VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences

Journal homepage: https://js.vnu.edu.vn/MPS

Review Article

Application of Platelet-rich Plasma Therapy in Assisted Reproductive Technology

Pham Thi Thanh, Nguyen Dac Tu*

Regenerative Medicine and Cell Therapy Center, Vinmec Healthcare System, 458 Minh Khai, Vinh Tuy, Hanoi, Vietnam

Received 19th March 2026
Revised 10th September 2026; Accepted 04th November 2026

Abstract: Platelet-rich plasma (PRP) has emerged as a promising autologous biological therapy in the field of assisted reproductive technology (ART). Rich in growth factors and bioactive molecules, PRP is believed to enhance endometrial receptivity, promote tissue regeneration, and modulate local immune responses, thereby improving implantation potential. This review aims to summarize current evidence regarding the application of PRP in reproductive medicine, particularly in patients with thin endometrium, recurrent implantation failure, primary ovarian insufficiency, and poor ovarian response. Although several clinical studies have demonstrated promising improvements in endometrial thickness, clinical pregnancy rates, and live birth rates, the overall quality of evidence remains limited and inconsistent. The lack of standardization in PRP preparation and application complicates result comparison, and despite its safety due to its autologous origin, PRP is still considered an experimental adjunct therapy in ART. Well-designed randomized controlled trials are urgently needed to establish standardized PRP protocols and confirm its efficacy in reproductive medicine.

Keywords: platelet-rich plasma (PRP), assisted reproductive technology (ART), thin endometrium, ovarian rejuvenation, recurrent implantation failure (RIF).

* Corresponding author.
E-mail address: v.tund5@vinmec.com

https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4940

Ứng dụng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu trong hỗ trợ sinh sản

Phạm Thị Thanh, Nguyễn Đắc Tú*

Trung tâm Y học tái tạo và Trị liệu tế bào, Hệ thống chăm sóc sức khỏe Vinmec, 458 Minh Khai, Vĩnh Tuy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 19 tháng 3 năm 2026
Chỉnh sửa ngày 10 tháng 9 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 04 tháng 11 năm 2026

Tóm tắt: Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) đang nổi lên như một liệu pháp sinh học tự thân đầy tiềm năng trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản. PRP chứa nhiều yếu tố tăng trưởng và phân tử hoạt tính sinh học giúp cải thiện khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung, thúc đẩy tái tạo mô, điều hòa đáp ứng miễn dịch, từ đó giúp phôi làm tổ thành công. Bài tổng quan này tóm lược các bằng chứng hiện có về ứng dụng của PRP trong y học sinh sản, đặc biệt là những bệnh nhân có nội mạc tử cung mỏng, thất bại làm tổ liên tiếp, suy buồng trứng nguyên phát và đáp ứng buồng trứng kém. Mặc dù một số nghiên cứu lâm sàng đã ghi nhận nhiều kết quả khả quan như cải thiện độ dày nội mạc tử cung, tăng tỉ lệ mang thai lâm sàng và tỉ lệ sinh sống, nhưng chất lượng bằng chứng vẫn còn hạn chế và chưa đồng nhất. Sự không đồng nhất trong quy trình chuẩn bị và sử dụng PRP gây khó khăn cho việc đánh giá và so sánh kết quả. Mặc dù PRP có nguồn gốc tự thân, an toàn và ít xâm lấn, nhưng PRP vẫn được xem là liệu pháp hỗ trợ trong y học sinh sản. Do đó, trong tương lai cần thực hiện thêm các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với quy mô lớn để chuẩn hóa quy trình và xác định rõ hiệu quả của PRP trong việc cải thiện kết quả sinh sản.

Từ khóa: Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP), hỗ trợ sinh sản, nội mạc tử cung mỏng, trẻ hóa buồng trứng, thất bại làm tổ liên tiếp (RIF).

1. Giới thiệu

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) công bố vào tháng 4 năm 2023, tỉ lệ vô sinh suốt đời ở người trưởng thành trên toàn cầu đạt khoảng 17,5%; tương đương với việc cứ 6 người trong độ tuổi sinh sản thì có 1 người từng trải qua tình trạng vô sinh tại một thời điểm nhất định trong đời. Phân tích theo mức thu nhập quốc gia cho thấy, tỉ lệ vô sinh ở các quốc gia thu nhập cao là 17,8%, trong khi con số này ở các quốc gia có thu nhập trung bình và thấp là 16,5% [1].

Vô sinh nữ có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau, bao gồm suy buồng trứng sớm (POI), hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), suy thoái chức năng buồng trứng do tuổi tác hoặc bất thường của nội mạc tử cung [2-4]. Độ dày của nội mạc tử cung đóng vai trò quan trọng trong việc làm tổ và duy trì sự sống của phôi thai. Độ dày nội mạc tử cung lý tưởng trong giai đoạn tiếp nhận phôi thường nằm trong khoảng 7-14 mm. Khi độ dày nội mạc tử cung dưới 7 mm, khả năng làm tổ của phôi có thể bị suy giảm đáng kể, từ đó làm tăng nguy cơ sảy thai liên tiếp [5, 6]. Mặc dù các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (assisted reproductive technologies – ART), đặc biệt là thụ tinh trong ống nghiệm (in vitro fertilization

* Tác giả liên hệ.
Địa chỉ email: v.tund5@vinmec.com

https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4940

– IVF), đã trao cơ hội mang thai cho hàng triệu cặp vợ chồng kể từ khi được ứng dụng lâm sàng lần đầu vào năm 1978; tuy nhiên, hiệu quả điều trị vẫn còn hạn chế ở những trường hợp dự trữ buồng trứng kém hoặc thất bại làm tổ tái diễn (recurrent implantation failure – RIF) [2, 7, 8].

Lão hóa buồng trứng được thể hiện qua sự suy giảm cả về số lượng và chất lượng noãn, là một trong những thách thức lớn nhất trong điều trị vô sinh nữ [9]. Các noãn bị lão hóa thường mang bất thường nhiễm sắc thể như lệch bội, dẫn đến phôi phát triển kém và tăng nguy cơ sảy thai [9, 10]. Các phương pháp hỗ trợ như bổ sung hormone, chất chống oxy hóa, coenzyme Q10 hay vi chất đã được đề xuất nhằm cải thiện chất lượng noãn nhưng hiệu quả lâm sàng vẫn còn gây tranh cãi [10, 11]. Quá trình làm tổ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như chất lượng phôi, khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung, sự điều hòa miễn dịch,… Nhiều kỹ thuật như chuyển phôi giai đoạn phôi nang, hỗ trợ thoát màng, làm xước nội mạc tử cung và liệu pháp miễn dịch đã được thực hiện nhằm cải thiện tỉ lệ làm tổ ở nhóm bệnh nhân này [12].

Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy tiềm năng phục hồi chức năng buồng trứng thông qua việc can thiệp vào môi trường vi mô của noãn. Năm 2009, nghiên cứu của Niikura và cộng sự cho thấy rằng việc cấy ghép tế bào gốc noãn nguyên thủy (oogonial stem cell – OSCs) từ buồng trứng bị thoái hóa của chuột già vào buồng trứng chuột khỏe mạnh có thể phục hồi quá trình sinh noãn một cách tự nhiên [13]. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu đã xác định vai trò then chốt của ty thể trong quá trình lão hóa buồng trứng như một phương pháp tiềm năng nhằm cải thiện chất lượng noãn bào [14, 15]. Tuy nhiên, tương tự các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản truyền thống (ví dụ như IVF), các can thiệp hiện tại vẫn chưa thể giải quyết toàn diện các cơ chế phức tạp liên quan đến rối loạn chức năng buồng trứng do tuổi tác. Mặc dù các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) đã đạt được nhiều tiến bộ nhưng tỉ lệ thất bại làm tổ vẫn khá cao, nguyên nhân không chỉ do chất lượng phôi mà còn liên quan đến khả năng tiếp nhận của niêm mạc tử cung [16, 17]. Thực tế, khoảng 70-80% phôi được chuyển không thể làm tổ thành công, trong đó niêm mạc tử cung mỏng (dưới 7 mm) được xem là yếu tố nguy cơ làm giảm tỉ lệ làm tổ và tăng nguy cơ sảy thai sớm [5, 18].

Trong những năm gần đây, liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu (platelet-rich plasma – PRP) đã thu hút sự quan tâm đáng kể trong lĩnh vực y học sinh sản nhờ đặc tính thúc đẩy tái tạo mô. Tiêm PRP vào mô buồng trứng đang được xem là một chiến lược điều trị đầy hứa hẹn, với tiềm năng điều hòa quá trình tái tạo mô và phục hồi môi trường vi mô buồng trứng. Liệu pháp PRP vốn đã được ứng dụng rộng rãi trong điều trị tổn thương mô mềm và gần đây được nghiên cứu nhằm hỗ trợ điều trị suy giảm chức năng buồng trứng [19-21]. Cơ chế tác động của PRP thông qua việc kích thích tạo mạch, cải thiện cung cấp oxy và dinh dưỡng, từ đó tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của các nang noãn còn lại [22, 23].

Ứng dụng PRP trong ART được xem là một bước tiến quan trọng, mở ra hướng phát triển mới cho y học tái tạo trong lĩnh vực sinh sản. PRP kết hợp cùng với các kỹ thuật ART khác cho thấy khả năng linh hoạt, đóng vai trò như một liệu pháp hỗ trợ giúp nâng cao hiệu quả điều trị và thúc đẩy việc xây dựng các hướng tiếp cận cá thể hóa trong cải thiện kết quả sinh sản. Tuy nhiên, các kết quả ban đầu chưa thực sự khả quan, việc chuẩn hóa quy trình chuẩn bị và điều trị PRP là rất cần thiết nhằm đảm bảo tính nhất quán và độ tin cậy của các nghiên cứu trong tương lai.

Bài tổng quan này nhằm tổng hợp và phân tích có hệ thống các bằng chứng hiện có về cơ chế tác dụng sinh học, quy trình điều chế và những ứng dụng lâm sàng của huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) trong hỗ trợ và điều trị các rối loạn sinh sản nữ. Mục tiêu của chúng tôi là cung cấp một cái nhìn toàn diện về bằng chứng hiện tại cũng như đánh giá khách quan về hiệu quả và tiềm năng ứng dụng trong tương lai của PRP trong lĩnh vực này. Phương pháp tổng quan tài liệu được thực hiện theo các bước cụ thể dưới đây:

Chiến lược tìm kiếm tài liệu

Các tài liệu được thu thập từ bốn nền tảng cơ sở dữ liệu chính bao gồm PubMed, Web of Science, Scopus và Google Scholar, giới hạn các công trình công bố từ tháng 1 năm 2010 đến

tháng 12 năm 2025. Chiến lược tìm kiếm kết hợp các thuật ngữ y học chuẩn hóa và từ khóa tự do bao gồm: ("platelet-rich plasma" OR "PRP") AND ("ovarian rejuvenation" OR "endometrial thickness" OR "endometrial receptivity" OR "premature ovarian insufficiency" OR "recurrent implantation failure" OR "assisted reproduction techniques" OR "IVF"). Ngoài ra, danh mục tài liệu tham khảo của các bài báo liên quan cũng được rà soát thủ công để bổ sung các nghiên cứu có giá trị.

Tiêu chí lựa chọn và loại trừ

Tiêu chí lựa chọn: i) Các nghiên cứu can thiệp lâm sàng (thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng – RCT, nghiên cứu hồi cứu) và các nghiên cứu tiền lâm sàng (*in vivo, in vitro*) khảo sát tác động của PRP lên chức năng buồng trứng hoặc sự phát triển của niêm mạc tử cung; ii) Đối tượng nghiên cứu là phụ nữ gặp phải các tình trạng suy giảm dự trữ buồng trứng (POR/POI), thất bại làm tổ liên tiếp (RIF), hoặc niêm mạc tử cung mỏng (< 7 mm); iii) Báo cáo rõ ràng ít nhất một chỉ số kết cục lâm sàng hoặc cận lâm sàng (nồng độ AMH, FSH, số lượng nang noãn thu nhận, độ dày niêm mạc tử cung, tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng); và iv) Bài báo toàn văn được xuất bản bằng tiếng Anh hoặc tiếng Việt.

Tiêu chí loại trừ: i) Báo cáo tóm tắt, bài bình luận, thư gửi ban biên tập hoặc bài viết không truy cập được dữ liệu toàn văn; ii) Dữ liệu công bố trùng lặp trên cùng một nhóm đối tượng nghiên cứu; và iii) Các nghiên cứu kết hợp PRP với các chế phẩm sinh học khác (chẳng hạn như MSC tế bào gốc) mà không có nhóm chứng đối chứng độc lập cho hiệu quả của PRP.

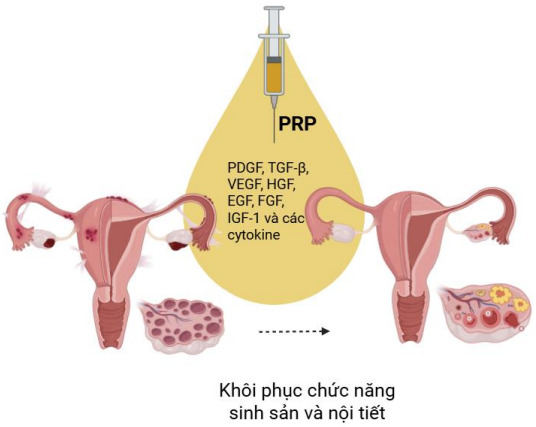
2. Huyết tương giàu tiểu cầu và cơ chế tác động trong hỗ trợ sinh sản

Huyết tương giàu tiểu cầu (platelet-rich plasma – PRP) là chế phẩm của máu tự thân; chứa nồng độ tiểu cầu và các yếu tố tăng trưởng cao hơn nhiều lần so với nồng độ tiểu cầu trung bình trong máu ngoại vi. PRP chứa 7 loại protein cơ bản bao gồm: yếu tố tăng trưởng tiểu cầu (platelet-derived growth factor – PDGF), yếu tố tăng trưởng biến đổi beta (transforming growth factor beta – TGF-ß), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor – VEGF), yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor – EGF), yếu tố tăng trưởng tế bào gan (hepatocyte growth factor – HGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibrobast growth factor – FGF) và yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (insulin-like growth factor – IGF-1) [24-26]. Bên cạnh vai trò trong quá trình đông máu, các yếu tố tăng trưởng và cytokine từ tiểu cầu còn tham gia điều hòa nhiều cơ chế sinh học thiết yếu, bao gồm tăng sinh và biệt hóa tế bào, hình thành mạch máu mới, cũng như điều hòa quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis) [27-29]. Những đặc tính này cho thấy tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản, nơi chúng được cho là thúc đẩy quá trình sửa chữa mô, làm lành tổn thương và tái tạo hệ thống mạch máu.

Ở bệnh nhân suy buồng trứng, quá trình tân sinh mạch máu bị suy giảm đáng kể [30], dẫn đến thiếu hụt oxy, dinh dưỡng và hormone – những yếu tố thiết yếu cho sự phát triển bình thường của nang noãn. Tuy nhiên, tình trạng tổn thương này có thể được cải thiện nếu môi trường vi mô buồng trứng được phục hồi [21-23]. Trong đó, lưu lượng máu đến buồng trứng được điều hòa bởi yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) – là yếu tố quyết định trong quá trình phát triển nang noãn [31-33]. PDGF cũng tham gia thúc đẩy sự tăng sinh tế bào nội mô và hỗ trợ ổn định cấu trúc mạch mới hình thành [34]. TGF-β với chức năng kép, vừa điều hòa tác dụng sinh học của các yếu tố tăng trưởng khác, vừa ức chế sự tăng sinh của các tế bào miễn dịch như đại thực bào và lympho; đồng thời kích thích tăng sinh và biệt hóa của các tế bào gốc trung mô chưa biệt hóa [35, 36]. IGF-1 nổi bật với khả năng bảo vệ tế bào khỏi quá trình chết theo chương trình (apoptosis), qua đó hỗ trợ duy trì tính toàn vẹn và chức năng mô [37].

Việc phục hồi chu kỳ sinh lý bình thường của buồng trứng và niêm mạc tử cung đóng vai trò then chốt trong việc duy trì cả chức năng sinh sản và cân bằng nội tiết, thông qua hai quá trình chủ yếu: phát triển nang noãn và tăng sinh niêm mạc tử cung. Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) với

kho dữ trữ nhiều yếu tố tăng trưởng và cytokine sinh học, được xem là liệu pháp can thiệp mới đầy tiềm năng (Hình 1). Đối với bệnh nhân POI, PRP có thể hoạt hóa các tế bào gốc trung mô và tế bào nang noãn còn tồn tại, qua đó phục hồi hoạt động nội tiết và tăng cơ hội thụ thai. Đối với hội chứng PCOS, PRP góp phần cải thiện chức năng buồng trứng thông qua tăng cường khả năng chống oxy hóa, giảm stress oxy hóa tại mô buồng trứng và hỗ trợ quá trình trưởng thành noãn [38]. Đối với nội mạc tử cung, PRP thúc đẩy tăng sinh tế bào biểu mô và mô đệm, đồng thời tăng mật độ mạch máu mới nhờ tác dụng của VEGF, từ đó cải thiện khả năng tiếp nhận phôi và tăng tỉ lệ thành công trong IVF [39, 40]. Đối với bệnh nhân hội chứng Asherman, PRP hỗ trợ tái tạo lớp niêm mạc, khôi phục lưu lượng máu và cải thiện tình trạng thiểu kinh hay vô kinh [41].



Hình 1. Cơ chế tác động của huyết tương giàu tiểu cầu trong hồi phục chức năng buồng trứng. (PRP giải phóng các yếu tố tăng trưởng và cytokine có tác dụng kích thích tăng sinh tế bào hạt, cải thiện mạch máu và môi trường vi mô của buồng trứng, từ đó thúc đẩy sự phát triển nang noãn và phục hồi chức năng sinh sản).

Với bản chất tự thân, PRP được đánh giá là phương pháp can thiệp an toàn, hạn chế tối đa nguy cơ phản ứng miễn dịch và lây truyền bệnh. Nhờ sở hữu các đặc tính tái tạo mô mạnh mẽ, PRP đã được ứng dụng rộng rãi trong nhiều chuyên ngành như chỉnh hình, da liễu, nha khoa, cơ xương khớp và gần đây đã mở rộng sang y học sinh sản như một liệu pháp hỗ trợ đầy tiềm năng.

3. Ứng dụng lâm sàng của PRP trong hỗ trợ sinh sản

3.1. PRP trong điều trị nội mạc tử cung mỏng

Nội mạc tử cung mỏng kháng trị là thách thức lớn trong ART và thường dẫn đến hủy chu kỳ. Nhiều biện pháp đã được áp dụng nhằm cải thiện tình trạng này nhưng hiệu quả còn hạn chế, bao gồm: sử dụng kéo dài estrogen ngoại sinh, vitamin, điện châm hay sử dụng yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt (G-CSF) [42]. Gần đây, PRP được xem là liệu pháp tiềm năng trong điều trị nội mạc tử cung mỏng kháng trị nhờ chứa nhiều yếu tố tăng trưởng giúp cải thiện lưu lượng máu nội mạc, tăng đáp ứng với estrogen và thúc đẩy sự phát triển của biểu mô tử cung.

Các nghiên cứu ban đầu đã cung cấp những bằng chứng khả quan về hiệu quả của PRP trong việc cải thiện độ dày và chức năng của nội mạc tử cung. Trong đó, nghiên cứu tiên phong của Chang và cộng sự (2015) được thực hiện trên năm bệnh nhân vô sinh có nội mạc tử cung mỏng (< 7 mm), không đáp ứng với liệu pháp thay thế hormone. Sau khi truyền PRP tự thân vào buồng tử cung, kết quả cho thấy tất cả bệnh nhân đều có sự gia tăng đáng kể về độ dày nội mạc tử cung từ 4,3 mm lên 7,1 mm giúp đạt điều kiện chuyển phôi. Trong đó, bốn bệnh nhân có thai lâm sàng phát triển bình thường, một trường hợp bị sảy thai sớm do bất thường nhiễm sắc thể [40]. Năm 2017, một loạt các nghiên cứu thí điểm được thực hiện nằm đánh giá tính khả thi của liệu pháp PRP tự thân trong điều trị nội mạc tử cung mỏng. Mở đầu là nghiên cứu của Zadehmodarres và cộng sự (2017) điều trị cho 10 bệnh nhân có tiền sử hủy chuyển phôi trữ lạnh nhiều lần do nội mạc tử cung mỏng. Độ dày nội mạc tử cung tăng rõ rệt sau 48 giờ kể từ lần truyền PRP đầu tiên và đạt trên 7 mm ở tất cả các bệnh nhân sau lần truyền PRP thứ hai. Kết quả cho thấy, 10/10 bệnh nhân đạt điều kiện chuyển phôi, 5/10 bệnh nhân mang thai và 4/10 bệnh nhân có thai kỳ phát triển bình thường [41]. Sau đó, Tandulwadkar và cộng sự (2017) cũng báo cáo về hiệu quả ứng dụng PRP tự thân trong điều trị cho 68 phụ nữ chuyển phôi trữ đông nhưng có nội mạc tử cung mỏng. Sau khi được truyền PRP vào buồng tử

cung, 47 trường hợp ghi nhận sự cải thiện rõ rệt về hình thái mạch máu nội mạc, độ dày nội mạc tử cung tăng trung bình từ 5 mm đến 7,22 mm. Nhóm tác giả kết luận rằng PRP có tác dụng cải thiện tưới máu và tăng cường phân bố mạch máu trong nội mạc tử cung [43]. Kết quả tương tự như báo cáo của Kim và cộng sự (2019) khi truyền PRP cho 20 phụ nữ có tiền sử thất bại IVF nhiều lần và bị nội mạc tử cung kém đáp ứng với điều trị. Sau điều trị, độ dày trung bình của nội mạc tử cung tăng lên thêm 0,6 mm; tỉ lệ làm tổ đạt 12,7% và tỉ lệ mang thai lâm sàng đạt 30% [44].

Trong bối cảnh đó, một số thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp PRP trong điều trị nội mạc tử cung mỏng. Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng của Eftekhar và cộng sự [45] thực hiện trên 83 phụ nữ có độ dày nội mạc tử cung dưới 7 mm sau khi đã trải qua liệu pháp thay thế hormone trong chu kỳ chuyển phôi trữ đông. Cụ thể, 40 bệnh nhân được truyền PRP tự thân vào buồng tử cung, trong khi 43 bệnh nhân còn lại tiếp tục điều trị bằng liệu pháp hormone và được xem là nhóm đối chứng. Kết quả cho thấy nhóm can thiệp bằng PRP đạt độ dày nội mạc tử cung cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (8,67 ± 0,64 mm; p = 0,001). Bên cạnh đó, tỉ lệ làm tổ và tỉ lệ mang thai lâm sàng ở nhóm PRP cũng cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (p = 0,002). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nazari và cộng sự (2019) trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, được thực hiện trên 60 phụ nữ chuẩn bị chuyển phôi trữ đông. Các đối tượng nghiên cứu được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm can thiệp được truyền PRP tự thân vào buồng tử cung và nhóm đối chứng được thực hiện thủ thuật giả [46]. Sau khi truyền PRP, độ dày nội mạc tử cung trung bình đạt 7,21 ± 0,18 mm, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng (5,76 ± 0,97 mm; p < 0,001). Đáng chú ý là, tất cả bệnh nhân trong nhóm PRP đều đủ điều kiện để chuyển phôi, trong khi chỉ có 6 trường hợp trong nhóm giả dược được thực hiện chuyển phôi. Kết quả ghi nhận 12 ca mang thai sinh hóa trong nhóm điều trị bằng PRP so với 2 trường hợp ở nhóm giả dược, khẳng định hiệu quả tiềm năng của PRP trong việc cải thiện độ dày nội mạc tử cung và tăng khả năng làm tổ của phôi. Một phân tích cộng gộp gần đây của Liu và cộng sự (2024) [47] đã tổng hợp dữ liệu từ tám thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với tổng số 678 phụ nữ bị nội mạc tử cung mỏng, nhằm đánh giá hiệu quả của liệu pháp truyền PRP tự thân trong buồng tử cung. Kết quả cho thấy, PRP giúp tăng đáng kể độ dày nội mạc tử cung và cải thiện tỉ lệ mang thai lâm sàng, tỉ lệ làm tổ phôi cũng như tỉ lệ sinh sống.

Bảng 1. Tổng hợp các nghiên cứu lâm sàng ứng dụng PRP trong điều trị nội mạc tử cung mỏng

TT	Tác giả	Thiết kế nghiên cứu	Cỡ mẫu	Phương pháp điều trị PRP	Kết quả chính	Kết luận chính
1	Chang et al., (2015) [40]	Nghiên cứu thí điểm (pilot study)	5 bệnh nhân nữ	Bơm buồng tử cung 0,5 – 1 ml PRP tự thân vào ngày 10 của chu kỳ chuẩn bị niêm mạc, lặp lại sau 72 giờ nếu độ dày < 7 mm	Độ dày niêm mạc tử cung > 7 mm ở cả 5 bệnh nhân 100% có thai lâm sàng (5/5)	Là nghiên cứu đầu tiên gợi ý việc sử dụng PRP điều trị niêm mạc tử cung mỏng
2	Eftekhar et al., (2018) [45]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối	66 bệnh nhân nữ Nhóm can thiệp PRP: 33 người	Nhóm can thiệp: kết hợp HRT và bơm 0,5-1 ml PRP vào buồng tử cung vào ngày thứ 13 của chu kỳ PET,	Độ dày niêm mạc tử cung tăng đáng kể ở nhóm PRP (8,67 ± 0,64 mm so với nhóm chứng, p = 0,001)	PRP cải thiện rõ rệt độ dày niêm mạc tử cung và tăng tỉ lệ có thai lâm sàng ở chu kỳ PET

		chứng (RCT)	Nhóm đối chứng: 33 người	đánh giá lại sau 48 giờ Nhóm chứng: HRT liều tăng cường	IR: 21% (PRP) vs 9,37% (đối chứng) (p = 0,002) CPR: 32,5% (PRP) vs 14% (đối chứng) (p=0,044)	
3	Nazari et al., (2019) [46]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng mù đôi (Double-blind RCT)	60 bệnh nhân nữ Nhóm can thiệp PRP: 30 người Nhóm chứng: 30 người	Nhóm can thiệp được bơm 0,5 ml PRP tự thân vào buồng tử cung bằng catheter vào ngày 11-12 của chu kỳ HRT và lặp lại sau 48 giờ nếu cần. Nhóm đối chứng chỉ đưa catheter vào tử cung nhưng không được bơm PRP	Độ dày niêm mạc tử cung ở nhóm PRP tăng rõ rệt (7,21 ± 0,18 mm) so với nhóm chứng (5,76 ± 0,97 mm) (p < 0,001) 100% (30/30) bệnh nhân nhóm PRP được chuyển phôi trong khi nhóm chứng chỉ có 6/30 người được thực hiện (p = 0,031) CPR: 33,3% vs 3,3% (p = 0,048)	PRP giúp cải thiện độ dày niêm mạc tử cung và tỉ lệ làm tổ của phôi
4	Molina et al., (2018) [48]	Nghiên cứu thuần tập tiến cứu	19 bệnh nhân nữ	Bơm 1 ml PRP tự thân vào buồng tử cung bằng catheter vào ngày 10 và ngày 12 của chu kỳ HRT và lặp lại sau 72 giờ.	PRP giúp tăng độ dày nội mạc tử cung > 7 mm sau lần 1 và > 9 mm sau lần 2 ở tất cả bệnh nhân 73,7% thử thai dương tính LBR: 26,3%	PRP là liệu pháp thay thế tiềm năng trong điều trị cho các trường hợp niêm mạc tử cung mỏng không đáp ứng với estrogen liều cao

(RCT: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (Randomized Controlled Trial); PET: Chuyển phôi đông lạnh (Frozen Embryo Transfer); CPR: Tỉ lệ có thai lâm sàng (Clinical Pregnancy Rate); LBR: Tỉ lệ trẻ sinh sống (Live Birth Rate); IR: Tỉ lệ làm tổ (Implantation Rate); HRT: liệu pháp hormone thay thế (Hormone Replacement Therapy)).

Nhìn chung, các bằng chứng hiện tại về hiệu quả của PRP trong điều trị nội mạc tử cung mỏng đã có sự nâng cấp đáng kể từ các loạt ca quan sát ban đầu lên mức độ tin cậy cao hơn thông qua các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) và phân tích cộng gộp. Tuy nhiên, vẫn có những hạn chế do cỡ mẫu tổng thể còn khiêm tốn, tính không đồng nhất trong quy trình tách chiết cũng như nồng độ tiểu cầu giữa các nghiên cứu. Một số nghiên cứu còn thiếu dữ liệu về tỉ lệ sinh sống (LBR) – chỉ số quan trọng trong ART. Do đó, vẫn cần thực hiện thêm các RCT đa trung tâm với quy trình đồng nhất trước khi đưa liệu pháp này vào điều trị thường quy.

Để thuận tiện so sánh các đặc điểm nghiên cứu, quy mô mẫu, phương pháp can thiệp giữa các thử nghiệm lâm sàng sử dụng PRP trong điều trị nội mạc tử cung mỏng, dữ liệu từ các nghiên cứu tiêu biểu được tổng hợp chi tiết trong Bảng 1.

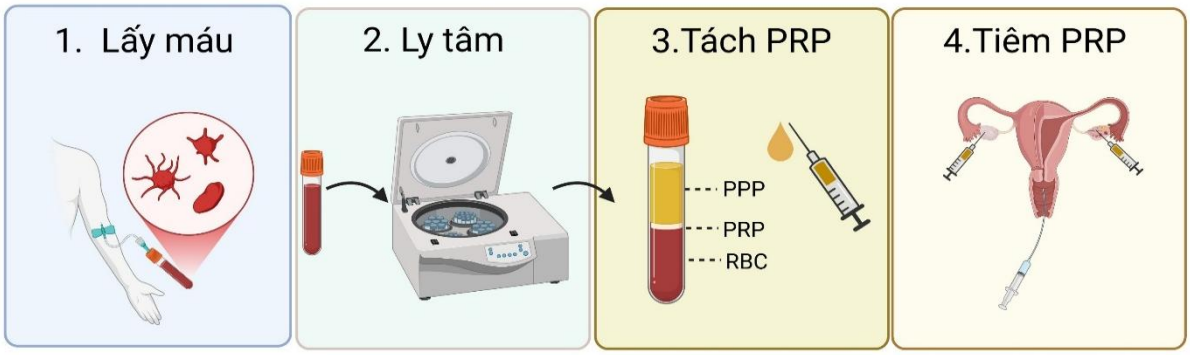
3.2. PRP trong phục hồi chức năng buồng trứng

Suy giảm dự trữ buồng trứng được đặc trưng bởi tình trạng teo buồng trứng, giảm số lượng nang noãn và rối loạn gonadotropin huyết thanh dẫn đến suy giảm chức năng sinh sản và hạn chế hiệu quả của các phương pháp hỗ trợ sinh sản. Theo quan điểm truyền thống, buồng trứng ở phụ nữ trưởng thành vốn được cho là chỉ chứa một số lượng tế bào mầm hữu hạn hình thành từ giai đoạn bào thai và suy giảm theo thời gian. Tuy nhiên, Johnson và cộng sự (2004) đã thách thức

quan niệm này khi chứng minh trên mô hình chuột rằng buồng trứng có khả năng tiếp tục tạo noãn bào và nang noãn ngay cả trong giai đoạn trưởng thành [49].

Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) được đề xuất như một liệu pháp tiềm năng trong điều trị suy giảm dự trữ buồng trứng nhờ khả năng cải thiện vi môi trường buồng trứng và cung cấp các yếu tố tăng trưởng cần thiết cho sự hoạt hóa tế bào gốc dòng mầm buồng trứng. Một loạt các nghiên cứu ở cả giai đoạn tiền lâm sàng và lâm sàng đã được thực hiện nhằm đánh giá tính hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp này (Bảng 2). Một trong những nghiên cứu đầu tiên là của Callejo và cộng sự (2013), ghi nhận trường hợp bệnh nhân ghép tự thân mô buồng trứng đông-rã đông kết hợp sử dụng các yếu tố tăng trưởng. PRP được sử dụng như một yếu tố kích thích tăng sinh và tạo mạch; kết quả nghiên cứu đã ghi nhận bệnh nhân mang thai và sinh con thành công [50]. Hiệu quả tạo mạch của PRP tiếp tục được khẳng định trong nghiên cứu của Bakacak và cộng sự (2015) trên mô hình chuột bị thiếu máu buồng trứng do xoắn buồng trứng. Kết quả cho thấy PRP giúp làm tăng đáng kể nồng độ VEGF và bảo vệ mô buồng trứng khỏi tổn thương oxy hóa do thiếu máu - tái tưới máu [29]. Khoảng 10 năm trở lại đây, nhiều báo cáo đã mô tả việc tiêm PRP tự thân vào buồng trứng như một hướng tiếp cận mới trong điều trị suy giảm chức năng buồng trứng. Tại Hội nghị thường niên ESHRE năm 2016, một báo cáo ngắn ghi nhận rằng việc truyền PRP vào buồng trứng ở phụ nữ tiền mãn kinh giúp khôi phục lại chu kỳ kinh nguyệt. Mặc dù nghiên cứu chỉ được thực hiện trên 8 bệnh nhân, nhưng đây được xem là báo cáo đầu tiên về ứng dụng PRP trong trẻ hóa buồng trứng ở nhóm phụ nữ tiền mãn kinh [51]. Đến năm 2018, Sills và cộng sự tiếp tục ghi nhận rằng chức năng buồng trứng được cải thiện sau 2 tháng điều trị với PRP ở phụ nữ lớn tuổi với dự trữ buồng trứng kém [52]. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã khẳng định tính hiệu quả và an toàn của liệu pháp PRP tự thân trong việc cải thiện chức năng buồng trứng, bao gồm việc cải thiện các chỉ số hormone, tăng số lượng nang noãn thứ cấp (antral follicle count – AFC) và hỗ trợ mang thai với hiệu quả trẻ hóa buồng trứng duy trì đến khoảng 12 tháng [53-57].

Nhìn chung, các bằng chứng về liệu pháp tiêm PRP buồng trứng vẫn ở mức tin cậy thấp đến trung bình, chủ yếu dừng lại ở các báo cáo ca đơn lẻ và nghiên cứu quan sát không đối chứng. Mặc dù một số kết quả ban đầu ghi nhận những cải thiện về chỉ dấu thay thế như AMH hay AFC, giá trị thực tiễn của liệu pháp này chưa được khẳng định do thiếu các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả thủ thuật (sham-controlled RCTs) nhằm loại trừ hiệu ứng cơ học từ kim chọc hút. Do đó, cần thực hiện thêm các nghiên cứu RCT mù đôi đa trung tâm với các dữ liệu thuyết phục về tỉ lệ sinh sống (LBR) trước khi áp dụng điều trị thường quy.



Hình 2. Quá trình điều chế và tiêm/truyền PRP vào buồng trứng/tử cung (Quy trình gồm 4 bước: (1) lấy máu ngoại vi; (2) ly tâm mẫu máu; (3) tách phần huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) khỏi huyết tương nghèo tiểu cầu (PPP) và hồng cầu (RBC); (4) tiêm/truyền PRP vào buồng trứng/tử cung).

Bảng 2. Tổng hợp các nghiên cứu về hiệu quả điều trị của PRP trong trẻ hóa buồng trứng

STT	Tác giả	Phương pháp nghiên cứu	Kết quả chính
Nghiên cứu tiền lâm sàng			
1	Bakacak et al., (2015) [29]	60 chuột cái được sử dụng để xây dựng mô hình thiếu máu - tái tưới máu buồng trứng bằng phương pháp xoắn buồng trứng. Trong đó, 12 chuột được dùng để chuẩn bị PRP; 48 chuột còn lại được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm: Nhóm giả phẫu thuật (sham operation) Nhóm thiếu máu (ischemia) Nhóm thiếu máu sau đó tháo xoắn (ischemia/reperfusion) Nhóm giả phẫu thuật + PRP (sham operation + PRP) Nhóm thiếu máu + PRP (ischemia + PRP) Nhóm thiếu máu + PRP (ischemia/reperfusion + PRP)	PRP giúp giảm tổn thương oxy hóa và tổn thương mô ở buồng trứng bị xoắn; tuy nhiên, hiệu quả phục hồi chỉ một phần, cấu trúc mô chưa trở về trạng thái bình thường như ở nhóm đối chứng không tổn thương.
2	Hosseini et al., (2017) [58]	Noãn nguyên thủy được thu nhận từ mô buồng trứng của người hiến khỏe mạnh sau khi qua đời và được nuôi cấy trong hệ thống 3D. Môi trường nuôi cấy được bổ sung các điều kiện khác nhau, bao gồm: 10% PRP, 5% PRP kết hợp 5% FCS, 10% FCS hoặc 10% HSA.	Bổ sung 10% PRP làm tăng đáng kể sự phát triển của nang trứng. Ngược lại, điều kiện nuôi cấy chứa 5% PRP kết hợp 5% FBS không cải thiện sự tăng trưởng nang, cho thấy tác dụng của PRP có tính phụ thuộc vào liều.
3	Cremonesi et al., (2020) [59]	Tiêm 5 ml PRP ($1x10^6$ tiểu cầu/µl) vào buồng trứng bên trái của 8 con bò cái Holstein-Friesian nhằm đánh giá tác động của PRP lên số lượng và chất lượng phôi sau khi được kích thích siêu rụng. Hiệu quả đánh giá thông qua so sánh với buồng trứng bên phải không được tiêm PRP đóng vai trò đối chứng.	Sau tiêm PRP, số lượng nang noãn tăng đáng kể, đồng thời số phôi nang (blastocyst) loại 1-2 ở các chu kỳ tiếp theo cũng gia tăng, cho thấy PRP có khả năng cải thiện chức năng buồng trứng và nâng cao chất lượng phôi.
Nghiên cứu lâm sàng			
4	Callejo et al., (2013) [50]	Một phụ nữ 30 tuổi có tiền sử trữ đông mô buồng trứng từ năm 20 tuổi được rã đông mô, xử lý bằng PRP và ghép vào phúc mạc vùng dây chằng rộng. Sau khi mô ghép hồi phục và tạo noãn, noãn được chọc hút để thực hiện IVF/ICSI.	Sau ghép, mô buồng trứng tái hoạt động và bệnh nhân có kinh nguyệt trở lại. Thu được 2 phôi và chuyển phôi thành công. Kết quả sinh được bé trai khỏe mạnh 3,5 kg ở giai đoạn 38 tuần + 6 ngày.
5	Sfakianoudis et al., (2018) [60]	Một phụ nữ 40 tuổi có tiền sử mãn kinh sớm từ năm 35 tuổi và vô sinh tự nhiên kéo dài hơn một năm. Khoảng 4 ml PRP với nồng độ 9×10^8 tiểu cầu/ml được tiêm vào mỗi bên buồng trứng. Nồng độ FSH, AMH và LH được đánh giá trước tiêm và sau 6 tuần nhằm xác định mức độ phục hồi chức năng buồng trứng	Sau 6 tuần tiêm PRP, bệnh nhân có kinh nguyệt trở lại, đồng thời nồng độ FSH giảm, nồng độ AMH tăng. Sau khi thực hiện IVF/ICSI, bệnh nhân đạt được thai lâm sàng nhưng bị sảy thai ở tuần thứ 5.
6	Sills et al., (2018) [52]	Bốn phụ nữ bị vô kinh hoặc thất bại IVF trước đó được tiêm 5 ml vào buồng trứng.	Tiêm PRP vào buồng trứng giúp cải thiện chức năng và chất lượng noãn, thể

		Theo dõi các chỉ số FSH, AMH và E2 trước và sau điều trị để đánh giá đáp ứng. Sau khoảng 59 ngày, buồng trứng đáp ứng kích thích và tiến hành thu noãn.	hiện qua việc thu được nhiều noãn MII tốt và tạo được phôi nang (phôi ngày 5) ở tất cả các chu kỳ IVF. Một trường hợp chuyển phôi ngay sau tạo phôi đã đạt được thai lâm sàng. Điều trị PRP giúp làm giảm đáng kể nồng độ FSH, chứng minh hiệu quả phục hồi chức năng buồng trứng.
7	Pantos et al., (2019) [61]	Khoảng 4ml PRP được tiêm vào buồng trứng của 3 phụ nữ bị giảm khả năng sinh sản, tất cả đều vô kinh trên 1 năm (2 trường hợp POF, 1 trường hợp mãn kinh hoàn toàn). Các chỉ số FSH, AMH, E2, LH và AFC được theo dõi trước và sau điều trị nhằm đánh giá sự phục hồi chức năng buồng trứng và khả năng sinh sản.	Sau điều trị với PRP cho thấy chức năng buồng trứng được phục hồi đánh giá qua tăng nồng độ của E2 và AMH, giảm nồng độ của FSH và LH. Tất cả bệnh nhân có kinh nguyệt trở lại trong 2 tháng và có thai tự nhiên. Tại thời điểm báo cáo nghiên cứu, cả 3 trường hợp đều mang thai đến tam cá nguyệt thứ ba (28 tuần trở lên).
8	Farimani et al., (2019) [62]	12 phụ nữ có dự trữ buồng trứng kém trong hơn 3 năm. Tiêm 2ml PRP vào buồng trứng nhằm đánh giá hiệu quả cải thiện chức năng buồng trứng và khả năng thu nhận noãn.	Sau khi tiêm PRP, số lượng trung bình noãn và phôi thu được cao hơn so với trước khi tiêm PRP. Kết quả là 3/12 bệnh nhân mang thai và sinh con thành công, trong đó, 2 trường hợp thụ thai tự nhiên và 1 trường hợp can thiệp IVF
9	Hsu et al., (2020) [63]	Một phụ nữ 33 tuổi có tiền sử kinh nguyệt không đều, từng nhiều lần hủy IUI vì không có nang noãn. Tiêm 4ml PRP cùng FSH (150 IU) và LH (75 IU) vào mô buồng trứng.	Sau khi tiêm PRP, quá trình phát triển nang noãn khởi động lại chỉ trong 4 ngày. Hai chu kỳ kích thích buồng trứng thu được 6 noãn, tạo 3 phôi (2 phôi 8 tế bào, 1 phôi 5 tế bào), tất cả được chuyển vào tử cung. Kết quả là thai sinh đôi và sinh con khỏe mạnh khi được 30 tuần mà không có bất cứ biến chứng hay dị tật nào.
10	Sfakianoudis et al., 2020 [64]	Nghiên cứu gồm 120 phụ nữ được phân thành bốn nhóm: suy buồng trứng sớm (POI), buồng trứng đáp ứng kém (POR), tiền mãn kinh và mãn kinh. Tất cả được tiêm 4ml PRP vào mỗi bên buồng trứng.	Sau điều trị PRP, 18/30 bệnh nhân POI có kinh nguyệt trở lại, đồng thời các chỉ số AMH, FSH và AFC cải thiện đáng kể. Trong đó, 3 trường hợp mang thai và sinh con khỏe mạnh.
12	Cakiroglu et al., (2020) [65]	Nghiên cứu gồm 311 phụ nữ trong độ tuổi 24-40 được chẩn đoán suy buồng trứng sớm (POI), tất cả đều được tiêm 2-4 ml PRP vào mỗi bên buồng trứng.	Sau khi tiêm PRP, 23/311 phụ nữ có thai tự nhiên, trong đó, 16 trường hợp sinh con thành công. Điều trị PRP làm tăng đáng kể nồng độ AFC và AMH sau can thiệp, trong khi nồng độ FSH không có sự thay đổi. Ngoài ra, 201 bệnh nhân xuất hiện phát triển nang và đủ điều kiện thực hiện IVF; trong số này, 82 bệnh nhân tạo được phôi, 57 bệnh nhân được chuyển phôi và 9 trường hợp đạt thai lâm sàng và sinh con khỏe mạnh.

(POI: Suy buồng trứng nguyên phát (Primary Ovarian Insufficiency); POR: Đáp ứng buồng trứng kém (Poor Ovarian Response); FSH: Hormone kích thích nang trứng (Follicle-Stimulating Hormone); AMH: Hormone ức chế Müller (Anti-Müllerian Hormone); AFC: Số lượng nang noãn thứ cấp (Antral Follicle Count)).

3.3. PRP trong điều trị thất bại làm tổ tái diễn

Năm 2023, Hội Sinh sản và Phôi học Châu Âu (ESHRE) đã đề xuất định nghĩa cập nhật về thất bại làm tổ tái diễn (Recurrent Implantation Failure – RIF); đó là tình trạng không đạt được thai kỳ sau nhiều lần chuyển phôi chất lượng tốt. Tỉ lệ RIF ước tính khoảng 10%, trong đó gần 50% trường hợp không xác định được căn nguyên [66]. Nguyên nhân RIF rất đa dạng, bao gồm chất lượng phôi kém, bất thường tử cung, nhiễm trùng, rối loạn miễn dịch hay thiếu hụt hormone. Đáng chú ý là sự suy giảm tính tiếp nhận của nội mạc tử cung và rối loạn tương tác giữa phôi và nội mạc được xem là cơ chế then chốt, làm phức tạp quá trình điều trị và tạo gánh nặng tâm lý cũng như kinh tế cho bệnh nhân [46, 67]. Nhiều phương pháp đã được áp dụng điều trị RIF như chuyển phôi blastocyst, hỗ trợ thoát màng, nội soi buồng tử cung, điều trị miễn dịch hay rối loạn đông máu bên cạnh các biện pháp cải thiện độ dày của nội mạc tử cung [8, 68]. Mặc dù đã có nhiều chiến lược được đưa ra nhằm cải thiện khả năng làm tổ ở bệnh nhân RIF, hiện nay vẫn chưa có sự thống nhất về phương pháp điều trị tối ưu. PRP được xem là liệu pháp an toàn và ít xâm lấn nhờ chứa hàm lượng cao cytokine và các yếu tố tăng trưởng như PDGF và TGF-ß, có khả năng kích thích tái tạo mô và cải thiện tái tưới máu nội mạc tử cung [41, 43].

Cho đến nay, các nghiên cứu về ứng dụng PRP trong điều trị RIF vẫn còn hạn chế và chưa đồng thuận; tuy nhiên, một số nghiên cứu ban đầu đã ghi nhận kết quả tích cực. Năm 2017, Farimani và cộng sự mô tả trường hợp một phụ nữ 45 tuổi có tiền sử thất bại IVF nhiều lần đã đạt thai lâm sàng và sinh con khỏe mạnh sau khi thực hiện truyền PRP vào buồng tử cung trước chuyển phôi [69]. Kết quả tương tự như báo cáo của Sfakianoudis và cộng sự (2019) mô tả trường hợp bệnh nhân 35 tuổi bị viêm nội mạc tử cung mạn tính và suy buồng trứng sớm với nhiều lần thực hiện IVF không thành công, sau khi điều trị với PRP đã mang thai đôi [70]. Các nghiên cứu hồi cứu cũng cho thấy PRP mang lại hiệu quả tích cực trong điều trị RIF với tỉ lệ thai lâm sàng và sinh con khỏe mạnh cao hơn so với nhóm so sánh [71, 72]. Tuy nhiên, các bằng chứng này còn bị hạn chế bởi thiết kế quan sát và thiếu nhóm chứng chuẩn. Phần lớn các nghiên cứu hiện có vẫn dựa trên báo cáo ca bệnh và các nghiên cứu hồi cứu, do đó, cần thực hiện thêm các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng để đánh giá chính xác hiệu quả của phương pháp này.

Một trong những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đầu tiên do Nazari và cộng sự (2020) [73] thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của liệu pháp PRP trong điều trị RIF. Nghiên cứu gồm 97 phụ nữ dưới 40 tuổi có tiền sử chuyển phôi nhiều lần không thành công, được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị truyền 0,5 ml PRP vào buồng tử cung (n=49) hoặc nhóm đối chứng. Kết quả cho thấy, tỉ lệ thai sinh hóa và thai lâm sàng ở nhóm PRP cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa kiểm soát đầy đủ ảnh hưởng của thao tác đặt catheter và bơm dung dịch vào buồng tử cung, do đó chưa thể khẳng định chắc chắn rằng hiệu quả quan sát được là tác dụng đặc hiệu của PRP. Trong nghiên cứu tiếp theo, nhóm tác giả thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn, gồm 481 phụ nữ từ 18-38 tuổi với tiền sử thất bại chuyển phôi nhiều lần [74]. Người bệnh được phân ngẫu nhiên vào nhóm truyền PRP nội tử cung (0,5 ml trước chuyển phôi 48 giờ) hoặc nhóm điều trị tiêu chuẩn. Kết quả cho thấy, tỉ lệ thai lâm sàng và sinh con khỏe mạnh ở nhóm PRP cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng. Đây là nghiên cứu đầu tiên theo dõi bệnh nhân RIF đến khi sinh và không ghi nhận biến chứng thai kỳ, qua đó củng cố bằng chứng về hiệu quả tiềm năng của PRP. Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu này là chưa sử dụng nhóm đối chứng bơm dung dịch giả (saline), do đó khó phân biệt tác động sinh học đặc hiệu của PRP với hiệu ứng gãi nội mạc do đặt catheter. Sau đó, một số nghiên cứu có thiết kế tương tự của các tác giả khác như Zargar (2021) [75], Baybordi (2022) [76] và Ershadi (2022) [77] đã được thực hiện nhưng không tái lặp được kết quả này. Mặc dù các nghiên cứu quan sát thấy xu hướng cải thiện tỉ lệ mang thai và sinh con khỏe mạnh ở nhóm PRP cao hơn so với nhóm chứng nhưng sự khác biệt này thường không đạt ý nghĩa thống kê.

Đối với nhóm bệnh nhân thất bại làm tổ tái diễn (RIF) thường gặp trở ngại về khả năng tiếp nhận phôi của niêm mạc tử cung. Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) được tiến hành đóng vai trò then chốt trong việc xác định giá trị can thiệp của liệu pháp PRP đối với RIF. Bảng 3 tổng hợp và đối chiếu các đặc điểm nghiên cứu, giao thức can thiệp thời điểm bơm PRP trước khi chuyển phôi cũng như những cải thiện về tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ sống.

Bảng 3. Tổng hợp các nghiên cứu lâm sàng ứng dụng PRP điều trị cho bệnh nhân thất bại làm tổ tái diễn (RIF)

STT	Tác giả	Thiết kế nghiên cứu	Cỡ mẫu	Phương pháp điều trị PRP	Kết quả chính	Kết luận chính
1	Nazari et al., (2016) [78]	Nghiên cứu thí điểm (pilot study)	20 bệnh nhân nữ	Tất cả bệnh nhân thực hiện PET và chuẩn bị nội mạc bằng HRT; 0,5 ml PRP tự thân được bơm vào buồng tử cung 48 giờ trước thời điểm chuyển phôi.	18/20 (90%) đạt thai sinh hóa 16/20 (80%) đạt thai lâm sàng và các thai kỳ đang tiếp diễn	Bơm PRP tự thân 48 giờ trước chuyển phôi giúp cải thiện đáng kể khả năng làm tổ ở bệnh nhân RIF.
2	Nazari et al., (2019) [73]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT)	97 bệnh nhân nữ Nhóm can thiệp PRP: 49 người Nhóm đối chứng: 48 người	Nhóm can thiệp: Thực hiện PET + HRT và bơm 0,5 ml PRP vào buồng tử cung 48 giờ trước chuyển phôi. Nhóm chứng: Thực hiện PET + HRT theo tiêu chuẩn.	Tỉ lệ thai sinh hóa: 53,06% vs 27,08% (p = 0,009) Tỉ lệ thai lâm sàng: 44,89% vs 16,66% (p = 0,003)	Bổ sung PRP vào phác đồ điều trị giúp cải thiện tỉ lệ có thai ở bệnh nhân RIF.
3	Zamaniyan et al., (2021) [79]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT)	98 bệnh nhân nữ Nhóm can thiệp PRP: 55 người Nhóm đối chứng: 43 người	Nhóm can thiệp: Thực hiện PET + HRT và bơm 0,5 ml PRP tự thân vào buồng tử cung 48 giờ trước chuyển phôi Nhóm chứng: Thực hiện PET + HRT theo phác đồ điều trị tiêu chuẩn	IR: 58,3% vs 25% (p = 0,001) CPR: 48,3% vs 23,26% (p = 0,001) Tỉ lệ thai đang tiến triển: 46,7% vs 11,7% (p = 0,001)	Bơm PRP vào buồng tử cung 48 giờ trước chuyển phôi có thể mang lại hiệu quả tích cực đối với bệnh nhân RIF
4	Mehrafza et al., (2024) [80]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT)	190 bệnh nhân nữ Nhóm can thiệp PRP: 98 người Nhóm đối chứng: 92 người	Nhóm can thiệp: Bơm 1 ml PRP vào buồng tử cung 48 giờ trước khi chuyển phôi Nhóm chứng: Bơm 1 ml G-CSF vào buồng tử cung 48 giờ trước khi chuyển phôi.	IR: 20% vs 10% (p = 0,014) CPR: 33,7% vs 13% (p = 0,003)	Bơm PRP vào buồng tử cung có hiệu quả cao hơn G-CSF trong việc cải thiện khả năng làm tổ và tỉ lệ có thai ở bệnh nhân RIF.

(RIF: Thất bại làm tổ tái diễn (Recurrent Implantation Failure); RCT: Thử nghiệm lâm sàngngẫu nhiên có đối chứng (Randomized Controlled Trial); CPR: Tỉ lệ có thai lâm sàng (Clinical Pregnancy Rate); LBR: Tỉ lệ trẻ sinh sống (Live Birth Rate); IR: Tỉ lệ làm tổ (Implantation Rate); HRT: Liệu pháp hormone thay thế (Hormone Replacement Therapy); G-CSF: Yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (Granulocyte colony-stimulating factor)).

Các nghiên cứu cho thấy rằng PRP có thể cải thiện độ dày nội mạc tử cung và điều hòa dung nạp miễn dịch, góp phần tạo môi trường thuận lợi cho làm tổ. Tuy nhiên, các bằng chứng lâm sàng hiện có về hiệu quả của PRP vẫn chưa thống nhất. Đồng thời, hướng dẫn chuyên môn của Hiệp hội Sinh sản và Phôi học Châu Âu - ESHRE 2023 cũng cho rằng chưa có đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng PRP trong điều trị RIF [81]. Do đó, cần có thử nghiệm ngẫu nhiên với quy mô lớn có nhóm chứng thực hiện thủ thuật giả (bơm saline) để kiểm soát hiệu ứng đặt catheter và gãi nội mạc. Các nghiên cứu cần được thiết kế toàn diện nhất, cần thêm các RCT mù đôi đã trung tâm và kết quả nên được tái lập ở các thử nghiệm độc lập khác để đánh giá chính xác hiệu quả và làm rõ vai trò của PRP trong RIF trước khi đưa vào phác đồ điều trị thường quy.

4. Những thách thức và cơ hội

Mặc dù những kết quả ban đầu cho thấy liệu pháp PRP mang lại nhiều hứa hẹn trong điều trị suy giảm chức năng buồng trứng, cải thiện tình trạng đáp ứng kém của nội mạc tử cung nhưng ứng dụng rộng rãi trong y học sinh sản còn hạn chế.

PRP là chế phẩm có nguồn gốc từ máu tự thân của người bệnh nên giảm đáng kể nguy cơ mắc bệnh truyền nhiễm và đáp ứng miễn dịch. Quy trình điều chế PRP tương đối đơn giản và thuận tiện, chủ yếu bao gồm việc thu thập máu ngoại vi của bệnh nhân và ly tâm để tách phần huyết tương giàu tiểu cầu trong điều kiện vô trùng cao (Hình 2). Với đặc tính này, PRP được xem là phương pháp an toàn, ít xâm lấn và tương đối dễ ứng dụng trong nhiều lĩnh vực y học, bao gồm hỗ trợ sinh sản. Nghiên cứu của Dehghani và cộng sự (2018) đã chứng minh rằng việc sử dụng PRP không gây ảnh hưởng bất lợi đến cấu trúc và chức năng buồng trứng ở chuột [82]. Cho đến nay, chưa có báo cáo nào về tác dụng phụ nghiêm trọng khi tiêm PRP vào các cơ quan sinh sản, các biến chứng ghi nhận được chủ yếu là nhẹ, bao gồm đau tại chỗ, tụ máu, xuất huyết buồng trứng hoặc nhiễm trùng tại vị trí tiêm, đặc biệt khi kỹ thuật thực hiện không phù hợp.

Phần lớn các nghiên cứu về PRP trong hỗ trợ sinh sản mang tính quan sát, cỡ mẫu nhỏ và thiếu các nhóm chứng phù hợp. Cơ chế phân tử của PRP trong vi môi trường buồng trứng vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn; đồng thời, vai trò chính xác, sự tương tác và các tác động phụ thuộc liều của các yếu tố tăng trưởng trong liệu pháp này vẫn chưa được làm sáng tỏ đầy đủ. Hơn nữa, hiện vẫn còn thiếu các dữ liệu về độ an toàn dài hạn, đặc biệt liên quan đến sử dụng PRP lặp lại nhiều lần cũng như ảnh hưởng tiềm tàng của phương pháp này đối với nguy cơ sinh ung hoặc các biến đổi biểu sinh ở noãn và phôi [83]. Sự thiếu chuẩn hóa trong quy trình chuẩn bị bao gồm sự khác biệt về hàm lượng bạch cầu, nồng độ tiểu cầu và phương pháp ly tâm có thể dẫn đến kết quả không nhất quán giữa các nghiên cứu. Bên cạnh đó, quy trình kỹ thuật sử dụng PRP trong tiêm hoặc truyền cũng chưa được chuẩn hóa; do đó; các bác sĩ lâm sàng cần thận trọng khi cân nhắc và áp dụng liệu pháp này [84].

Trong tương lai, cần thực hiện các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng quy mô lớn, đa trung tâm với quy trình chuẩn hóa và theo dõi dài hạn để đánh giá toàn diện hiệu quả và độ an toàn của PRP trong y học sinh sản. Các nghiên cứu nên tập trung làm rõ cơ chế phân tử mà PRP tác động đến vi môi trường buồng trứng, xác định dấu ấn sinh học dự đoán như hồ sơ cytokine đặc hiệu giúp cải thiện việc lựa chọn bệnh nhân và tối ưu hóa hiệu quả điều trị. Bên cạnh đó, việc kết hợp PRP với các phương pháp điều trị khác như kích thích nội tiết trước điều trị, hoạt hóa *in vitro* hoặc liệu pháp tế bào gốc có thể tiếp tục cải thiện đáp ứng buồng trứng. Những chiến lược kết hợp này có thể mang lại hiệu quả cao, góp phần cải thiện quá trình huy động nang noãn và chất lượng noãn [85]. Ngoài ra, việc áp dụng PRP một cách hiệu quả và an toàn trong thực hành lâm sàng phụ thuộc vào nhiều yếu tố quan trong như chống chỉ định, liều lượng tối ưu, thời điểm sử dụng và quy trình theo dõi sau điều trị [86]. Khi bằng chứng khoa học về PRP tiếp tục được củng cố, các chiến lược tiếp cận được chuẩn hóa dựa trên y học chứng cứ được hình thành sẽ tạo cơ sở cho việc tích hợp PRP vào các phác đồ điều trị vô sinh trong thực hành lâm sàng.

Trong tương lai gần, PRP có thể mang lại hướng điều trị mới cho các rối loạn nội tiết sinh sản ở phụ nữ, các bệnh lý liên quan đến thai kỳ như dọa sảy thai, dọa sinh non, rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ, đái tháo đường thai kỳ, chậm phát triển trong tử cung và các tình trạng khác. Tuy nhiên, vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu để hiểu đầy đủ hơn về hiệu quả thực sự của PRP và xây dựng các hướng dẫn điều trị dựa trên bằng chứng.

5. Kết luận

Quá trình làm tổ của phôi là một quá trình phức tạp và có thể thất bại ngay cả khi độ dày nội mạc tử cung tối ưu và phôi chất lượng tốt. Các protein, cytokine và yếu tố tăng trưởng như VEGF, TGF-ß, PDGF,… có trong PRP giúp thúc đẩy quá trình tân tạo mạch máu, tăng sinh tế bào và phục hồi các phản ứng viêm. Gần 40 năm qua, PRP đã được ứng dụng điều trị trong nhiều lĩnh vực khác nhau trong thực hành lâm sàng; do đó, ứng dụng PRP trong điều trị các bệnh lý nội tiết sinh sản ở phụ nữ được đánh giá là có nhiều triển vọng. Các dữ liệu ban đầu cho thấy PRP có thể thúc đẩy quá trình phát triển nang noãn, phục hồi cân bằng nội tiết và hỗ trợ cả thụ thai tự nhiên lẫn thụ thai thông qua các hỗ trợ sinh sản. Phương pháp đưa PRP vào buồng tử cung được xem là một hướng tiếp cận rõ ràng để phát triển các phương pháp điều trị cá thể hóa hiệu quả, nhằm giải quyết các vấn đề như nội mạc tử cung mỏng, suy buồng trứng sớm, thất bại làm tổ tái diễn và các bệnh lý tử cung khác. Tuy nhiên, phần lớn các bằng chứng hiện có xuất phát từ các nghiên cứu quan sát, cỡ mẫu nhỏ và thiếu đối chứng. Bên cạnh đó, sự khác biệt trong quy trình chuẩn bị PRP có thể tạo ra chế phẩm tiêm truyền không đồng nhất với sự biến thiên về chất lượng, số lượng và độ tinh khiết. Ví dụ như nếu tốc độ ly tâm cao hơn có thể tạo ra nồng độ tiểu cầu lớn hơn nhưng cũng có thể làm tăng tạp chất hoặc gây ảnh hưởng đến tính toàn vẹn của tiểu cầu. Các nghiên cứu trong tương lai cần xác định rõ thành phần tế bào của PRP, bao gồm số lượng bạch cầu và hồng cầu, hệ số cô đặc và hiệu suất thu hồi tiểu cầu – đây là bước quan trọng để tạo ra một chế phẩm PRP ổn định và đáng tin cậy cho ứng dụng lâm sàng.

Trong bài tổng quan này, các kết quả cho thấy PRP có thể mang lại một số hiệu quả điều trị tiềm năng trong việc cải thiện độ dày của nội mạc tử cung, giúp trẻ hóa buồng trứng, từ đó cải thiện tỉ lệ mang thai và sinh con đối với các trường hợp thất bại làm tổ nhiều lần. Tuy nhiên, với các bằng chứng lâm sàng hiện có vẫn còn gây tranh cãi. Việc đưa PRP vào thực hành chăm sóc sức khỏe sinh sản tiêu chuẩn sẽ phụ thuộc vào các kết quả nhất quán từ những nghiên cứu được thiết kế tốt, đánh giá an toàn toàn diện cũng như việc xác định rõ ràng các tiêu chí lựa chọn bệnh nhân phù hợp. Do đó, trong tương lai cần thực hiện các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng quy mô lớn và cần theo dõi lâm sàng dài hạn để đánh giá hiệu quả điều trị của liệu pháp PRP đối với y học sinh sản.

Tài liệu tham khảo

[1] WHO, Infertility Prevalence Estimates 1990-2021, World Health Organization 2023, Vol. 2023.

[2] G. Adamson et al., World Report: ART 2016 (Preliminary), International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, 2016, Available: https://www.icmartivf.org/reports-publications/.

[3] K. Maclaran, N. Panay, Premature Ovarian Failure, J Fam Plann Reprod Health Care. Vol. 37, No. 1, 2011, pp. 35-42, http://doi.org/10.1136/jfprhc.2010.0015.

[4] B. Vollenhoven, S. Hunt, Ovarian Ageing and the Impact on Female Fertility, F1000Res, Vol. 7, 2018, http://doi.org/10.12688/f1000research.16509.1.

[5] A. K. Sternberg, V. U. Buck, I. C. Linke, R. E. Leube, How Mechanical Forces Change the Human Endometrium during the Menstrual Cycle in Preparation for Embryo Implantation, Cells. Vol. 10, No. 8, 2021, http://doi.org/10.3390/cells10082008.

[6] B. A. Ulkumen, H. G. Pala, E. E. Pala, A. Yavasoglu, G. Yigitturk, O. Erbas, Exenatide Improves Ovarian and Endometrial Injury and Preserves Ovarian Reserve in Streptozocin Induced Diabetic Rats, Gynecol Endocrinol. Vol. 31, No. 3, 2015, pp. 196-201, http://doi.org/10.3109/09513590.2014.975686.

[7] F. Z. Hochschild et al., International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2005, Fertil Steril, Vol. 101, No. 2, 2014, pp. 366-378, http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.005.

[8] A. Simon, N. Laufer, Assessment and Treatment of Repeated Implantation Failure (RIF), J Assist Reprod Genet. Vol. 29, No. 11, 2012, pp. 1227-1239, http://doi.org/10.1007/s10815-012-9861-4.

[9] D. E. Battaglia, P. Goodwin, N. A. Klein, M. R. Soules, Influence of Maternal Age on Meiotic Spindle Assembly in Oocytes from Naturally Cycling Women, Hum Reprod, Vol. 11, No. 10, 1996, pp. 2217-22, http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019080.

[10] G. G. Collins, B. V. Rossi, The Impact of Lifestyle Modifications, Diet, and Vitamin Supplementation on Natural Fertility, Fertil Res Pract, Vol. 1, 2015, pp. 11, http://doi.org/10.1186/s40738-015-0003-4.

[11] M. G. Showell, R. M Proctor, V. Jordan, R. J. Hart, Antioxidants for Female Subfertility, Cochrane Database Syst Rev, Vol. 7, No. 7, 2017, CD007807, http://doi.org/10.1002/14651858.CD007807.pub3.

[12] A. Busnelli, E. Somigliana, F. Cirillo, A. Baggiani, P. E. L. Setti, Efficacy of therapies And Interventions For Repeated Embryo Implantation Failure: A Systematic Review And Meta-Analysis, Sci Rep, Vol. 11, No. 1, 2021, pp. 1747, http://doi.org/10.1038/s41598-021-81439-6.

[13] Y. Niikura, T. Niikura, J. L. Tilly, Aged Mouse Ovaries Possess Rare Premeiotic Germ Cells That Can Generate Oocytes Following Transplantation Into A Young Host Environment, Aging (Albany NY), Vol. 1, No. 12, 2009, pp. 971-978, http://doi.org/10.18632/aging.100105.

[14] M. Cozzolino, D. Marin, G. Sisti, New Frontiers in IVF: mtDNA and Autologous Germline Mitochondrial Energy Transfer, Reprod Biol Endocrinol, Vol. 17, No. 1, 2019, pp. 55, http://doi.org/10.1186/s12958-019-0501-z.

[15] E. Labarta, M. J. de Los Santos, M. J. Escriba, A. Pellicer, S. Herraiz, Mitochondria as a Tool for Oocyte Rejuvenation, Fertil Steril, Vol. 111, No. 2, 2019, pp. 219-226, http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.036.

[16] S. M. Kim, J. S. Kim, A Review of Mechanisms of Implantation, Dev Reprod, Vol. 21, No. 4, 2017, pp. 351-359, http://doi.org/10.12717/DR.2017.21.4.351.

[17] H. Hajipour et al., Lymphocytes Immunotherapy for Preserving Pregnancy: Mechanisms and Challenges, Am J Reprod Immunol, Vol. 80, No. 3, 2018, pp. e12853, http://doi.org/10.1111/aji.12853.

[18] N. Ledee et al., Impact of Prednisone in Patients with Repeated Embryo Implantation Failures: Beneficial or Deleterious?, J Reprod Immunol, Vol. 127, 2018, pp. 11-15, http://doi.org/10.1016/j.jri.2018.03.003.

[19] M. Suthar, S. Gupta, S. Bukhari, V. Ponemone, Treatment of Chronic Non-healing Ulcers Using Autologous Platelet Rich Plasma: A Case Series, J Biomed Sci., Vol. 24, No. 1, 2017, pp. 16, http://doi.org/10.1186/s12929-017-0324-1.

[20] E. T. Hurley, D. L. Fat, C. J. Moran, H. Mullett, The Efficacy of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, Am J Sports Med., Vol. 47, No. 3, 2019, pp. 753-761, http://doi.org/10.1177/0363546517751397.

[21] K. Sfakianoudis et al., A Case Series on Platelet-Rich Plasma Revolutionary Management of Poor Responder Patients, Gynecol Obstet Invest, Vol. 84, No. 1, 2019, pp. 99-106, http://doi.org/10.1159/000491697.

[22] P. Ozcan, T. Takmaz, O. E. Tok, S. Islek, E. N. Yigit, C. Ficicioglu, The Protective Effect of Platelet-Rich Plasma Administrated on Ovarian Function in Female Rats with Cy-Induced Ovarian Damage, J Assist Reprod Genet, Vol. 37, No. 4, 2020, pp. 865-873, http://doi.org/10.1007/s10815-020-01689-7.

[23] E. S. Sills, S. H. Wood, Autologous Activated Platelet-Rich Plasma Injection Into Adult Human Ovary Tissue: Molecular Mechanism, Analysis, and Discussion of Reproductive Response, Biosci Rep, Vol. 39, No. 6, 2019, http://doi.org/10.1042/BSR20190805.

[24] P. Samadi, M. Sheykhhasan, H. M. Khoshinani, The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review, Aesthetic Plast Surg, Vol. 43, No. 3, 2019, pp. 803-814, http://doi.org/10.1007/s00266-018-1293-9.

[25] D. Qiu, X. Xiao, W. Wang, W. Zhang, X. Wang, Platelet-Rich Plasma Improves Pregnancy Outcomes in Moderate to Severe Intrauterine Adhesion: A Retrospective Cohort Study, J Clin Med, Vol. 12, No. 4, 2023, http://doi.org/10.3390/jcm12041319.

[26] G. V. L. Colombo et al., Use of platelet rich plasma in human infertility, J Biol Regul Homeost Agents, Vol. 31, No. 2 Suppl. 2, 2017, pp. 179-182.

[27] S. C. Bir et al., Therapeutic Treatment with Sustained-Release Platelet-Rich Plasma Restores Blood Perfusion by Augmenting Ischemia-Induced Angiogenesis and Arteriogenesis in Diabetic Mice, J Vasc Res, Vol. 48, No. 3, 2011, pp. 195-205, http://doi.org/10.1159/000318779.

[28] A. E. Au et al., Activated Platelets Rescue Apoptotic Cells Via Paracrine Activation of EGFR and DNA-dependent Protein Kinase, Cell Death Dis, Vol. 5, No. 9, 2014, pp. e1410, http://doi.org/10.1038/cddis.2014.373.

[29] M. Bakacak et al., Protective Effect of Platelet Rich Plasma on Experimental Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Ovary, Gynecol Obstet Invest, Vol. 81, No. 3, 2016, pp. 225-231, http://doi.org/10.1159/000440617

[30] S. Herraiz et al., Autologous Stem Cell Ovarian Transplantation to Increase Reproductive Potential in Patients who Are Poor Responders, Fertil Steril, Vol. 110, No. 3, 2018, pp. 496-505 e1, http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.025

[31] F. J. Broekmans, M. R. Soules, B. C. Fauser, Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences, Endocr Rev, Vol. 30, No. 5, 2009, pp. 465-493, http://doi.org/10.1210/er.2009-0006.

[32] C. A. Price, Mechanisms of Fibroblast Growth Factor Signaling in the Ovarian Follicle, J Endocrinol, Vol. 228, No. 2, 2016, pp. R31-43, http://doi.org/10.1530/JOE-15-0414.

[33] J. Devesa, D. Caicedo, The Role of Growth Hormone on Ovarian Functioning and Ovarian Angiogenesis, Front Endocrinol (Lausanne), Vol. 10, 2019, pp. 450, http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00450.

[34] E. J. Battegay, J. Rupp, L. I. Arispe, E. H. Sage, M. Pech, PDGF-BB Modulates Endothelial Proliferation and Angiogenesis In Vitro Via PDGF Beta-Receptors, J Cell Biol, Vol. 125, No. 4, 1994, pp. 917-928, http://doi.org/10.1083/jcb.125.4.917.

[35] F. Ng et al., PDGF, TGF-beta, and FGF Signaling is Important for Differentiation and Growth of Mesenchymal Stem Cells (MSCs): transcriptional Profiling Can Identify Markers and Signaling Pathways Important in Differentiation of MSCs Into Adipogenic, Chondrogenic, and Osteogenic Lineages, Blood, Vol. 112, No. 2, 2008, pp. 295-307, http://doi.org/10.1182/blood-2007-07-103697.

[36] P. A. Everts et al., Platelet-rich Plasma and Platelet Gel: A Review, J Extra Corpor Technol, Vol. 38, No. 2, 2006, pp. 174-187,

[37] R. Alves, R. Grimalt, A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification, Skin Appendage Disord, Vol. 4, No. 1, 2018, pp. 18-24, http://doi.org/10.1159/000477353.

[38] S. S. Anvari, G. H. Dehgan, M. Razi, Preliminary Findings of Platelet-Rich Plasma-Induced Ameliorative Effect on Polycystic Ovarian Syndrome, Cell J. Vol. 21, No. 3, 2019, pp. 243-252, http://doi.org/10.22074/cellj.2019.5952.

[39] M. M. Salman, A. M. Zaki, H. H. E. Gamal, M. F. Gomaa, A. A. Osman, L. A. Farid, Effect of Intrauterine Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients with Refractory Thin Endometrium Undergoing in Vitro Fertilization, Prz Menopauzalny, Vol. 22, No. 2, 2023, pp. 77-82, http://doi.org/10.5114/pm.2023.128814.

[40] Y. Chang et al., Autologous Platelet-Rich Plasma Promotes Endometrial Growth and Improves Pregnancy Outcome During In Vitro Fertilization, Int J Clin Exp Med, Vol. 8, No. 1, 2015, pp. 1286-1290,

[41] S. Zadehmodarres, S. Salehpour, N. Saharkhiz, L. Nazari, Treatment of Thin Endometrium with Autologous Platelet-rich Plasma: A Pilot Study, JBRA Assist Reprod, Vol. 21, No. 1, 2017, pp. 54-56, http://doi.org/10.5935/1518-0557.20170013.

[42] K. E. Liu, M. Hartman, A. Hartman, Management of Thin Endometrium in Assisted Reproduction: A Clinical Practice Guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society, Reprod Biomed Online, Vol. 39, No. 1, 2019, pp. 49-62, http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.02.013.

[43] S. R. Tandulwadkar, M. V. Naralkar, A. D. Surana, M. Selvakarthick, A. H. Kharat, Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study, J Hum Reprod Sci, Vol. 10, No. 3, 2017, 208-212, http://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_28_17.

[44] H. Kim, J. E. Shin, H. S. Koo, H. Kwon, D. H. Choi, J. H. Kim, Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study, Front Endocrinol (Lausanne), Vol. 10, 2019, pp. 61, http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00061.

[45] M. Eftekhar, N. Neghab, E. Naghshineh, P. Khani, 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. Vol. 57, No. 6, 2018, pp. 810-813, http://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.007.

[46] L. Nazari, S. Salehpour, S. Hoseini, S. Zadehmodarres, E. Azargashb, Effects of Autologous Platelet-rich Plasma on Endometrial Expansion in Patients Undergoing Frozen-thawed Embryo Transfer: A Double-blind RCT, Int J Reprod Biomed, Vol. 17, No. 6, 2019, pp. 443-448, http://doi.org/10.18502/ijrm.v17i6.4816.

[47] X. Liu et al., Efficacy of Platelet-rich Plasma in the Treatment of Thin Endometrium: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, BMC Pregnancy Childbirth, Vol. 24, No. 1, 2024, pp. 567, http://doi.org/10.1186/s12884-024-06741-3.

[48] A. Molina, J. Sanchez, W. Sanchez, V. Vielma, Platelet-rich Plasma as an Adjuvant in the Endometrial Preparation of Patients with Refractory Endometrium, JBRA Assist Reprod, Vol. 22, No. 1, 2018, 42-48, http://doi.org/10.5935/1518-0557.20180009.

[49] J. Johnson, J. Canning, T. Kaneko, J. K. Pru, J. L. Tilly, Germline Stem Cells And Follicular Renewal in the Postnatal Mammalian Ovary, Nature, Vol. 428, No. 6979, 2004, pp. 145-50, http://doi.org/10.1038/nature02316.

[50] J. Callejo et al., Live Birth in a Woman Without Ovaries after Autograft of Frozen-Thawed Ovarian Tissue Combined with Growth Factors, J Ovarian Res, Vol. 6, No. 1, 2013, pp. 33, http://doi.org/10.1186/1757-2215-6-33

[51] K. Pantos, N. Nitsos, G. Kokkali, T. Vaxevanoglou, C. Markomichali, A. Pantou, Ovarian Rejuvenation and Folliculogenesis Reactivation in Peri-menopausal Women After Autologous Platelet-rich Plasma Treatment, in in Proceedings of the 32nd Annual Meeting of ESHRE, Helsinki, Finland, 2016.

[52] E. S. Sills, N. S. Rickers, X. Li, G. D. Palermo, First Data on in Vitro Fertilization and Blastocyst Formation after Intraovarian Injection of Calcium Gluconate-Activated Autologous Platelet Rich Plasma, Gynecol Endocrinol. Vol. 34, No. 9, 2018, pp. 756-760, http://doi.org/10.1080/09513590.2018.1445219.

[53] L. Atkinson, F. Martin, R. G. Sturmey, Intraovarian Injection of Platelet-rich Plasma in Assisted Reproduction: Too Much Too Soon?, Hum Reprod. Vol. 36, No. 7, 2021, pp. 1737-1750, http://doi.org/10.1093/humrep/deab106.

[54] B. Nagy, E. Sulyok, A. Varnagy, A. Barabas, K. Kovacs, J. Bodis, The Role of Platelets in Reproduction, Orv Hetil, Vol. 163, No. 32, 2022, pp. 1254-1260, http://doi.org/10.1556/650.2022.32530.

[55] N. Petryk, M. Petryk, Ovarian Rejuvenation Through Platelet-rich Autologous Plasma (PRP)-a Chance to Have a Baby Without Donor Eggs, Improving the Life Quality of Women Suffering from Early Menopause Without Synthetic Hormonal Treatment, Reprod Sci, Vol. 27, No. 11, 2020, pp. 1975-1982, http://doi.org/10.1007/s43032-020-00266-8.

[56] J. Bodis, Role of Platelets in Female Reproduction, Hum Reprod, Vol. 37, No. 2, 2022, pp. 384-385, http://doi.org/10.1093/humrep/deab268.

[57] D. H. Barad, D. F. Albertini, E. Molinari, N. Gleicher, Preliminary Report of Intraovarian Injections of Autologous Platelet-rich Plasma (PRP) in Extremely Poor Prognosis Patients With Only Oocyte Donation as Alternative: A Prospective Cohort Study, Hum Reprod Open, Vol. 2022, No. 3, 2022, hoac027, http://doi.org/10.1093/hropen/hoac027.

[58] L. Hosseini et al., Platelet-rich Plasma Promotes the Development of Isolated Human Primordial and Primary Follicles to the Preantral Stage, Reprod Biomed Online, Vol. 35, No. 4, 2017, pp. 343-350, http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.007.

[59] F. Cremonesi, S. Bonfanti, A. Idda, L. C. Anna, Improvement of Embryo Recovery in Holstein Cows Treated by Intra-Ovarian Platelet Rich Plasma before Superovulation, Vet Sci, Vol. 7, No. 1, 2020, http://doi.org/10.3390/vetsci7010016.

[60] K. Sfakianoudis et al., Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment Enables Pregnancy for a Woman in Premature Menopause, J Clin Med, Vol. 8, No. 1, 2018, http://doi.org/10.3390/jcm8010001.

[61] K. Pantos et al., A Case Series on Natural Conceptions Resulting in Ongoing Pregnancies in Menopausal and Prematurely Menopausal Women Following Platelet-Rich Plasma Treatment, Cell Transplant, Vol. 28, No. 9-10, 2019, pp. 1333-1340, http://doi.org/10.1177/0963689719859539.

[62] M. Farimani, S. Heshmati, J. Poorolajal, M. Bahmanzadeh, a Report on Three Live Births in Women with Poor Ovarian Response Following Intra-ovarian Injection of Platelet-Rich Plasma (PRP), Mol Biol Rep. Vol. 46, No. 2, 2019, pp. 1611-1616, http://doi.org/10.1007/s11033-019-04609-w.

[63] C. C. Hsu, L. Hsu, I. Hsu, Y. J. Chiu, and S. Dorjee, Live Birth in Woman with Premature Ovarian Insufficiency Receiving Ovarian Administration of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Combination with Gonadotropin: A Case Report, Front Endocrinol

(Lausanne), Vol. 11, 2020, pp. 50, http://doi.org/10.3389/fendo.2020.00050.

[64] K. Sfakianoudis et al., Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women, J Clin Med, Vol. 9, No. 6, 2020, http://doi.org/10.3390/jcm9061809.

[65] Y. Cakiroglu et al., Effects of Intraovarian Injection of Autologous Platelet Rich Plasma on Ovarian Reserve and IVF Outcome Parameters in Women With Primary Ovarian Insufficiency, Aging (Albany NY), Vol. 12, No. 11, 2020, pp. 10211-10222, http://doi.org/10.18632/aging.103403.

[66] G. Genest et al., Immunomodulation for Unexplained Recurrent Implantation Failure: Where Are We Now?, Reproduction, Vol. 165, No. 2, 2023, pp. R39-R60, http://doi.org/10.1530/REP-22-0150.

[67] L. Aghajanova et al., In vitro Evidence that Platelet-Rich Plasma Stimulates Cellular Processes Involved in Endometrial Regeneration, J Assist Reprod Genet, Vol. 35, No. 5, 2018, pp. 757-770, http://doi.org/10.1007/s10815-018-1130-8.

[68] C. Coughlan et al., Recurrent Implantation Failure: Definition and Management, Reprod Biomed Online, Vol. 28, No. 1, 2014, pp. 14-38, http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.011.

[69] M. Farimani, J. Poorolajal, S. Rabiee, M. Bahmanzadeh, Successful Pregnancy and Live Birth after Intrauterine Administration of Autologous Platelet-Rich Plasma in a Woman with Recurrent Implantation Failure: A case report, Int J Reprod Biomed, Vol. 15, No. 12, 2017, pp. 803-806.

[70] K. Sfakianoudis 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, Vol. 33, No. 2, 2019, pp. 515-521, http://doi.org/10.21873/invivo.11504

[71] M. Mehrafza et al., Comparing the Impact of Autologous Platelet-rich Plasma and Granulocyte Colony Stimulating Factor on Pregnancy Outcome in Patients with Repeated Implantation Failure, J Reprod Infertil, Vol. 20, No. 1, 2019, pp. 35-41.

[72] H. Coksuer, Y. Akdemir, M. U. Barut, Improved In Vitro Fertilization Success and Pregnancy Outcome with Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment in Unexplained Infertility Patients that Had Repeated Implantation Failure History, Gynecol Endocrinol, Vol. 35, No. 9, 2019, pp. 815-818, http://doi.org/10.1080/09513590.2019.1597344.

[73] L. Nazari, S. Salehpour, M. S. Hosseini, P. H. Moghanjoughi, The effects of Autologous Platelet-rich Plasma in Repeated Implantation Failure: A Randomized Controlled Trial, Hum Fertil (Camb), Vol. 23, No. 3, 2020, pp. 209-213, http://doi.org/10.1080/14647273.2019.1569268.

[74] L. Nazari, S. Salehpour, S. Hosseini, S. Sheibani, H. Hosseinirad, The Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Pregnancy Outcomes in Repeated Implantation Failure Patients Undergoing Frozen Embryo Transfer: A Randomized Controlled Trial, Reprod Sci, Vol. 29, No. 3, 2022, pp. 993-1000, http://doi.org/10.1007/s43032-021-00669-1.

[75] M. Zargar, R. Pazhouhanfar, M. Najafian, P. Choghakabodi, Effects of Intrauterine Autologous Platelet-Rich Plasma Infusions on Outcomes In Women with Repetitive in Vitro Fertilization Failures: A Prospective Randomized Study, CEOG, Vol. 48, No. 1, 2021, pp. 179-184, http://doi.org/doi:10.31083/j.ceog.2021.01.2131.

[76] E. Baybordi, J. Mohseni, P. Mosapour, The Effect of Platelet-rich Plasma on the Improvement of Pregnancy Results in Repeated Implantation Failure: A Randomized Controlled Trial, Int J Reprod Biomed, Vol. 20, No. 9, 2022, pp. 753-760, http://doi.org/10.18502/ijrm.v20i9.12065.

[77] S. Ershadi, N. Noori, A. Dashipoor, M. Ghasemi, N. Shamsa, Evaluation of the Effect of Intrauterine Injection of Platelet-Rich Plasma on the Pregnancy Rate of Patients with a History of Implantation Failure in the In Vitro Fertilization Cycle, J Family Med Prim Care, Vol. 11, No. 5, 2022, pp. 2162-2166, http://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1817_21.

[78] L. Nazari, S. Salehpour, S. Hoseini, S. Zadehmodarres, L. Ajori, Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Implantation and Pregnancy in Repeated Implantation Failure: A Pilot Study, Int J Reprod Biomed, Vol. 14, No. 10, 2016, pp. 625-628,

[79] M. Zamaniyan et al., Effect of Platelet-rich Plasma on Pregnancy Outcomes in Infertile Women With Recurrent Implantation Failure: a Randomized Controlled Trial, Gynecol Endocrinol, Vol. 37, No. 2, 2021, pp.141-145, http://doi.org/10.1080/09513590.2020.1756247.

[80] M. Mehrafza et al., The Efficiency of Introducing Intrauterine Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Repeated Implantation Failure Patients: An Unblinded Randomised Clinical Trial, Int J

Fertil Steril, Vol. 18, No. Suppl 1, 2024, pp. 30-34, http://doi.org/10.22074/ijfs.2024.2013900.1557.

[81] E. W. G. O. R. I. Failure et al., ESHRE Good Practice Recommendations on Recurrent Implantation Failure, Hum Reprod Open, Vol. 2023, No. 3, 2023, hoad023, http://doi.org/10.1093/hropen/hoad023.

[82] F. Dehghani, H. Aboutalebi, T. Esmaeilpour, M. R. Panjehshahin, H. Bordbar, Effect of Platelet-rich Plasma (PRP) on Ovarian Structures in Cyclophosphamide-induced Ovarian Failure in Female Rats: A Stereological Study, Toxicol Mech Methods. Vol. 28, No. 9, 2018, pp. 653-659, http://doi.org/10.1080/15376516.2018.1491662.

[83] P. Everts, K. Onishi, P. Jayaram, J. F. Lana, K. Mautner, Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020, Int J Mol Sci, Vol. 21, No. 20, 2020, http://doi.org/10.3390/ijms21207794.

[84] A. L. Drew, A. F. Lisa, Platelet-Rich Plasma: Formulations, Preparations, Constituents, and Their Effects, Operative Techniques in Sports Medicine. Vol. 25, No. 1, 2017, pp. 7-12, http://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.otsm.2016.12.002.

[85] H. Hajipour et al., An Update on Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy in Endometrium And Ovary Related Infertilities: Clinical And Molecular Aspects, Syst Biol Reprod Med. Vol. 67, No. 3, 2021, pp. 177-188, http://doi.org/10.1080/19396368.2020.1862357.

[86] P. Sebbagh et al., Current Status of PRP Manufacturing Requirements & European Regulatory Frameworks: Practical Tools for the Appropriate Implementation of PRP Therapies in Musculoskeletal Regenerative Medicine, Bioengineering (Basel), Vol. 10, No. 3, 2023, http://doi.org/10.3390/bioengineering10030292.