

اثر درمانی سلول‌های بنیادی بر کاهش میزان

چسبندگی‌های داخل رحمی: مقاله مروری

سیده الناز نظری^۱، دکتر امیر آوان^۲، دکتر سید مهدی حسینیان مهر^۳، دکتر

مجید خزاعی^{۴*}

۱. دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه ژنتیک انسانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استاد گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۰۸

خلاصه

مقدمه: سندرم آشرمن (AS) یک اختلال اکتسابی و مقاوم به درمان در زنان است که در حال حاضر روش‌های درمانی آن محدود و غیرمؤثر است. درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی اخیراً به روشی جدید برای درمان آسیب‌های بافتی و فیبروز تبدیل شده است. امروزه سلول درمانی به‌عنوان یک استراتژی جدید برای بازسازی و مدیریت اختلالات آندومتر مانند سندرم آشرمن پیشنهاد شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی خلاصه‌ای از پژوهش‌هایی که نقش کلیدی سلول درمانی را در درمان اختلالات و چسبندگی‌های داخل رحمی نشان داده‌اند، انجام شد.

روش کار: در این مقاله مروری مقالات مرتبط با نقش سلول‌های بنیادی در پیشگیری و درمان چسبندگی‌های داخل رحمی در پایگاه‌های اطلاعاتی از جمله ISI, Google scholar, PubMed, Scopus, SID با استفاده از کلمات کلیدی Asherman's syndrome, Intrauterine adhesions, Stem cell therapy بدون در نظر گرفتن بازه زمانی مورد جستجو قرار گرفتند. در پایان کار، داده‌های ورودی به‌صورت کیفی بررسی و تحلیل شدند.

یافته‌ها: مطالعات بررسی شده، پیوند سلول‌های بنیادی مختلف از منابع متنوع از جمله مغز استخوان، بافت چربی، مایع آمنیوتیک، جفت و خون قاعدگی را نشان می‌دهند که در منطقه آندومتر رحم سبب بازسازی آندومتر و بازگردانی قدرت باروری در سندرم آشرمن می‌شوند. مطالعات صورت گرفته نشان داده‌اند که پیوند سلول‌های BMSC و MenSC، نه تنها در مطالعات حیوانی، بلکه در مطالعات بالینی نیز منجر به بازسازی و شکل‌گیری ساختار بافتی آندومتر آسیب دیده شده است. در مدل‌های پیش بالینی نیز سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی (ASC)، سلول‌های بنیادی مشتق از مایع آمنیون (AFSC) و سلول‌های بنیادی مشتق از جفت (PSC)، توانسته‌اند از طریق افزایش ضخامت اپی‌تلیال و کاهش میزان ترشح و رسوب کلاژن، نقش مؤثری را در بازسازی و تقویت آندومتر رحم داشته باشند. **نتیجه‌گیری:** استفاده از سلول‌های بنیادی می‌تواند نقش مهمی در بازسازی و شکل‌گیری بافت آندومتر رحم داشته باشد و می‌تواند در پیشگیری و درمان چسبندگی‌های داخل رحمی مؤثر واقع شود.

کلمات کلیدی: چسبندگی داخل رحم، سلول بنیادی، سندرم آشرمن

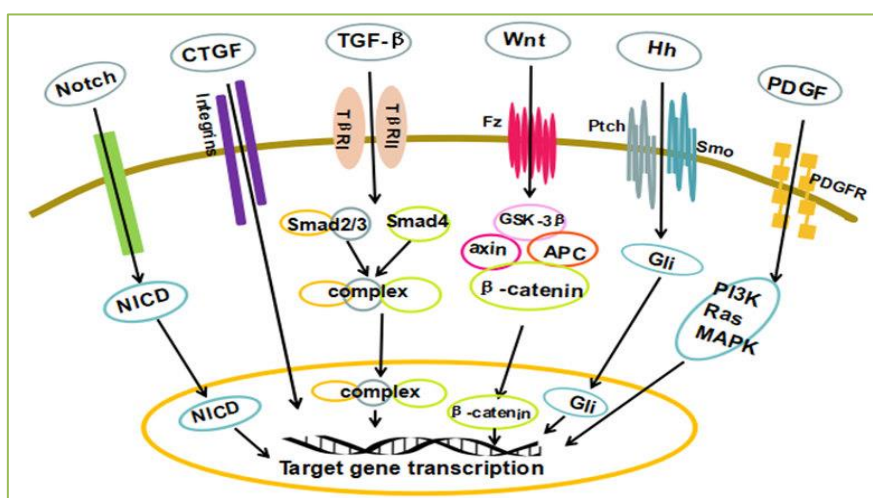
* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مجید خزاعی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۰۲۲۲۰؛ پست الکترونیک:

khazaeim@mums.ac.ir

مقدمه

چسبندگی داخل رحمی برای اولین بار در سال ۱۸۹۴ توسط فریتچ توصیف شد (۱). بعدها در سال ۱۹۵۰، آشرمن شرح کاملی از سندرم آشرمن (AS)^۱ را ارائه داد (۲). سندرم آشرمن که تحت عنوان چسبندگی داخل رحمی نیز شناخته می‌شود، وضعیتی است که در طی آن آندومتر عملکردی از بین می‌رود و حفره رحم توسط بافت اسکار احاطه می‌شود. اعتقاد بر این است

که علت چسبندگی‌های داخل رحمی فیبروز دیواره‌های رحم پس از تخریب لایه پایه آندومتر است که به موجب آن بخش استرومای آندومتر با بافت فیبروز و غدد با لایه اپی‌تلیال غیرفعال مکعبی-ستونی جایگزین می‌شوند. (TGF- β)^۲ واسطه اصلی در ایجاد بافت فیبروز است که به‌طور قابل توجهی در غلظت‌های بالا در آندومتر فیبروزی شده یافت می‌شود (شکل ۱) (۳).



شکل ۱- مسیرهای کلیدی پیام‌رسان در ایجاد بافت فیبروز. فاکتور TGF- β و پروتئین‌های Smad نقش اصلی را در ایجاد بافت فیبروز بر عهده دارند. مسیرهای پیام‌رسان Wnt، PDGF، و Notch نیز در شکل‌گیری فیبروز نقش مهمی دارند (۳).

دوره‌ای)، درد لگن و آندومتریوز شوند. علاوه بر این، چسبندگی داخل رحمی می‌تواند به‌طور بالقوه از کاشت بلاستوسیست جلوگیری کند، خون‌رسانی به رحم و جنین اولیه را مختل کند و بنابراین منجر به ناباروری یا سقط مکرر جنین در بیماران مبتلا به سندرم آشرمن شود (۸-۶).

سلول‌های بنیادی به آن دسته از سلول‌های تمایز نیافته‌ای در بدن اطلاق می‌شوند که دارای قدرت خود تکثیری بالا بوده و قابلیت تمایز و تبدیل به سلول‌های مختلف بدن را دارند (۹). مطالعات نشان می‌دهند که ظرفیت بازسازی آندومتر رحم به سلول‌های بنیادی حاضر در لایه قاعده‌ای بافت آندومتر مرتبط است که تعداد آنها در طی آسیب‌های رحمی کاهش پیدا می‌کند و به‌نظر می‌رسد که این سلول‌ها مسئول بازسازی دوره‌ای آندومتر می‌باشند (۱۰، ۱۱). بررسی‌ها نشان می‌دهند که

میوفیبروبلاست‌هایی که توسط TGF- β فعال شده‌اند، پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM)^۳ که شامل کلاژن‌های نوع I، III، IV، V هستند را تولید می‌کنند. تولید، ترشح و رسوب کنترل نشده ماتریکس خارج سلولی و کلاژن‌های فیبری، بافت فیبروز و چسبندگی‌های داخل رحمی را ایجاد می‌کنند (۴). رایج‌ترین عوامل خطر در ایجاد چسبندگی‌های داخل رحمی کورتاژ، عفونت‌های داخل رحمی و یا هر عمل جراحی مرتبط با رحم نظیر میومکتومی، متروپلاستی و برداشتن سپتوم رحم می‌باشند که لایه پایه آندومتر را مختل می‌کنند و چسبندگی‌های داخل رحمی را ایجاد می‌کنند (۵). اکثر زنان مبتلا به چسبندگی‌های داخل رحمی بسته به وسعت بیماری و مقدار چسبندگی در حفره رحم می‌توانند بدون علامت باشند و یا دچار اختلالات قاعدگی (آمنوره، دیسمنوره و یا هیپومنوره

¹ Asherman Syndrome

² Transforming Growth Factor- β

³ Extra Cellular Matrix

در زنان با چسبندگی‌های داخل شکمی، تعداد سلول‌های بنیادی به مقدار قابل توجهی کاهش می‌یابد که این امر می‌تواند توانایی خود ترمیمی آندومتر آسیب‌دیده را تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین وقتی رحم آسیب می‌بیند، کاهش تعداد سلول‌های بنیادی می‌تواند بازسازی آندومتر را تحت تأثیر قرار دهد. از این رو پیوند سلول‌های بنیادی می‌تواند در درمان چسبندگی‌های داخل رحمی مؤثر واقع شود (۱۲). مطالعه حاضر با هدف بررسی پژوهش‌هایی است که اثرات درمانی سلول‌های بنیادی مختلف را در بازسازی و شکل‌گیری بافت آندومتر رحم نشان می‌دهند.

شیوع سندرم آشرمن می‌تواند از نظر مکان جغرافیایی و جمعیت مورد مطالعه متفاوت باشد. میزان شیوع بین ۰/۳٪ در زنانی که از دستگاه‌های داخل رحمی استفاده کردند تا ۲۱/۵٪ در زنانی که تحت کورتاژ پس از زایمان قرار گرفتند، متفاوت است (۱۳). هر عاملی که به آندومتر آسیب برساند، ممکن است منجر به ایجاد چسبندگی‌های داخل رحمی شود. علت اصلی چسبندگی داخل رحمی، آسیب به لایه پایه آندومتر پس از کورتاژ است. بررسی ۱۸۵۶ نفر از زنان مبتلا به چسبندگی داخل رحمی نشان داده است که ۶۷٪ بیماران به دلیل سقط جنین و ۲۲٪ نیز به دلیل خونریزی پس از زایمان تحت عمل کورتاژ قرار گرفته‌اند. ضربه و آسیب به رحم افراد غیرباردار نیز می‌تواند چسبندگی‌های داخل رحمی ایجاد کند، اما احتمال آن کمتر است. به‌عنوان مثال، چسبندگی پس از کورتاژ تشخیصی ۱/۶٪، بعد از میومکتومی شکمی ۱/۳٪، بعد از بیوپسی یا پلی‌پکتومی دهانه رحم ۰/۵٪ و بعد از قرار دادن دستگاه داخل رحمی (IUD)، ۰/۲٪ تخمین زده می‌شود (۱۴).

در طی ۲۰ سال گذشته، بررسی‌های داخل رحمی که توسط روش‌های جدید آندوسکوپی فراهم شده است، انقلابی را در تشخیص و مدیریت سندرم آشرمن و چسبندگی‌های داخل رحمی ایجاد کرده است. سندرم آشرمن باید در زنان دارای مشکلات قاعدگی (هیپومنوره یا آمنوره)، ناباروری با سابقه کورتاژ و یا دیگر جراحی‌های داخل رحمی در نظر گرفته شود. با استفاده از معاینه ساده لگن نمی‌توان سندرم آشرمن را تشخیص داد، بنابراین تشخیص دقیق تنها با تصویربرداری از حفره

رحم امکان‌پذیر است. روش‌های تشخیصی مختلفی برای سندرم آشرمن و چسبندگی‌های داخل رحمی وجود دارد که از جمله آن می‌توان به روش‌های هیستروسالپینگوگرافی (HSG)^۱ سونوگرافی ترانس واژینال، تصویرسازی تشدید مغناطیسی (MRI)^۲ و سونو هیستوگرافی (3D-SHG)^۳ اشاره کرد، اما با وجود روش‌های مذکور در ارزیابی اختلالات، روش هیستروسکوپی همچنان به‌عنوان روش استاندارد طلایی در نظر گرفته می‌شود. هیستروسکوپی یک دید واقعی از حفره رحم و امکان تعریف دقیق از محل، میزان و مشخصات هر نوع چسبندگی را ارائه می‌دهد و این بهترین ابزار برای ارزیابی آندومتر است. در حال حاضر هیستروسکوپی درمان فوری را در برخی موارد امکان‌پذیر می‌کند (۱۵-۱۸).

پس از تشخیص چسبندگی داخل رحمی، هنگامی که علائم درد یا قاعدگی وجود دارد و یا زمانی که سابقه ناباروری یا سقط‌های مکرر جنین وجود دارد، درمان‌های لازم در نظر گرفته می‌شود. مهم‌ترین اقدامی که در درمان چسبندگی داخل رحمی وجود دارد، درمان جراحی است که به‌عنوان یک معیار استاندارد در مدیریت سندرم آشرمن محسوب می‌شود. درمان‌های دارویی هیچ نقشی در درمان چسبندگی‌های ایجاد شده در رحم ندارند. با وجود این درباره روش‌های مطلوب و مؤثر درمان چسبندگی اتفاق نظر وجود ندارد. هدف اصلی درمان چسبندگی‌های داخل رحمی، بازگرداندن وضعیت طبیعی، حجم و شکل حفره رحم است و اهداف بعدی نیز جلوگیری از عود چسبندگی و درمان علائم همراه است که در ۶۶٪ مواقع رخ می‌دهد (۱۹). درمان با هیستروسکوپی امکان تجزیه چسبندگی داخل رحمی را تحت دید مستقیم و بزرگ‌نمایی رحم فراهم می‌کند. اتساع رحم نقش مهمی در دید و جداسازی دیواره‌های رحم، افزایش کشش در محل چسبندگی و جداسازی راحت‌تر چسبندگی‌ها دارد. مطالعات بالینی زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد این روش در درمان آسیب‌های داخل رحمی مؤثر است؛ به‌طوری‌که بعد از درمان چسبندگی با هیستروسکوپی در حدود ۸۸٪ بیماران

¹ Hysterosalpingography

² Magnetic Resonance Imaging

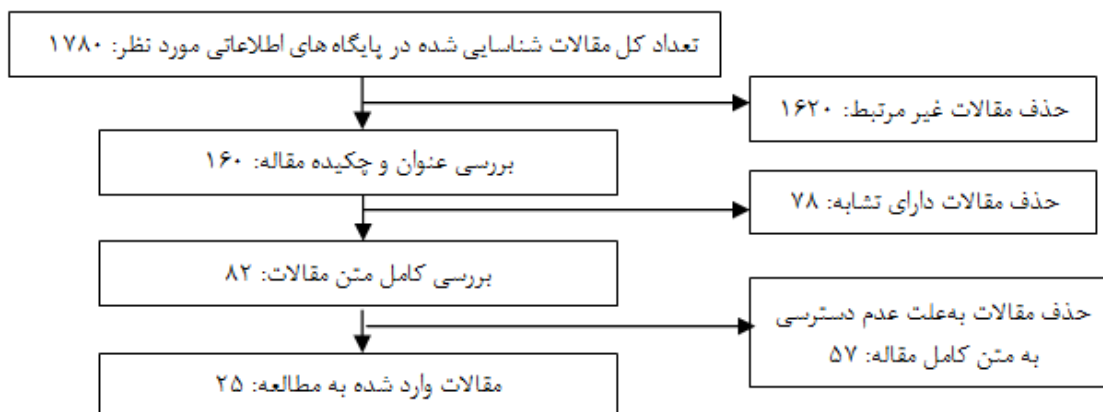
³ Three-Dimensional Sonohysterography

رحمی صورت گرفت. در این مقاله کلمات کلیدی Intrauterine Asherman's syndrome، Stem cell therapy، adhesions در پایگاه‌های اطلاعاتی ISI، Google scholar، PubMed، Scopus و SID به هر دو زبان فارسی و انگلیسی جستجو گردید و تمام مطالعات تجربی که با هدف بررسی نقش به کارگیری سلول‌های بنیادی در درمان چسبندگی‌های داخل رحمی مقاوم در برابر قاعدگی و باروری بود، وارد شدند. در انتخاب مقالات، محدودیت زمانی در نظر گرفته نشد. معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل مجموعه مطالعاتی بود که نمایه‌های ایمنی و اثربخشی اولیه سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان، خون قاعدگی، مایع آمنیون، جفت و بافت چربی را در بازسازی آندومتر به منظور جلوگیری از چسبندگی‌های داخل رحمی و بهبود باروری نشان داده‌اند. مقالات غیر مرتبط با موضوع حذف شدند و مقالات مناسب وارد مطالعه شدند. عنوان و چکیده مقالات به‌طور کامل مورد بررسی قرار گرفت. مقالات دارای تشابه با موضوع از مطالعه خارج شده و سپس متن کامل مقالات مرتبط مورد ارزیابی قرار گرفتند. به‌علت عدم دسترسی به متن کامل برخی مقالات، تعدادی از مطالعات حذف و در نهایت ۲۵ مقاله با متن کامل وارد مطالعه شدند. شکل ۲، تعداد مطالعات جستجو شده و فرایند انتخاب و ورود مقالات به مطالعه را نشان می‌دهد.

مبتلا به ناهنجاری‌های قاعدگی، قاعدگی طبیعی خود را به‌دست آورند. هیستروسکوپی از یک روش برشی برای بازگردانی حفره رحم استفاده می‌کند که یک روش ساده، مؤثر و کم‌تهاجمی است که برای تشخیص و درمان مشکلات رحمی و غدد درون رحم مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۰، ۲۱). روش‌های مختلفی برای جلوگیری از ایجاد چسبندگی‌های داخل رحمی مورد استفاده قرار می‌گیرند که از جمله آن می‌توان به استفاده از دستگاه‌های داخل رحمی (IUD) کاتتر فولی، بالون باد شده و غشاهای دارای اثرات ضدچسبندگی (Anti-adhesion Barriers) مانند ژل‌های هیالورونیک اسید، گرافت‌های آمیون و سدیم کربوکسی متیل سلولز اشاره کرد. بسیاری از پزشکان برای کمک به کاهش اسکار و تقویت بازسازی آندومتر طبیعی، مکمل استروژن را نیز در درمان پس از عمل توصیه می‌کنند (۵، ۲۶-۲۲). مطالعات نشان می‌دهند که مدت‌هاست که سلول درمانی برای درمان اختلالات مختلف استفاده می‌شود. جداسازی، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی از منابع مختلف می‌تواند در تشخیص مؤثر و درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها از جمله بیمای‌های عروقی، اختلالات عصبی، بیماری‌های خودایمنی، هموگلوبینوپاتی‌ها و بازسازی و رگزایی آندومتر رحم مؤثر باشند. از این رو محبوبیت سلول‌های بنیادی در چند دهه اخیر افزایش یافته است (۲۷).

روش کار

این مطالعه به منظور بررسی نقش کلیدی سلول درمانی در درمان اختلالات و چسبندگی‌های داخل



شکل ۲- فرایند انتخاب و ورود مقالات به مطالعه

یافته‌ها

در این مطالعه مروری از مجموع ۱۷۸۰ مقاله به‌دست آمده با استفاده از کلیدواژه‌های ذکر شده، در نهایت ۲۵ مقاله وارد مطالعه شدند و مقالات دیگر به دلیل مرتبط نبودن و عدم دسترسی به متن کامل مقاله از مطالعه خارج شدند.

سلول‌های بنیادی در سندرم آشرمن

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که پیوند سلول‌های بنیادی از منابع متنوع اثرات مختلفی بر روی آندومتر رحم دارد که از جمله آن می‌توان به کاهش میزان فیبروز، افزایش تعداد غدد، رگ‌زایی، افزایش ضخامت آندومتر، حاملگی محافظت شده و بهبود میزان باروری اشاره کرد (جدول ۱).

جدول ۱- خلاصه‌ای از پژوهش‌های تجربی صورت گرفته در زمینه سلول درمانی در کنترل و درمان چسبندگی‌های داخل رحم

| نویسندگان/سال/رفرنس | یافته‌ها | مدل استفاده شده | نوع سلول |
|----------------------------------|---|---------------------|---------------|
| علاوادی و همکاران (۲۰۱۴) (۳۰) | پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان (BMDSC) ^۱ باعث بهبود باروری در مدل موشی سندرم آشرمن می‌شود. | موش کوچک آزمایشگاهی | BMDSC |
| سرویلو و همکاران (۲۰۱۵) (۳۱) | استفاده از نانوذرات فوق پارامگناطیس اکسید آهن (SPIO) ^۲ دارای نشان CD133+BMDSCs، در مدل موشی سندرم آشرمن نشان می‌دهد که پیوند سلول‌ها در اطراف عروق آندومتر باعث تکثیر سلول‌های اطراف می‌شود. | موش کوچک آزمایشگاهی | *CD133+ BMDSC |
| ونگ و همکاران (۲۰۱۶) (۳۲) | پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان (BMSC) ^۳ تأثیر قابل توجهی در ترمیم آندومتر آسیب دیده دارد. | موش بزرگ آزمایشگاهی | BMSC |
| تن و همکاران (۲۰۱۶) (۳۳) | پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از خون قاعدگی (MenSC) ^۴ ضخامت آندومتر را در نوع شدید سندرم آشرمن افزایش می‌دهد. | انسان | MenSC |
| سانتاماریا و همکاران (۲۰۱۶) (۳۴) | در درمان نوع شدید سندرم آشرمن و آتروفی اندوتلیال مؤثر باشد. | انسان | CD133+ BMDSC |
| گان و همکاران (۲۰۱۷) (۳۵) | پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی آمنیون انسانی (hAMSC) ^۵ یک درمان جدید بالقوه برای بازسازی آندومتر رحم پس از آسیب می‌باشد. | موش بزرگ آزمایشگاهی | hAMSC |
| شائو و همکاران (۲۰۱۹) (۳۶) | پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی (ADSC) ^۶ می‌تواند به عنوان یک درمان جدید، آسیب‌های آندومتر را در چسبندگی‌های داخل رحمی بهبود ببخشد. | موش بزرگ آزمایشگاهی | ADSC |
| هان و همکاران (۲۰۲۰) (۳۷) | پیوند سلول‌های مشتق از بافت چربی انسان (hASC) ^۷ ممکن است برای ترمیم و تقویت آندومتر آسیب دیده مفید باشد. | موش بزرگ آزمایشگاهی | hASC |
| سینگ و همکاران (۲۰۲۰) (۳۸) | استفاده از سلول‌های بنیادی یک روش امیدوار کننده برای درمان سندرم آشرمن و آتروفی آندومتر رحم است. | انسان | BMSC |
| ژائو و همکاران (۲۰۲۱) (۳۹) | سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی (ADSC) و ShakeGel™ 3D آندومتر آسیب‌دیده را بهبود بخشیده و ضخامت آن را افزایش می‌دهد. | موش بزرگ آزمایشگاهی | ADSC |

*CD133: مارکر سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال

¹ Bone Marrow-Derived Stem Cell

² Superparamagnetic Iron Oxide

³ Bone marrow-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells

⁴ Menstrual Blood-Derived Stem Cells

⁵ Human Amniotic Mesenchymal Stromal Cells

⁶ Adipose-Derived Stem Cells

⁷ Human Adipose-Derived Stem Cell



آندومتر که در بازسازی آندومتر نقش دارند، سلول‌های بنیادی با منابع خارج رحمی نیز می‌توانند بعد از آسیب به آندومتر رحم به درون ناحیه استروما پیوند شده و در بازسازی این لایه ایفای نقش کنند (۲۹).

سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان (BMSCs)

سلول‌های بنیادی در اندام‌های مختلفی حضور دارند که از جمله آن می‌توان به مغز استخوان اشاره کرد. مغز استخوان یک بافت نرم و اسفنجی در داخل استخوان‌هاست که سلول‌های بنیادی خون‌ساز را تولید می‌کند. این سلول‌های بنیادی به‌طور معمول به سلول‌های قرمز خون (RBC)^۷، سلول‌های سفید خون^۸ (WBC) و پلاکت‌ها (PLT)^۹ تبدیل می‌شوند. پیوند مغز استخوان یا پیوند سلول‌های بنیادی جایگزینی برای سلول‌های بنیادی معیوب محسوب می‌شوند که به‌عنوان رایج‌ترین منبع پیوند برای اهداف کلینیکی شناخته می‌شوند (۴۰). به‌دلیل موفقیت در استفاده از سلول‌های بنیادی برای درمان اختلالات خون‌ساز، محققان به‌دنبال منابعی از سلول‌های بنیادی هستند که بتوانند به‌طور مؤثری برای درمان اعضای آسیب دیده مانند قلب، نخاع، کبد و یا سایر بافت‌ها به‌کار گرفته شوند. بنابراین تلاش برای رسیدن به روش‌های درمانی کارآمدتر با استفاده از سلول‌هایی با پتانسیل تمایز بالا (برای مثال از بافت‌های خون‌ساز) ادامه دارد (۴۱). سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان شامل سلول‌های HSC و MSC می‌باشند که به محل‌های آسیب‌دیده مهاجرت می‌کنند و از طریق ترشح سیتوکین‌ها، به‌کارگیری و تمایز سلول‌های دیگر در بازسازی بافت‌ها مشارکت می‌کنند. هنگامی که سلول‌های BMSC به داخل رحم پیوند زده می‌شوند، این سلول‌ها می‌توانند در استروما و لایه اپی‌تلیال یافت شوند. سلول‌های بنیادی یا به‌صورت مستقیم به داخل رحم تزریق می‌شوند و یا تزریق آنها به‌طور سیستمیک صورت می‌گیرد. تصور بر این است که تزریق مستقیم سلول‌ها ممکن است باعث جایگیری بهتر سلول‌ها در بافت آسیب‌دیده شود (شکل ۲) (۲۹، ۴۲). مطالعات صورت گرفته نشان داده‌اند که پیوند

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که در همه موجودات چندسلولی یافت می‌شوند. این سلول‌ها انواع مختلفی دارند که می‌توانند به سلول‌های تخصصی تقسیم و تفکیک شوند (۲۷، ۲۸). دو نوع سلول بنیادی وجود دارد: سلول‌های بنیادی جنینی که از بلاستوسیست‌ها منشأ می‌گیرند و سلول‌های بنیادی بزرگسالان که در بافت‌های مختلف وجود دارند. سلول‌های بنیادی جنینی قدرت تکثیر بالایی دارند و تومورزا هستند، اما سلول‌های بنیادی بزرگسالان از نظر بدخیمی پتانسیل کمی دارند و بنابراین سلول‌هایی هستند که برای اهداف درمانی استفاده می‌شوند. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که بازسازی آندومتر رحم پس از آسیب لایه پایه آندومتر با استفاده از سلول‌های بنیادی مختلف از جمله سلول‌های بنیادی مایع آمنیون، جفت، خون قاعدگی، مغز استخوان و چربی، احتمال ایجاد چسبندگی‌های داخل رحمی را کاهش داده و از عود چسبندگی نیز جلوگیری می‌کند (۲۹).

آندومتر رحم از دو نوع سلول: سلول‌های اپی‌تلیالی و سلول‌های استرومایی تشکیل شده است. لایه اپی‌تلیال نیز به دو نوع لایه اپی‌تلیال غده‌ای^۱ و لایه اپی‌تلیال مجرای^۲ طبقه‌بندی می‌شود که بخش عمده‌ای از لایه عملکردی آندومتر^۳ را شامل می‌شود. لایه پایه آندومتر^۴ نیز عمدتاً از استروما تشکیل شده است که محل استقرار سلول‌های بنیادی است که تحت عنوان سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)^۵ شناخته می‌شوند که در اطراف عروق خونی و سلول‌ها قرار می‌گیرند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی بزرگسالی هستند که در بافت‌های مختلف یافت می‌شوند و پتانسیل درمانی نیز دارند. در سندرم آشرمن، لایه اپی‌تلیال مجرای^۶ به‌طور عمده از بین می‌رود، استروما با بافت فیبروز جایگزین می‌شود و آندومتر نیز نازک می‌شود و به هورمون‌های استروژن و پروژسترون پاسخ نمی‌دهد (۱۱). علاوه بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجود در لایه

¹ Grandular Epithelium

² Luminal Epithelium

³ Functional Layer

⁴ Basalis Layer

⁵ Mesenchymal Stem Cells

⁶ Luminal Layer

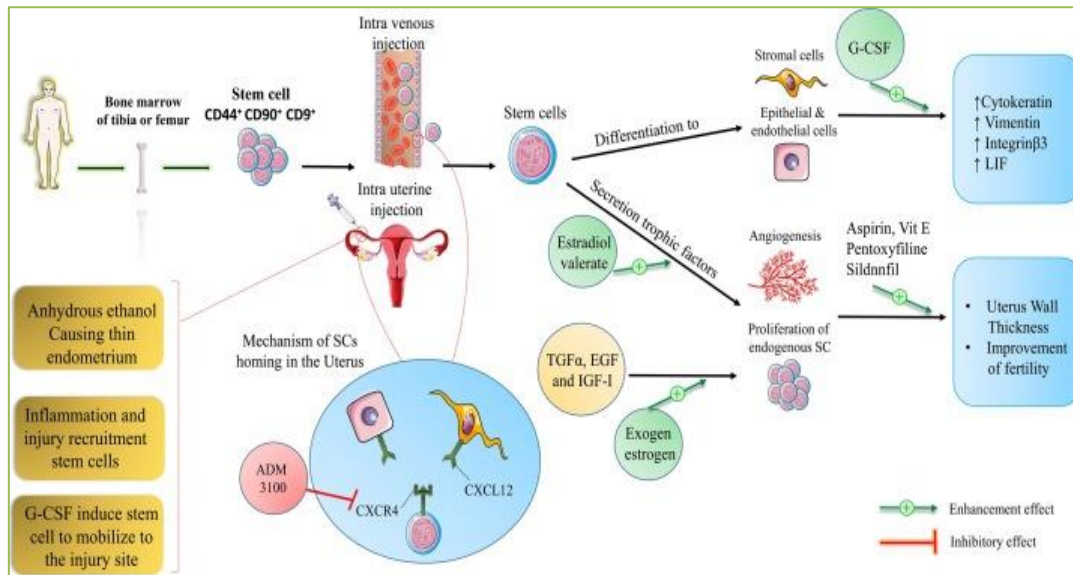
⁷ Red Blood Cells

⁸ White Blood Cells

⁹ Platelet

سلول‌های بنیادی برای بازسازی آندومتر رحم و بازگردانی قدرت باروری در سندرم آشرمن نقش مؤثری را ایفا کنند (۳۰، ۳۱، ۳۴، ۴۸-۴۳).

سلول‌های BMCS نه تنها در مطالعات حیوانی، بلکه در مطالعات کلینیکی نیز منجر به بازسازی آندومتر آسیب‌دیده شده است. این گزارش‌ها حاکی از آن است که BMSC ها می‌توانند به‌عنوان منبع مهمی از



شکل ۳- تزریق سلول‌های بنیادی مشتق از بافت مغز استخوان می‌تواند به دو صورت داخل وریدی و داخل رحمی صورت گیرد که نشان داده شده است تزریق داخل رحمی می‌تواند روش مؤثرتری باشد. سلول‌های بنیادی پس از جایگیری در محل خود به سلول‌های استرومایی، اپی‌تلیالی و اندوتلیالی متمایز می‌شوند. فاکتورهای دخیل در جایگیری، تمایز و تکثیر سلول‌های بنیادی به‌ترتیب در شکل نشان داده شده است (۴۲).

به‌دلیل توانایی تفکیک به سلول‌های مختلف، ترشح فاکتورهای تروفیک، ایمنی‌زایی کم، خاصیت سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی و روش‌های درست جداسازی برای استفاده در درمان‌های ترمیمی مناسب شناخته می‌شوند (۵۲). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تزریق سلول‌های ASC به درون رحم، رگ‌زایی و تکثیر و بازسازی آندومتر آسیب دیده را به‌دنبال دارد. کیلیک و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه‌ای نشان داده‌اند که ASCها از طریق کاهش میزان فیبروز و افزایش ترشح فاکتورهای رشد و تکثیر منجر به بهبود آندومتر رحم در مدل حیوانی سندرم آشرمن می‌شوند (۴۶). منصف و همکاران (۲۰۲۰) نیز در مطالعه خود نشان دادند که پیوند لوکال^۱ و یا سیستمیک^۲ سلول‌های ASC، آندومتر رحم را از طریق افزایش ضخامت اپی‌تلیال، افزایش بیان فاکتور VEGF و کاهش میزان ترشح و رسوب کلاژن (به‌منظور ایجاد بافت فیبروز) بازسازی و

سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی (ASCs) به‌طور عمده دو نوع بافت چربی وجود دارد که شامل: بافت چربی سفید و بافت چربی قهوه‌ای می‌باشد. این دو نوع بافت از نظر مورفولوژی و عملکرد متفاوت هستند. مقدار بافت چربی قهوه‌ای بسیار کمتر از بافت چربی سفید است و عمدتاً در نوزادان دیده می‌شود و عملکرد اصلی آن گرم‌زایی است. بافت چربی سفید در سرتاسر بدن وجود دارد که غالباً به‌صورت بافت چربی زیرجلدی و احشایی دیده می‌شود. عملکرد بافت چربی سفید، ذخیره انرژی اضافی به‌صورت تری‌گلیسیرید است (۴۹، ۵۰). سلول‌های بنیادی‌های جدا شده از بافت چربی سفید دارای ویژگی‌های متفاوتی از سلول‌هایی هستند که از بافت چربی قهوه‌ای جدا می‌شوند. سلول‌های بنیادی به راحتی از بافت چربی زیرجلدی از طریق آسپیراسیون چربی جدا می‌شوند که در این روش، عملکرد سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی (ASCs)، تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند (۵۱). امروزه بافت چربی، منبع مناسبی برای جداسازی سلول‌های بنیادی است. سلول‌های ASC،

¹ Local

² Systemic

موش‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. به‌عنوان مثال در مطالعه یو و همکاران (۲۰۲۰) نشان داده شد که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی آمنیون (hAMSC) در کنار استروژن درمانی به‌صورت مؤثری منجر به بازسازی آندومتر رحم و درمان چسبندگی داخل رحمی شده است (۵۷). همچنین پیوند سلول‌های بنیادی اپی‌تلیال آمنیون (hAEC) در موش سبب افزایش بیان فاکتورهای رشدی مانند VEGF شده، آندومتر ضخامت مناسب را به‌دست آورده، تعداد غدد بیشتر شده و فیبروز نیز به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است (۵۸). در گزارش دیگر، گان و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که به کارگیری و پیوند سلول‌های hAMSC در بازسازی آندومتر آسیب دیده رحم در مدل‌های چسبندگی داخل رحمی نقش مؤثری دارند (۳۵). بنابراین با توجه به مطالعات صورت گرفته می‌توان نتیجه گرفت که جفت انسان می‌تواند به‌عنوان یک منبع ایمن و قابل قبول از سلول‌های بنیادی برای توسعه روش‌های درمانی مورد استفاده قرار گرفته و در بازگردانی عملکرد اندام‌ها و بافت‌های آسیب‌دیده بیمار نقش مؤثری داشته باشد.

سلول‌های بنیادی مشتق از خون قاعدگی (MenSCs)

سلول‌های استرومایی مشتق از خون قاعدگی (MenSCs)، سلول‌هایی هستند که به‌طور مستقیم از خون قاعدگی زنان جداسازی می‌شوند. در طی هر چرخه قاعدگی، رشد گسترده‌ای از بافت و رگ‌های خونی وجود دارد که در پایان هر چرخه فرو می‌ریزند. خون و بافت فرو ریخته شده حاوی جمعیت ناهمگنی از سلول‌ها از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) و فیبروبلاست‌های استرومایی هستند. سلول‌های استرومایی مشتق از خون قاعدگی (MenSCs)، سلول‌های بنیادی بزرگسالی هستند که ویژگی‌های سلول‌های بنیادی را که شامل قدرت تکثیر بالا و قدرت تمایز به چندین نوع سلول مختلف است را دارا می‌باشند (۵۹، ۶۰). محققان به این نتیجه رسیده‌اند که سلول‌های MenSC، تحت شرایط خاص می‌توانند به انواع مختلفی از سلول‌های سوماتیک تمایز یابند، از جمله سلول‌های چربی، سلول‌های استخوانی، سلول‌های عصبی، سلول‌های اندوتلیالی، سلول‌های اپی‌تلیال ریوی،

تقویت می‌کند (۵۳). همچنین نشان داده شده است که پس از پیوند سلول‌های ASC، آندومتر آسیب دیده به‌واسطه افزایش ضخامت، افزایش تعداد عروق کوچک و افزایش غدد بهبود می‌یابد (۳۶). بنابراین به‌علت اینکه فیبروز و جایگزین کردن سلول‌های اپی‌تلیال به‌عنوان یک روش درمانی مؤثر برای سندرم آشرمن محسوب می‌شوند، سلول‌های ASC می‌توانند گزینه مناسبی برای بهبود وضعیت آندومتر آسیب دیده باشند.

سلول‌های بنیادی مشتق از جفت (PSCs)

جفت انسان^۱، یک منبع ارزشمندی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی جنینی است. این سلول‌ها قادر به تمایز به چندین نوع سلول مختلف هستند که دارای خواص ایمنی بوده و نشان می‌دهند که می‌توان از آنها برای اهداف پژوهشی و پزشکی استفاده کرد. سلول‌های بنیادی مشتق از جفت (PSCs)، سلول‌هایی مابین سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی هستند که ویژگی‌های هر دو نوع سلول را به اشتراک می‌گذارند، مانند وضعیت غیرتومورزایی و تمایز به لایه‌های زیای جنینی (۵۴). این سلول‌ها به ۴ نوع سلول تقسیم‌بندی می‌شوند که شامل: سلول‌های بنیادی اپی‌تلیال آمنیون (hAEC)^۲، سلول‌های بنیادی مزانشیمی آمنیون (hAMSC)^۳، سلول‌های بنیادی مزانشیمی کوریون (hCMSC)^۴ و سلول‌های بنیادی تروفوبلاست کوریون (hCTC)^۵ می‌باشند (۵۵). انواع مختلفی از بافت‌ها (مانند مغز استخوان، بافت چربی، آندومتر) به‌صورت بالقوه منابع سلول‌های بنیادی هستند که در میان آنها جفت عضو گذراست که می‌توان سلول‌های بنیادی مزانشیمی را از آن به‌دست آورد. به‌طور کلی پس از تولد، جفت به‌عنوان یک ضایعه بیولوژیک دور ریخته می‌شود که مقادیر زیادی از آن نیز در دسترس است، این امر سبب می‌شود که جفت و سلول‌های بنیادی مشتق از آن به‌عنوان یک کاندید عالی برای اهداف درمانی در نظر گرفته شوند (۵۶). در مدل‌های پیش بالینی، نقش سلول‌های بنیادی مشتق از جفت (PSCs)، در بازسازی بافت و ترمیم زخم در

¹ Human Placenta

² Human Amniotic Endothelial Cells

³ Human Amniotic Mesenchymal Stromal Cells

⁴ Human Chorionic Mesenchymal Stromal Cells

⁵ Human Chorionic Trophoblastic Cells

سلول‌های کبدی، میوسیت‌های قلبی و سلول‌های تولید کننده انسولین (۶۱). سلول‌های MSC، یک منبع بالقوه از سلول‌ها در درمان صدمات رحم مانند سندرم آشرمن می‌باشند که در هر دو مدل پیش بالینی و بالینی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۳۳، ۶۵-۶۱). این سلول‌ها می‌توانند از خون قاعدگی جمع‌آوری و جداسازی شده، تکثیر و تمایز یافته و در اهداف درمانی مورد نظر، مورد استفاده قرار گیرند.

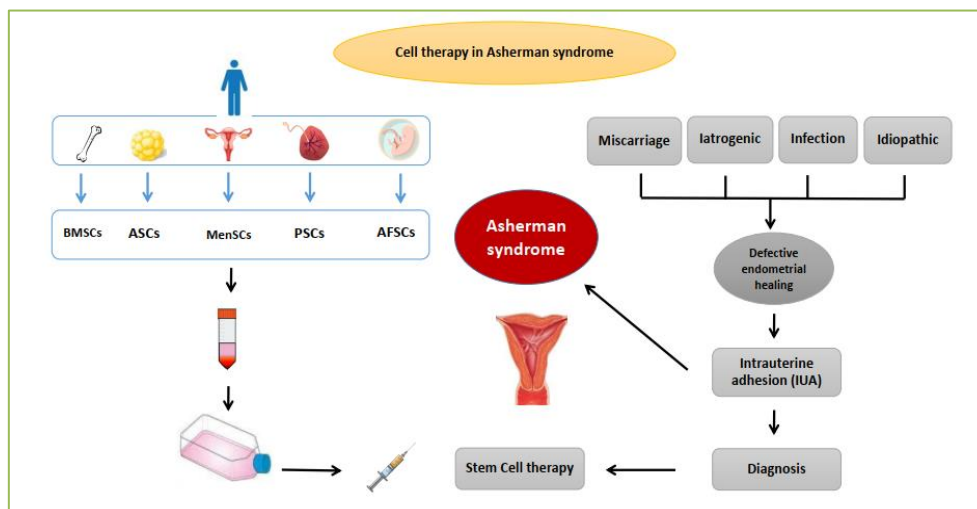
سلول‌های بنیادی مشتق از مایع آمنیون (AFSCs)

مایع آمنیون انسان (HAF) که در طی فرآیند آمنیوسنتز به دست می‌آید، حاوی انواعی از سلول‌های بنیادی است که منشأ آنها، بافت‌های جنینی و خارج جنینی است (۶۶). این سلول‌ها به‌طور معمول قبل از تولد برای تشخیص طیف وسیعی از ناهنجاری‌های جنینی ناشی از نقایص ژنتیکی استفاده می‌شوند که انواع و خصوصیات آنها با سن حاملگی و در صورت وجود آسیب‌ها و نقایص جنینی متفاوت می‌باشند (۶۷). مایع آمنیون منبع قابل توجهی از سلول‌های بنیادی برای پیوند درمانی است. نشان داده شده است که برخی سلول‌های مایع آمنیون (AFSC) حاوی آنتی‌ژن Oct-4 می‌باشند که به‌عنوان مارکر سلول‌هایی شناخته می‌شوند که بسته به شرایط محیط کشت توانایی تمایز به انواع مختلفی از سلول‌ها را دارند (۶۸). این سلول‌ها می‌توانند به راحتی استخراج شده، به سرعت تکثیر یافته و به انواع مختلفی از سلول‌ها نیز تمایز یابند (مانند

سلول‌های چربی، استخوانی و سلول‌های عصبی). سلول‌های بنیادی مایع آمنیون (AFSC) می‌توانند جهت درمان بیماری‌های دژنراتیو (تخریبی) و بازسازی و ترمیم بافت‌های مختلف مورد استفاده قرار گیرند (۶۹). چندین نمونه شامل استفاده از سلول‌های AFSC در درمان و ترمیم انفارکتوس میوکارد، بهبود آنژیوژنز (رگ‌زایی) در سکتة مغزی و ترمیم استخوان آسیب دیده است (۷۲-۷۰). با این حال، تا به امروز هیچ مطالعه بالینی وجود ندارد که به بررسی اثر سلول‌های بنیادی مایع آمنیون در پیشگیری یا درمان سندرم آشرمن بپردازد.

مزایا و ایمنی سلول درمانی در درمان سندرم آشرمن

درمان سلولی یک زمینه رو به گسترش است که هدف آن بهبود بیماری‌های زیادی است که شامل التهاب، فیبروز و ترمیم زخم است. یکی از امیدوارکننده‌ترین مزایای سلول‌های بنیادی مزانشیمی در سلول درمانی، در دسترس بودن و سهولت جمع‌آوری آنهاست. سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از اندام‌های مختلف مانند مغز استخوان، بافت چربی، خون قاعدگی، جفت و مایع آمنیون به دست آورد. بیشترین منابع ارجح و فراوان سلول‌های بنیادی، مغز استخوان و بافت چربی زیرجلدی هستند. روش‌های درمانی فعلی نیز برای سندرم آشرمن، استفاده از سلول‌های بنیادی از منابع ذکر شده است (شکل ۳) (۷۳).



شکل ۴- تصویر شماتیک سلول درمانی که به‌عنوان بخشی از درمان اختلالات عملکردی رحم انجام می‌گیرد.

جفت بتواند به بازسازی آندومتر رحم کمک کند. علاوه بر این، ترکیب سلول‌های بنیادی با مواد بیوپلیمری مانند داربست، هیدروژل و نانوساختارهای حامل لیپیدی، می‌تواند انتقال آنها را بهبود بخشد، بقا را افزایش دهد و اثرات درمانی سلول‌های پیوندی را افزایش دهد. درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی می‌توانند بازسازی و ترمیم آندومتر را بهبود بخشند، تشکیل فیبروز را مختل و بازسازی عروق خونی را تقویت کنند. از طرفی درک واقعی تمامی مکانیسم‌ها از کشت سلول‌های بنیادی تا پیوند سلول‌های تمایز یافته به بیمار از اهمیت بالایی برخوردار است تا اجازه دهد این رویا محقق شود. بنابراین تمامی چالش‌ها در زمینه پروتکل‌هایی که به نحوه دستیابی به سلول‌های تخصصی به مقدار کافی و دارای خلوص بالا اشاره دارند باید برطرف شوند. همچنین ایمنی‌زایی و تومورزایی سلول‌های بنیادی (به‌ویژه سلول‌های بنیادی جنینی) نیز باید در نظر گرفته شوند. از این رو انتخاب انواع سلول‌های بنیادی پایدار و ایمن و روش‌های پیوند آنها نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نقش اساسی آندومتر در تولید مثل و سلامت مادر، حفظ سلامت فیزیولوژیکی آن از اهمیت بالایی برخوردار است. سلول‌های بنیادی به‌دلیل سودمند بودن، می‌توانند در بازسازی و شکل‌گیری بافت‌های آسیب‌دیده مورد استفاده قرار گیرند. بنابراین استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان، بافت چربی، مایع آمنیوتیک، خون قاعدگی و جفت می‌تواند به بازسازی و شکل‌گیری آندومتر رحم به‌ویژه در بیماری‌هایی مانند سندرم آشرمن کمک کنند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچ تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

مطالعات نشان می‌دهند که درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی در بهبود شرایط بیماران مبتلا به سندرم آشرمن، روش مؤثر و ایمنی است که مزایای قابل توجه و الهام‌بخشی دارد. بیماران که تحت سلول درمانی قرار گرفته‌اند، دوره قاعدگی در آنها منظم شده، ضخامت آندومتر رحم افزایش یافته و ساختار بافت بهتر شکل گرفته است که این امر شرایط مناسبی را برای پرورش جنین فراهم آورده است (۷۴). از نظر ایمنی نیز در طی فرآیند سلول درمانی، هیچ عوارض جانبی شدیدی مشاهده نشده است. علائم خفیفی مانند کم‌اشتهایی، گاستریت خفیف، استفراغ یا گرفتگی شکم دیده شده است که این علائم نیز بعدها بهبود یافته‌اند. علاوه بر این، هیچ عارضه جراحی مانند تب و یا عفونت نیز در بین بیماران مشاهده نشده است (۴۵).

بحث

سندرم آشرمن وضعیتی است که تأثیر زیادی بر تولید مثل زنان دارد و باید تلاش زیادی برای پیشگیری و درمان آن انجام شود. در طی چند دهه گذشته، با استفاده از هیستروسکوپی، هورمون درمانی و دستگاه‌های داخل رحمی سعی شده است که با چسبندگی‌های داخل رحمی مقابله شود، اما همه آنها کاستی‌هایی را نشان داده‌اند. در سندرم آشرمن اعمال جراحی نیز صرفاً برای جداسازی چسبندگی درون حفره رحم صورت می‌گیرد، اما در بازسازی آندومتر رحم نمی‌تواند نقش مؤثری را ایفا کند و این امر ممکن است به عود چسبندگی بیانجامد. بنابراین با توجه به اهمیت آندومتر در باروری، زنان مبتلا به سندرم آشرمن جهت ارائه نتایج بالینی بهینه به روش‌های درمانی مختلفی نیاز دارند. سلول‌های بنیادی به‌دلیل عملکرد مفید آنها، مورد پژوهش‌های زیادی قرار گرفته‌اند و در دهه‌های اخیر با توجه به مزایای درمانی آنها، پژوهش‌های بالینی با استفاده از سلول‌های بنیادی، رشد چشم‌گیری داشته است. بنابراین جامعه پزشکی می‌تواند برای درمان بیماری‌های تحلیل برنده، سرطان و بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده به سلول درمانی اعتماد کند. با توجه به پیشرفت‌های صورت گرفته در این زمینه امید است که درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان، بافت چربی، مایع آمنیوتیک، خون قاعدگی و

1. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *International journal of women's health* 2019; 11:191.
2. Asherman JG. Traumatic intra-uterine adhesions. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1950; 57(6):892-6.
3. Bai X, Liu J, Cao S, Wang L. Mechanisms of endometrial fibrosis and the potential application of stem cell therapy. *Discovery medicine* 2019; 27(150):267-79.
4. Hu J, Zeng B, Jiang X. The expression of marker for endometrial stem cell and fibrosis was increased in intrauterine adhesions. *International journal of clinical and experimental pathology* 2015; 8(2):1525.
5. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reproductive biomedicine online* 2011; 23(1):63-76.
6. Polishuk WZ, Siew FP, Gordon R, Lebenshart P. Vascular changes in traumatic amenorrhea and hypomenorrhea. *International journal of fertility* 1977; 22(3):189-92.
7. Taylor PJ, Cumming DC, Hill PJ. Significance of intrauterine adhesions detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women and role of antecedent curettage in their formation. *American journal of obstetrics and gynecology* 1981; 139(3):239-42.
8. Hafizi L, Mahmoudinia M, Noori M. Placenta accreta following hysteroscopic treatment of Asherman syndrome after one uncomplicated cesarean section: a case report. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(10):86-90.
9. Rezaei N, Farzi S, Taghinejad H, Shafieian M, Taheri S. Application of stem cells in the treatment of reproductive disorders in men and women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20:78-96
10. Cousins FL, Pandoy R, Jin S, Gargett CE. The Elusive Endometrial Epithelial Stem/Progenitor Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021; 9:868.
11. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Human reproduction update* 2016; 22(2):137-63.
12. Min J, Lu N, Huang S, Chai X, Wang S, Peng L, et al. Phenotype and biological characteristics of endometrial mesenchymal stem/stromal cells: A comparison between intrauterine adhesion patients and healthy women. *American Journal of Reproductive Immunology* 2021; 85(6):e13379.
13. Wallach EE, Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertility and sterility* 1982; 37(5):593-610.
14. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2010; 17(5):555-69.
15. Yasmin H, Nasir A, Noorani KJ. Hysteroscopic management of Ashermans syndrome. *JPMA* 2007.
16. Conforti A, Alviggi C, Mollo A, De Placido G, Magos A. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013; 11(1):1-11.
17. Sugimoto O. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions. *American journal of obstetrics and gynecology* 1978; 131(5):539-47.
18. Mahmoodinia M, Roustae M. Role of Stem Cells in the Future of Asherman Syndrome Treatment. *Sarem Journal of Reproductive Medicine* 2019; 4(2):87-92.
19. Magos A. Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome. *Reproductive biomedicine online* 2002; 4:46-51.
20. Fard SA, Gharabaghi PM, Montazeri F, Mashrabi O. Hysteroscopy as a minimally invasive surgery, a good substitute for invasive gynecological procedures. *Iranian journal of reproductive medicine* 2012; 10(4):377.
21. Yen CF, Chou HH, Wu HM, Lee CL, Chang TC. Effectiveness and appropriateness in the application of office hysteroscopy. *Journal of the Formosan Medical Association* 2019; 118(11):1480-7.
22. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. *American journal of obstetrics and gynecology* 1988; 158(6):1459-70.
23. March CM, Israel R, March AD. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions. *American journal of obstetrics and gynecology* 1978; 130(6):653-7.
24. Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *The Journal of reproductive medicine* 1985; 30(10):769-72.
25. Pellicano M, Bramante S, Cirillo D, Palomba S, Bifulco G, Zullo F, et al. Effectiveness of autocrosslinked hyaluronic acid gel after laparoscopic myomectomy in infertile patients: a prospective, randomized, controlled study. *Fertility and sterility* 2003; 80(2):441-4.
26. Guida M, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, Bifulco G, Piccoli R, Pellicano M, et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Human Reproduction* 2004; 19(6):1461-4.
27. Yuksel B, Kilic S, Taser F, Pinarli F, Delibasi T. Male fertility preservation, current options with stem cells. *Niche* 2012; 1:42-5.
28. Selvi S. Stem cell therapy. *International Journal of Advances in Nursing Management* 2017; 5(4):361-4.
29. Benor A, Gay S, DeCherney A. An update on stem cell therapy for Asherman syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2020; 37:1511-29.
30. 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.

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 murine model of Asherman syndrome. *Fertility and sterility* 2015; 104(6):1552-60.
32. 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. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2016; 39(4):1553-60.
33. Tan J, Li P, Wang Q, Li Y, Li X, Zhao D, et al. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome. *Human Reproduction* 2016; 31(12):2723-9.
34. Santamaria X, Cabanillas S, Cervello 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. *Human Reproduction* 2016; 31(5):1087-96.
35. Gan L, Duan H, Xu Q, Tang YQ, Li JJ, Sun FQ, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cell transplantation improves endometrial regeneration in rodent models of intrauterine adhesions. *Cytotherapy* 2017; 19(5):603-16.
36. Shao X, Ai G, Wang L, Qin J, Li Y, Jiang H, et al. Adipose-derived stem cells transplantation improves endometrial injury repair. *Zygote* 2019; 27(6):367-74.
37. Han X, Ma Y, Lu X, Li W, Xia E, Li TC, et al. Transplantation of Human Adipose Stem Cells Using Acellular Human Amniotic Membrane Improves Angiogenesis in Injured Endometrial Tissue in a Rat Intrauterine Adhesion Model. *Cell transplantation* 2020; 29:0963689720952055.
38. Singh N, Shekhar B, Mohanty S, Kumar S, Seth T, Girish B. Autologous bone marrow-derived stem cell therapy for Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a 5-year follow-up study. *Journal of human reproductive sciences* 2020; 13(1):31.
39. Zhao YX, Chen SR, Huang QY, Chen WC, Xia T, Shi YC, et al. Repair abilities of mouse autologous adipose-derived stem cells and ShakeGel™ 3D complex local injection with intrauterine adhesion by BMP7-Smad5 signaling pathway activation. *Stem Cell Research & Therapy* 2021; 12(1):1-11.
40. Ratajczak MZ. A novel view of the adult bone marrow stem cell hierarchy and stem cell trafficking. *Leukemia* 2015; 29(4):776-82.
41. Ratajczak MZ, Jadczyk T, Pędziwiatr D, Wojakowski W. New advances in stem cell research: practical implications for regenerative medicine. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124(7-8):417-26.
42. Azizi R, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Marofi F, Negargar S, Yousefi M. Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: stem cell-based therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 102:333-43.
43. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *Jama* 2004; 292(1):81-5.
44. 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. *Journal of human reproductive sciences* 2014; 7(2):93.
45. 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. *Science China Life Sciences* 2017; 60(4):404-16.
46. Kilic S, Yuksel B, Pinarli F, Albayrak A, Boztok B, Delibasi T. Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2014; 31(8):975-82.
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. *Journal of cellular and molecular medicine* 2018; 22(1):67-76.
48. Song YT, Liu PC, Tan J, Zou CY, Li QJ, Li-Ling J, et al. Stem cell-based therapy for ameliorating intrauterine adhesion and endometrium injury. *Stem Cell Research & Therapy* 2021; 12(1):1-14.
49. Elabd C, Chiellini C, Carmona M, Galitzky J, Cochet O, Petersen R, et al. Human multipotent adipose-derived stem cells differentiate into functional brown adipocytes. *Stem cells* 2009; 27(11):2753-60.
50. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008; 454(7207):1000-4.
51. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Zhu M, Wheeler ES. Differences in stem and progenitor cell yield in different subcutaneous adipose tissue depots. *Cytotherapy* 2007; 9(5):459-67.
52. Sudoma I, Pylyp L, Kremenska Y, Goncharova Y. Application of autologous adipose-derived stem cells for thin endometrium treatment in patients with failed ART programs. *J Stem Cell Ther Transplant* 2019; 3:001-8.
53. Monsef F, Artimani T, Alizadeh Z, Ramazani M, Solgi G, Yavangi M, et al. Comparison of the regenerative effects of bone marrow/adipose-derived stem cells in the Asherman model following local or systemic administration. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2020; 37(8):1861-8.
54. Oliveira MS, Barreto-Filho JB. Placental-derived stem cells: culture, differentiation and challenges. *World journal of stem cells* 2015; 7(4):769.
55. Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, Bilic G, Bühring HJ, Evangelista M, et al. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cells. *Stem cells* 2008; 26(2):300-11.
56. Evangelista M, Soncini M, Parolini O. Placenta-derived stem cells: new hope for cell therapy?. *Cytotechnology* 2008; 58(1):33-42.

57. Yu J, Zhang W, Huang J, Gou Y, Sun C, Wu B, et al. Treatment of Intrauterine Adhesions with Human Amnion Mesenchymal Stromal Cells (hAMSCs) on Promoting Endometrial Regeneration and Repair Via Notch Signaling Pathway Regulation; 2020.
58. Li B, Zhang Q, Sun J, Lai D. Human amniotic epithelial cells improve fertility in an intrauterine adhesion mouse model. *Stem cell research & therapy* 2019; 10(1):1-14.
59. Rossignoli F, Caselli A, Grisendi G, Piccinno S, Burns JS, Murgia A, et al. Isolation, characterization, and transduction of endometrial decidual tissue multipotent mesenchymal stromal/stem cells from menstrual blood. *BioMed research international* 2013; 2013.
60. Patel AN, Park E, Kuzman M, Benetti F, Silva FJ, Allickson JG. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell transplantation* 2008; 17(3):303-11.
61. Liu T, Huang Y, Zhang J, Qin W, Chi H, Chen J, et al. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model. *Stem cells and development* 2014; 23(13):1548-57.
62. Zheng SX, Wang J, Wang XL, Ali A, Wu LM, Liu YS. Feasibility analysis of treating severe intrauterine adhesions by transplanting menstrual blood-derived stem cells. *International journal of molecular medicine* 2018; 41(4):2201-12.
63. Hu J, Song K, Zhang J, Zhang Y, Tan BZ. Effects of menstrual blood-derived stem cells on endometrial injury repair. *Molecular medicine reports* 2019; 19(2):813-20.
64. Chen L, Guo L, Chen F, Xie Y, Zhang H, Quan P, et al. Transplantation of menstrual blood-derived mesenchymal stem cells (MbmSCs) promotes the regeneration of mechanical injured endometrium. *American Journal of Translational Research* 2020; 12(9):4941.
65. Chang QY, Zhang SW, Li PP, Yuan ZW, Tan JC. Safety of menstrual blood-derived stromal cell transplantation in treatment of intrauterine adhesion. *World journal of stem cells* 2020; 12(5):368.
66. Gosden CM. Amniotic fluid cell types and culture. *British medical bulletin* 1983; 39(4):348-54.
67. Kim J, Lee Y, Kim H, Hwang KJ, Kwon HC, Kim SK, et al. Human amniotic fluid-derived stem cells have characteristics of multipotent stem cells. *Cell proliferation* 2007; 40(1):75-90.
68. Prusa AR, Marton E, Rosner M, Bernaschek G, Hengstschlager M. Oct-4-expressing cells in human amniotic fluid: a new source for stem cell research?. *Human reproduction* 2003; 18(7):1489-93.
69. Tsai MS, Lee JL, Chang YJ, Hwang SM. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second-trimester amniotic fluid using a novel two-stage culture protocol. *Human reproduction* 2004; 19(6):1450-6.
70. Bollini S, Cheung KK, Riegler J, Dong X, Smart N, Ghionzoli M, et al. Amniotic fluid stem cells are cardioprotective following acute myocardial infarction. *Stem cells and development* 2011; 20(11):1985-94.
71. Elias M, Hoover J, Nguyen H, Reyes S, Lawton C, Borlongan CV. Stroke therapy: the potential of amniotic fluid-derived stem cells. *Future neurology* 2015; 10(4):321-6.
72. Rodrigues MT, Lee BK, Lee SJ, Gomes ME, Reis RL, Atala A, et al. The effect of differentiation stage of amniotic fluid stem cells on bone regeneration. *Biomaterials* 2012; 33(26):6069-78.
73. Queckborner S, Davies LC, von Grothausen C, Santamaria X, Simon C, Gemzell-Danielsson K. Cellular therapies for the endometrium: An update. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2019; 98(5):672-7.
74. Zhao Y, Luo Q, Zhang X, Qin Y, Hao J, Kong D, et al. Clinical Efficacy and Safety of Stem Cell-Based Therapy in Treating Asherman Syndrome: A System Review and Meta-Analysis. *Stem cells international* 2020; 2020.

