندومتر است که در حالت طبیعی توسط سلول‌های بنیادی اندومتريال انجام می‌گیرد. سلول‌های بنیادی اندومتر مسئول بازسازی دوره‌ای اندومتر در سیکل‌های قاعدگی هستند که تحت تاثیر دوره‌ای استروژن مهاجرت کرده و به گروهی از سلول‌های پیش‌ساز که به سلول‌های اپی‌تلیالی، استرومایی و عروقی در اندومتر تمایز می‌یابند، تبدیل می‌شوند.

با توجه به نقش سلول‌های بنیادی اندومتر در بازسازی اندومتر در هر سیکل قاعدگی، کاهش عملکرد یا تعداد آنها نیز می‌تواند باعث ایجاد ضخامت کم و بی‌نظمی اندومتر شود که قابلیت حمایت جنین را نخواهد داشت [23]. همچنین به نظر می‌رسد در اندومتريوم آسیب‌دیده یا اندومتری که چسبندگی دارد، کارکرد ناقص سلول‌های بنیادی باعث ایجاد اندومتر فاقد عملکرد می‌شود. به ویژه در مورد سندروم آشرمن فرض بر این است که فقدان سلول‌های بنیادی اندومتريال باعث بروز بیماری می‌شود، به‌طوری که حذف کامل حفره رحم به دلیل چسبندگی باعث آمنوره و ناباروری می‌شود [4, 24].

سلول‌درمانی

سلول‌های بنیادی سلول‌های تمایز نیافته با قابلیت خودسازی و همچنین تمایز به انواع سلول‌ها هستند. تقریباً تمامی بافت‌ها و ارگان‌های بدن جمعیتی از سلول‌های بنیادی دارند. سلول‌های بنیادی بالغ یا سلول‌های بنیادی بافتی نقش مهمی در بازسازی و ترمیم بافت‌ها ایفا می‌کنند. این سلول‌ها با تقسیم سلولی نامتقارن تکثیر یافته و در نهایت به دودمان سلولی خاصی تمایز می‌یابند. اندومتر در انسان قابلیت بازسازی بسیار زیادی دارد که در طول زندگی تولیدمثلی زن بیشتر از ۴۰۰ سیکل رشد، تمایز و تخریب دارد [17]. در فاز تکثیر سیکل قاعدگی، اندومتر تحت تاثیر استروژن گردش خون در هر سیکل بین ۱۰-۴ میلی‌متر رشد می‌کند. بازسازی اندومتر همچنین بعد از زایمان و در زنان یائسه تحت درمان استروژن نیز اتفاق می‌افتد. سطح بازسازی بافتی مشابه بافت خون‌ساز و اپی‌تلیوم روده و پوست است. از قدیم گمان وجود سلول‌های بنیادی اندومتريال به دلیل خاصیت دینامیکی اندومترو بازسازی آن در هر چرخه قاعدگی وجود داشته است [18]. تا اینکه در سال ۲۰۰۴ میلادی سلول‌های بنیادی بالغ برای اولین بار از اندومتر جدا شد [19]. این سلول‌های بنیادی مارکرها و کلونی‌زایی و ویژگی‌های تمایزی مشابه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارد که امکان بازسازی سریع به اندومتر را می‌دهد که برای حفظ بارداری لازم است.

از نظر بافتی اندومتر شامل لایه‌های پایه و عملکردی است و به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی در بخش‌های عملکردی و پایه‌ای اندومتر وجود دارند [20, 21]. سه نوع سلول بنیادی (مزانشیمی، اپی‌تلیالی و اندوتلیالی) در اندومتر وجود دارد که نقش کلیدی در حفظ هومئوستازی بافت ایفا می‌کنند و به نظر می‌رسد عملکرد آنها در بیماری‌های وابسته به تکثیر ناقص اندومتر، دچار اختلال می‌شود. همچنین تحت تغییرات هورمونی سیستمیک مانند افزایش چرخه‌ای در سطح سرمی استرادیول سلول‌های بنیادی مهاجرت می‌کنند و به سلول‌های پیش‌ساز تبدیل می‌شوند که در میکرومحیط مشخصی به نوع خاصی از سلول‌های تمایز یافته نظیر اپی‌تلیال، استروما و عروق تبدیل می‌شوند [22]. اولین بار در سال ۲۰۰۴، تیلور با ردیابی سلول‌های بنیادی مغز استخوان در بیمارانی که پیوند سلول‌های بنیادی آلوژن دریافت کرده‌اند متوجه شد سلول‌های

ملاحظه‌ای افزایش داشت. همچنین ۵ بیمار قاعدگی را از سر گرفتند. نتایج این مطالعات در مجموع حاکی از نقش اساسی سلول‌های بنیادی مغز استخوان در بازسازی اندومتر نازک و آسیب‌دیده است. این بازسازی می‌تواند به دلیل الحاق سلول‌های بنیادی مغز استخوان به داخل اندومتر و تمایز به اپی‌تلیوم و استرومای اندومتر باشد یا سلول‌های بنیادی با فراهم‌آوردن فاکتورهای رشد، اثر ایمونومودولاتوری در فعال‌سازی سلول‌های پروژنیوتوری اندومتر دارند. جمعیت سلول‌های بیان‌کننده CD133/VEGFR2 از سلول‌های مشتق از مغز استخوان خاصیت اندوتلیالی دارند که در رگ‌زایی مجدد نقش دارند^[44] و در درمان بیماری‌هایی نظیر ایسکمی اندام، انفارکتوس پست میوکاردیال، آنژین مقاوم و اترواسکلروز نتایج خوبی نشان داده‌اند^[45, 46].

در سال ۲۰۱۶ میلادی یک مطالعه آینده‌نگر بدون کنترل روی ۱۶ بیمار آشرمن یا اتروفی اندومتر به‌منظور بررسی بی‌خطر و موثر بودن سلول‌درمانی با سلول‌های CD133+ مشتق از مغز استخوان انجام شد. این سلول‌ها با متحرک‌نمودن سلول‌های مذکور به داخل خون وریدی جداسازی و به عروق مارپیچی (Arteries Spiral) تزریق شد. ۲ ماه بعد ضخامت اندومتر به‌طور قابل توجه افزایش یافت (از متوسط ۳/۴ به ۶/۷ میلی‌متر). بعد از ۳ ماه و در برخی بیماران بعد از گذشت ۶ ماه از سلول‌درمانی وضعیت حفره رحمی با هیستروسکوپی بررسی شد. تمام بیماران بهبود در وضعیت و مرحله بیماری را نشان دادند، هرچند حفره رحمی در همه بیماران طبیعی نبود، به ویژه بیمارانی که در مرحله سوم بیماری بودند به مرحله اول رسیدند و ۲ نفر از بیمارانی که در مرحله دوم بودند، حفره رحمی کاملاً طبیعی ایجاد شد و بقیه موارد هم به مرحله یک تبدیل شدند. همچنین دانسیته رگ‌های بالغ و مدت زمان و حجم قاعدگی در سه‌ماهه اول افزایش داشت^[44]. وضعیت بالینی بیماران براساس حجم و مدت زمان پریود بخصوص در سه ماهه اول، بهبود قابل توجهی نشان داد. علاوه بر اینکه این اثر به‌صورت تدریجی از ۵ روز در ماه اول به ۳ روز در ماه سوم کاهش یافت و حجم خون قاعدگی نیز در طول سه ماه کم شد، بهبود قابل توجهی در ضخامت اندومتر از ۴/۳ میلی‌متر (بین ۰/۵ تا ۲/۷ میلی‌متر) به ۶/۷ میلی‌متر (بین ۳/۱ تا ۱۲ میلی‌متر) نیز به وقوع پیوست که از لحاظ آماری معنی‌دار بود. سلول‌های CD133+ پیش‌سازهای اندوتلیالی هستند که قابلیت بهبود رگ‌زایی مجدد را دارند. در این بیماران بعد از ۳ ماه از سلول‌درمانی، افزایش معنی‌داری در تعداد رگ‌های خونی و بهبود مشخص در لایه‌های اپیتلیال و استرومال اندومتر مشاهده شد و هیچ‌گونه عوارض جانبی در این مطالعه گزارش نشد. در سال ۲۰۱۷ میلادی محققان به‌منظور مقایسه اثر درمانی بین دو نوع سلول بنیادی مشتق از مغز استخوان با سلول بنیادی اندومتر و همچنین روش تزریق از طریق رحم یا داخل وریدی مطالعه‌ای روی موش انجام دادند. نتایج این تحقیق پس از ۳ هفته نشان داد که بهترین روش تزریق سیستمیک بوده و سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان خیلی بیشتر از سلول‌های اندومتر در رحم جا گرفته‌اند^[47]. چربی زیرجلدی منبع فراوان و در دسترس از سلول‌های استرومال عروقی و سلول‌های بنیادی بافت چربی است که درمان جدیدی برای بیمارانی که آسیب‌های بافتی دارند ایجاد کرده است. قدرت زنده‌ماندن و تمایز این سلول‌ها بعد از پیوند و همچنین اثرات ضدآپوپتوتیک و ضدالتهابی، این سلول‌ها را به گزینه مناسبی برای سلول‌درمانی تبدیل نموده و از آنها برای درمان مولتیپل اسکلروزیس، بیماری‌های مغزی و همچنین بیماری‌های ارتوپدی استفاده شده است^[39]. سلول‌های استرومال شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی،

پری‌سیتها، فیبروبلاست و سلول‌های پروژنیوتوراندوتلیال است. درصد بالایی از این سلول‌ها مارکر CD34 را بیان می‌کنند که با رگ‌زایی مرتبط است^[33]. این ترکیب سلولی منبع غنی با خواص ایمونومودولاتوری و ترمیمی است و به‌نظر می‌رسد پتانسیل بازسازی سلول‌های استرومال عروقی به دلیل هتروژنیته آن باشد که به‌طور هم‌زمان باعث فعال‌سازی چندین مکانیزم بازسازی می‌شود. علاوه بر این، سلول‌های استرومال عروقی حاوی سلول‌های مونوسیت و ماکروفاژ با خواص ضدالتهابی هستند. سلول‌های استرومال عروقی ویژگی‌های برجسته‌ای همچون خواص ضدالتهابی، ایمونومودولاتوری، رگ‌زایی و احیاسازی دارند و با ترشح میانجی‌ها منجر به اثرات ترمیم‌کننده مثل ترمیم زخم، اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدچروک می‌شوند. این سلول‌ها در درمان بیماری‌های دژنراتیو نظیر ارتوپدی و عصبی استفاده می‌شوند. تحقیقات حاکی از ایمنی بالای این سلول‌ها پس از تزریق به بیماران به روش‌های مختلف است^[32]. این سلول‌ها پتانسیل تمایز به سلول‌های استخوانی، چربی، ماهیچه‌ای و غضروفی را دارند. همچنین این سلول‌ها فاکتورهای رشد مختلفی مرتبط با ترمیم زخم، رگ‌زایی و خون‌سازی تولید می‌کنند که به تسریع در بهبود زخم، ترمیم بافت آسیب‌دیده و مکانیزم‌های التهابی محلی کمک می‌کنند. سلول‌های استرومال عروقی از بافت چربی، بسیار مشابه سلول‌های تک‌هسته‌ای جداشده از مغز استخوان هستند^[35] و حتی به‌نظر می‌رسد از نظر قدرت تمایز^[36] پتانسیل رگ‌زایی^[37] و اثرات ایمونومودولاتوری^[38] نسبت به این سلول‌ها بهتر هم عمل کنند. با توجه به ملزومات و احتمال آلودگی برای کشت و تکثیر سلول‌ها در شیشه (*in vitro*)، استفاده از این سلول‌ها در درمان ساده‌تر و کم‌خطرتر است. همچنین تهیه بافت چربی می‌تواند با روش‌های مطمئنی نظیر لیپوساکشن انجام گیرد. در سال ۲۰۱۷ میلادی مطالعات بی‌خطر بودن در استفاده از این سلول‌ها به‌صورت اتولوگ در درمان چندین بیماری دژنراتیو انجام و چندین روش پیوند سلول نیز بررسی شد. نتایج این مطالعه که روی ۶۷۶ بیمار در ۵ مرکز درمانی در ایالات متحده انجام گرفته نشان دادند که استفاده از این سلول‌ها به‌طور کلی بی‌خطر بوده و موارد معدودی اثرات جانبی مشاهده شد که مربوط به سلول‌درمانی نبود^[32]. این سلول‌ها به‌صورت اتولوگ در چندین مورد کارآزمایی بالینی از جمله بهبود نقایص استخوانی ناشی از تروما، حجم‌دهی سینه، درمان فیستول‌های بیماران دچار کرون و بهبود زخم در زخم‌های مزمن به‌کار رفته است^[40]. در سال ۲۰۱۵ میلادی از سلول‌های استرومال عروقی در درمان بیماری آشرمن در جونده استفاده شد که میزان بیان VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ۲۹٪ کاهش و میزان خون رحم افزایش قابل توجه داشت.

چشم‌انداز

تا فوریه ۲۰۱۹ میلادی چهار کارآزمایی بالینی برای استفاده از سلول‌درمانی در درمان آشرمن یا اتروفی اندومتر در سایت کارآزمایی‌های بالینی ایالات متحده ثبت شده است. گروه تحقیقاتی سیمون از اسپانیا نتایج قابل توجه مطالعه فاز یک خود را گسترش داده و مجوز مطالعه فاز یک/دو را از آژانس پزشکی اروپا دریافت کرده است. ۲۲ بیمار با استفاده از سلول‌های بنیادی CD133+ (Advanced ATMP پروتکل Therapeutic Medicinal Product) برای مقدار ایمنی و اثربخشی درمان با توجه به بازسازی اندومتر، پذیرش، میکروبیوم رحم و نتایج باروری در طولانی مدت وارد مطالعه خواهند شد. با پیشرفت‌های صورت گرفته امید به درمان بیماری‌هایی نظیر سندرم

Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries. *Fertil Steril*. 2013;99(7):2092-6.e3

13- Emanuel MH. New developments in hysteroscopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27(3):421-9.

14- Lin X, Wei M, Li TC, Huang Q, Huang D, Zhou F, et al. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):512-6.

15- Bosteels J, Weyers S, Mol BW, D'Hooghe T. Anti-adhesion barrier gels following operative hysteroscopy for treating female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Surg*. 2014;11:113-27.

16- Amer MI, Abd-El-Maeboud KH, Abdelfatah I, Salama FA, Abdallah AS. Human amnion as a temporary biologic barrier after hysteroscopic lysis of severe intrauterine adhesions: Pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(5):605-11.

17- Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence?. *Hum Reprod Update*. 2007;13(1):87-101.

18- Xu Y, Zhu H, Zhao D, Tan J. Endometrial stem cells: Clinical application and pathological roles. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22039-44.

19- Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod*. 2004;70(6):1738-50.

20- Gargett CE, Nguyen HP, Ye L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(4):235-51.

21- Gargett CE, Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(11):818-34.

22- Du H, Taylor HS. Stem cells and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(3):235-41.

23- Gargett CE, Healy DL. Generating receptive endometrium in Asherman's syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(1):49-52.

24- Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: The first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):137-63.

25- Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA*. 2004;292(1):81-5.

26- Mints M, Jansson M, Sadeghi B, Westgren M, Uzunel M, Hassan M, et al. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient. *Hum Reprod*. 2008;23(1):139-43.

27- Kørbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair - a new therapeutic concept?. *N Engl J Med*. 2003;349(6):570-82.

28- Alawadhi F, Du H, Cakmak H, Taylor HS. Bone Marrow-Derived Stem Cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman's syndrome. *PLoS One*. 2014;9(5):e96662.

29- Jing Z, Qiong Z, Yonggang W, Yanping L. Rat bone marrow mesenchymal stem cells improve regeneration of thin endometrium in rat. *Fertil Steril*. 2014;101(2):587-94.

30- Wang J, Ju B, Pan C, Gu Y, Zhang Y, Sun L, et al. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of intrauterine adhesions in rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(4):1553-60.

31- Cervelló I, Gil-Sanchis C, Santamaría X, Cabanillas S, Díaz A, Faus A, et al. Human CD133(+) bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a

آشرمن و اندومتر نازک به وجود آمده است. درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان، اندومتر، خون قاعدگی و خون بند ناف می‌تواند به بازسازی اندومتر کمک کند. در سال ۲۰۱۷، آژانس دارویی اروپا استفاده از سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک در درمان بیماری آشرمن را به‌عنوان داروی بیولوژیک اورفان تصویب کرد.

روش‌های مختلفی برای افزایش زنده‌ماندن سلول‌های پیوندشده نیز کشف شده است. انواعی از بیوموادها نظیر داربست‌ها، هیدروژل و نانوحامل‌های چربی می‌توانند ارسال دارویی/سلولی را افزایش داده و منجر به افزایش نتیجه سلول‌درمانی شوند که در حال حاضر مطالعات بالینی در این زمینه در حال انجام است.

نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن نقش اندومتر در بارداری و سلامتی زنان، حفظ ساختار فیزیولوژیکی و بازسازی آن پس از آسیب بسیار حایز اهمیت است. معرفی هیستروسکوپی به‌عنوان استاندارد طلایی درمان بیماران مرتبط تاثیر زیادی در بهبود نتایج درمان و بارداری داشته است. هرچند به دلیل درصد بالای چسبندگی پس از عمل، روش‌های متنوعی برای جلوگیری از عود مجدد معرفی و بررسی شده است. اخیراً مطالعات زیادی روی سلول‌های بنیادی انجام شده که نشان از عملکرد مثبت آنها به‌عنوان گزینه درمانی است.

منابع

- 1- Conforti A, Alviggi C, Mollo A, De Placido G, Magos A. The management of Asherman syndrome: A review of literature. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:118.
- 2- Santamaria X, Mas A, Cervelló I, Taylor H, Simon C. Uterine stem cells: From basic research to advanced cell therapies. *Hum Reprod Update*. 2018;24(6):673-93.
- 3- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2006;86(5 Suppl 1):S148-55.
- 4- Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil Steril*. 2012;98(1):11-20.
- 5- Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(5):555-69.
- 6- March CM. Asherman's syndrome. *Semin Reprod Med*. 2011;29(2):83-94.
- 7- Seshadri S, Khalil M, Osman A, Clough A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. The evolving role of Saline Infusion Sonography (SIS) in infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;185:66-73.
- 8- Johary J, Xue M, Zhu X, Xu D, Velu PP. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: Systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(1):44-54.
- 9- Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril*. 2008;89(4):759-79.
- 10- Song D, Liu Y, Xiao Y, Li TC, Zhou F, Xia E. A matched cohort study comparing the outcome of intrauterine adhesiolysis for Asherman's syndrome after uterine artery embolization or surgical trauma. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(6):1022-8.
- 11- Mohamed Amer MI, Omar OH, El Sherbiny Hamed M, Dahroug EG. Subendometrial blood flow changes by 3-dimensional power Doppler ultrasound after hysteroscopic lysis of severe intrauterine adhesions: Preliminary study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(3):495-500.
- 12- Yang JH, Chen MJ, Chen CD, Chen SU, Ho HN, Yang YS.

- 40- Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):180-8.
- 41- Song T, Zhao X, Sun H, Li X, Lin N, Ding L, et al. Regeneration of uterine horns in rats using collagen scaffolds loaded with human embryonic stem cell-derived endometrium-like cells. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(1-2):353-61.
- 42- Zhao G, Cao Y, Zhu X, Tang X, Ding L, Sun H, et al. Transplantation of collagen scaffold with autologous bone marrow mononuclear cells promotes functional endometrium reconstruction via downregulating $\Delta Np63$ expression in Asherman's syndrome. *Sci China Life Sci*. 2017;60(4):404-16.
- 43- Singh N, Mohanty S, Seth T, Shankar M, Bhaskaran S, Dharmendra S. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy. *J Hum Reprod Sci*. 2014;7(2):93-8.
- 44- Santamaria X, Cabanillas S, Cervelló I, Arbona C, Raga F, Ferro J, et al. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: A pilot cohort study. *Hum Reprod*. 2016;31(5):1087-96.
- 45- Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med*. 2003;9(6):702-12.
- 46- Jimenez-Quevedo P, Gonzalez-Ferrer JJ, Sabate M, Garcia-Moll X, Delgado-Bolton R, Llorente L, et al. Selected CD133+ progenitor cells to promote angiogenesis in patients with refractory angina: Final results of the PROGENITOR randomized trial. *Circ Res*. 2014;115(11):950-60.
- 47- Liu Y, Tal R, Pluchino N, Mamillapalli R, Taylor HS. Systemic administration of bone marrow-derived cells leads to better uterine engraftment than use of uterine-derived cells or local injection. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):67-76.
- murine model of Asherman syndrome. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1552-60.e1-3.
- 32- Comella K, Parlo M, Daly R, Depasquale V, Edgerton E, Mallory P, et al. Safety analysis of autologous stem cell therapy in a variety of degenerative diseases and injuries using the stromal vascular fraction. *J Clin Med Res*. 2017;9(11):935-42.
- 33- Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, et al. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*. 2008;102(1):77-85.
- 34- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211-28.
- 35- García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(7):1416-23.
- 36- Hayashi O, Katsube Y, Hirose M, Ohgushi H, Ito H. Comparison of osteogenic ability of rat mesenchymal stem cells from bone marrow, periosteum, and adipose tissue. *Calcif Tissue Int*. 2008;82(3):238-47.
- 37- Ikegame Y, Yamashita K, Hayashi S, Mizuno H, Tawada M, You F, et al. Comparison of mesenchymal stem cells from adipose tissue and bone marrow for ischemic stroke therapy. *Cytotherapy*. 2011;13(6):675-85.
- 38- Keyser KA, Beagles KE, Kiem HP. Comparison of mesenchymal stem cells from different tissues to suppress T-cell activation. *Cell Transplant*. 2007;16(5):555-62.
- 39- Riordan NH, Ichim TE, Min WP, Wang H, Solano F, Lara F, et al. Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *J Transl Med*. 2009;7:29.