ORIGINAL ARTICLE

Effect of Intralipid Infusion on Pregnancy Outcome in Infertile Women with History of Implantation Failure: A Single Blind Randomized Clinical Trial

Sepideh Peivandi[1],
Leila Mortazavi[2],
Noushin Gordani[3],
Marzieh Zamaniyan[1,4],
Hossein Asgarian-Omran[5,6]
Abolghasem Ajami[7],
Mohammad Khademloo[8]

[1] Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Resident in Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] MSc in Counseling in Midwifery, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Associate Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-Communicable Disease Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[7] Professor, Department of Immunology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[8] Associate Professor, Department of Community Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 6, 2021 ; Accepted April 11, 2022)

Abstract

Background and purpose: Recurrent implantation failure is one of the problems associated with in vitro fertilization cycles. The aim of this study was to evaluate the results of pregnancy using intralipid infusion in infertile women with history of two implantation failures.

Materials and methods: A clinical trial was conducted in 80 infertile women in the infertility center in Sari Imam Khomeini Hospital, Iran 2020. In all samples, the level of peripheral blood natural killer (NK) cells was measured two weeks before the intervention using flow cytometry. The participants were divided into an intervention group (n=40) and a control group (n=40) by SAS statistical software. Two days before embryo transfer, patients in intervention group underwent intra lipid infusion (2 ml of 20% solution in 250 ml sterile saline) for two hours and the control group received normal saline (250 ml) infusion. Clinical pregnancy (detection of fetal heart rate by ultrasound) rate was compared between the two groups. Data were analyzed using Chi-square, Mann-whitney, and t-test.

Results: Clinical pregnancy rate was higher in intervention group after intralipid infusion (30%) compared with the control group (10%) (P=0.025). There were no significant differences between the two groups in the level of NK cells and peripheral blood lymphocytes (P<0.05).

Conclusion: Intralipid infusion improved clinical pregnancy rate in women with history of recurrent implantation failure. However, further studies are required on the possible mechanism of immunological effects of interlaipid in NK cells.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20140305016858N5)

Keywords: intralipid, in vitro fertilization, recurrent implantation failure, Infertility

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (208): 16-26 (Persian).

*** Corresponding Author: Leila Mortazavi -** Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: Leila.mtzv66@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و دوم شماره ۲۰۸ اردیبهشت سال ۱۴۰۱ (۲۶-۱۶)

تاثیر انفوزیون اینترا لیپید بر پیامد بارداری در زنان نابارور با سابقه لانه‌گزینی ناموفق (کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور)

سپیده پیوندی[۱]
لیلا مرتضوی[۲]
نوشین گردانی[۳]
مرضیه زمانیان[۱و۴]
حسین عسگریان عمران[۵و۶]
ابوالقاسم عجمی[۷]
محمد خادملو[۸]

چکیده

سابقه و هدف: یکی از مشکلات سیکل‌های لقاح آزمایشگاهی شکست مکرر لانه‌گزینی است. مطالعه حاضر با هدف بررسی نتایج حاملگی با استفاده از انفوزیون اینترالیپید در زنان نابارور با سابقه دو بار شکست لانه‌گزینی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۹۹بر روی ۸۰ زن نابارور در مرکز ناباروری بیمارستان امام خمینی ساری انجام شد. در تمامی نمونه‌ها سطح سلول‌های کشنده طبیعی خون محیطی دو هفته قبل از مداخله با استفاده از فلوسیتومتری اندازه‌گیری شد. سپس نمونه‌ها توسط نرم‌افزار آماریSAS به‌صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل (۴۰ نفر در هرگروه) تقسیم شدند. دو روز قبل از انتقال جنین، بیماران در گروه مداخله تحت انفوزیون اینترالیپید (به میزان ۲ میلی‌لیتر از محلول ۲۰ درصد در ۲۵۰ میلی‌لیتر سالین استریل) در طی دو ساعت قرار گرفتند و در گروه کنترل انفوزیون نرمال سالین (۲۵۰ میلی‌لیتر) صورت گرفت. بارداری بالینی (با مشاهده ضربان قلب جنین در سونوگرافی) در هر دو گروه ثبت و مقایسه شد. داده‌ها با آزمون‌های کای‌دو، من ویتنی و T-test تحلیل شد.

یافته‌ها: بارداری بالینی درگروه مداخله پس از انفوزیون اینترالیپید (۳۰درصد) و در گروه کنترل (۱۰ درصد) بود (P=۰/۰۲۵) و در سطح سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌های خون محیطی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P<۰/۰۵).

استنتاج: اینترالیپید بارداری بالینی را در زنان با سابقه شکست مکرر لانه گزینی بهبود بخشید، اما نیاز است مطالعات بیش‌تری پیرامون مکانیسم اثرات احتمالی ایمونولوژیک اینترالیپید بر سلول‌های کشنده طبیعی صورت گیرد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی : IRCT۲۰۱۴۰۳۰۵۰۱۶۸۵۸N۵

واژه های کلیدی: اینترالیپید، لقاح آزمایشگاهی، شکست مکرر لانه گزینی، ناباروری

مقدمه

ناباروری اختلالی است که با عدم ایجاد حاملگی بالینی پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و محافظت نشده مشخص می‌شود و تخمین زده می‌شود که بین ۸ تا ۱۲ درصد از زوج‌های سنین باروری در سراسر جهان را تحت

مولف مسئول: لیلا مرتضوی- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی E-mail: Leila.mtzv66@gmail.com
۱. دانشیار، مرکز ناباروری، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دستیار زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. کارشناس ارشد مشاوره در مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. مرکز تحقیقات سرطان گوارش، انستیتو بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۷. استاد، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۸. دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایرا ن
تاریخ دریافت : ۱۴۰۰/۸/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۰/۹/۱۶ تاریخ تصویب :۱۴۰۱/۱/۲۲

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

تاثیر قرار می‌دهد(۱). ناباروری به‌عنوان یک مشکل جدی بهداشتی در سراسر جهان در نظر گرفته می‌شود که از طریق پیامدهای جسمی، روانی، اجتماعی و اقتصادی بر فرد، خانواده و جامعه تأثیر گذار است(۲). در تاریخ علمی اخیر، پیشرفت‌های فناوری کمک باروری (Assisted Reproductive Technology) به زوجین نابارور اجازه می‌دهد که به حاملگی پایدار دست یابند، در عین حال پنجره جدیدی را برای تشخیص سقط‌های زودرس باز می‌کند. اگرچه فناوری کمک باروری نتایج را در زوج‌های مشکل دار بهبود بخشیده، اما یک چالش جدید شکست مکرر لانه گزینی (Recurrent Implantation Failure) است(۳).

شکست مکرر لانه گزینی علت مهمی در شکست لقاح آزمایشگاهی (IVF:In Vitro Fertilization) است و تخمین زده می‌شود که تقریباً ۱۰ درصد از زنانی که به دنبال IVF هستند این مشکل خاص را تجربه خواهند کرد که یک وضعیت ناراحت‌کننده برای بیماران و ناامیدکننده برای پزشکان و پژوهشگران است(۴). شکست مکرر لانه‌گزینی که یکی از موانع اصلی در فرایند باروری انسان است، به صورت فقدان و یا نقصان در لانه گزینی و یا بارداری بعد از انتقال جنین با کیفیت خوب به رحم در چندین دوره لقاح آزمایشگاهی توصیف می‌شود. لانه گزینی فرآیند پیچیده‌ای است که به جنین سالم با اندومترپذیرنده نیاز دارد. عوامل مختلفی می‌توانند منجر به شکست لانه گزینی شوند. آناتومی رحم، ترومبوفیلی، عوامل ایمونولوژیکی و اندومتر غیرپذیرنده از جمله عوامل مادری و عوامل ژنتیکی یا آزمایشگاهی از جمله عوامل جنینی هستند(۵). یکی از درمان‌های پیشنهادی برای بهبود پیامدهای بارداری در بیماران با سابقه شکست لانه‌گزینی انفوزیون اینترا لیپید است(۶). اینترا لیپید۲۰ درصد یک امولسیون چربی استریل است که برای تزریق داخل وریدی استفاده می‌شود و از ۲۰ درصد روغن سویا، ۱/۲ درصد فسفولیپیدهای زرده تخم مرغ، ۲/۲۵ درصد گلیسیرین و ۷۶/۵ درصد آب تشکیل شده است. اجزای اسید چرب روغن سویا شامل لینولئیک اسید ۶۲-۴۴ درصد، اولئیک اسید ۳۰-۱۹درصد، پالمیتیک اسید ۱۴-۷ درصد، لینولنیک اسید ۱۱-۴ درصد و استئاریک اسید ۵/۵-۱/۴ درصد است و اسید چرب اصلی اسید لینولئیک است. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که اسید لینولئیک کونژوگه باروری در گاوها را بهبود می‌بخشد(۷). محققان در پژوهش‌های مختلف در شرایط آزمایشگاهی دریافته‌اند که اینترا لیپید توانایی سرکوب فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (Natural Killer cells) را دارد(۸)، اما مکانیسمی که از طریق آن سبب سرکوب عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells) می‌شود ناشناخته است، اینترا لیپیدها با تحریک سیستم رتیکولواندوتلیال و حذف سیگنال‌های خطر که می‌توانند سبب از دست رفتن بارداری شوند، عمل می‌کنند(۷).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ دریافتند که اینترا لیپید به عنوان یک گزینه جدید در بیماران با سابقه شکست لانه گزینی که فعال‌سازی بیش از حد ایمنی سلول‌های کشنده طبیعی را دارند، موثر است(۹)، اما در یک مطالعه در ایالات متحده امریکا نشان داده شد که انفوزیون اینترا لیپید در بیماران با شکست مکرر لانه‌گزینی و سطوح بالای سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells) نمی‌تواند میزان تولد زنده را بهبود بخشد(۱۰)، پژوهشگران دیگری در سال ۲۰۱۸ در عربستان سعودی به این نتیجه رسیدند که ۴۳/۳ درصد از بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه گزینی با استفاده از اینترا لیپید بارداری مثبت داشتند(۵). در سال ۲۰۲۱ در یک مطالعه پایلوت مشاهده‌ای آینده نگر در استرالیا تزریق اینترا لیپید بر روی ۱۴ زن با شکست مکرر لانه‌گزینی و نشانه بالینی ناباروری مرتبط با ایمنی مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه‌گیری کردند که انفوزیون اینترا لیپید سبب افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی و افزایش جزئی در CD8+ T cells شد، اما تغییری در Treg cells ایجاد نکرد و نتایج آن‌ها از اینترا لیپید به عنوان مداخله انتخابی برای تضعیف پاسخ سلول Treg در زنان تحت ART (Assisted reproductive technology)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

پشتیبانی نمی‌کند(۱۱). با توجه به این‌که در مورد فواید و اثربخشی انفوزیون اینترا لیپید در بیماران با سابقه باروری ضعیف، اختلاف نظر وجود دارد(۶)، همچنین جهت استفاده از چنین درمان هایی در فناوری‌های کمک باروری نیاز است که شواهد قطعی تری از نظر زمان تجویز اینترا لیپید برای بیماران دچار شکست مکرر لانه گزینی به دست آید، از این رو در این مطالعه اثربخشی انفوزیون اینترا لیپید و پیامدهای بارداری را در بیماران با سابقه دوبار انتقال جنین ناموفق را مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور دو گروهی بر روی زنان نابارور مراجعه‌کنند ه به مرکز ناباروری بیمارستان امام خمینی شهر ساری انجام شد. در این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی، اطلاعات کامل و شفاف در مورد روند تحقیق به تمامی بیماران داده شد و رضایت کتبی آگاهانه قبل از ورود به مطالعه از آن‌ها گرفته شد. بیماران می‌توانستند آزادانه در هر مرحله از مطالعه خارج شوند و به آن‌ها توضیح داده شد که اطلاعات محرمانه خواهد ماند و از این اطلاعات صرفا برای تحقیقات استفاده خواهد شد. هزینه‌ای نیز از بیماران دریافت نشد و مطالعه پس از دریافت کد اخلاق به شماره IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1399.011 از دانشگاه علوم پزشکی مازندران و کد کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20140305016858N5 از تاریخ ۱۳۹۹/۰۲/۲۳ لغایت ۱۴۰۰/۰۴/۲۰ در مرکز ناباروری بیمارستان امام خمینی شهر ساری انجام شد.

حجم نمونه با استناد به مطالعه Singh و همکاران (۲۰۱۹)(۱۲)، که در مطالعه فوق میزان بارداری شیمیایی در دو گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۴۰ و ۱۰ درصد گزارش شده بود و با در نظر گرفتن احتمال خطای ۰/۰۵ و حدود اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد و نیز با احتساب ۲۰ درصد ریزش مورد محاسبه قرار گرفت و تعداد ۸۰ بیمار (۴۰ نفر در هر گروه) وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود نمونه ها شامل زنان در سن ۳۸-۱۸سال، سابقه دوبار شکست لانه گزینی، که به صورت عدم دستیابی به ساک حاملگی قابل تشخیص داخل رحمی توسط سونوگرافی پس از انتقال حداقل چهار جنین با کیفیت خوب در حداقل دو یا سه سیکل IVF تازه یا فریز در یک زن زیر ۴۰ سال تعریف می‌شود(۴)، جنین‌های با کیفیت خوب (گرید A و B) که به عنوان بلاستومرهای متقارن و هم اندازه با درصد فرگمنتیشن کم‌تر از ۲۰ درصد مشخص می‌شوند(۱۳)، سونوگرافی ترانس واژینال طبیعی، هیستروسکوپی طبیعی، هیستروسالپنوگرافی طبیعی، عدم وجود هرگونه آسیب ساختاری در لاپاراسکوپی، کاریوتایپینگ طبیعی زن و مرد، پروفایل غدد درون ریز طبیعی در هنگام تحریک تخمدان، آنتی‌بادی ضد Cardiolipin IgG، IgM و lupus anticoagulant نرمال، پروفایل ترومبوفیلی نرمال به‌صورت پروتئینC، پروتئینS، آنتی ترومبین III، جهش‌های فاکتور V و فاکتور V لیدن، پارامترهای نرمال آنالیز مایع منی بود. معیارهای خروج شامل اندومتریوز شدید، هرگونه اختلال مزمن پزشکی به عنوان مثال فشارخون بالا، اختلالات خود ایمنی و غیره، کنترا اندیکاسیون مصرف اینترالیپید مانند اختلالات انعقادی، هایپرکلسترولمی، کبدچرب، سیکل‌های Tese، اندومتر نازک (ضخامت کم‌تر از ۸ میلی‌متر) بود.

در این مطالعه نمونه‌گیری به‌صورت در دسترس انجام شد و از تمامی افراد واجد شرایط ورود به مطالعه، ۲ هفته قبل از مداخله و تزریق اینترا لیپید نمونه‌گیری خون محیطی در حجم ۵-۳ میلی‌لیتر صورت گرفت. جهت بررسی فراوانی سلول‌های NK در خون محیطی نمونه‌های اخذ شده از مارکرهای CD16 و CD56 به‌صورت رنگ‌آمیزی دورنگ استفاده شد و سطح سلول‌های NK خون محیطی با استفاده از فلوسیتومتری اندازه گیری شد. به منظور رنگ‌آمیزی دو رنگ از آنتی‌بادی‌های mouse anti-human-CD16 کنژوگه با FITC و mouse anti-human-CD56 کنژوگه با PE استفاده شد. همچنین از آنتی‌بادی‌های mouse-IgG متصل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

به FITC و PE با اختصاصیت غیر مرتبط نیز به‌عنوان کنترل منفی استفاده گردید. بدین منظور مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از خون محیطی افراد مطالعه با مقادیر مشخصی از آنتی‌بادی‌های کنژوگه به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه شده و پس از لیز گلبول‌های قرمز با محلول لایزینگ، خوانش با دستگاه فلوسیتومتری آزمایشگاه ایمونولوژی بالینی بیمارستان امام خمینی انجام شد. جهت تعیین درصد سلول‌های NK، از کنترل‌های منفی مربوطه استفاده شد. در نهایت با استفاده از آنالیز روش فلوسیتومتری درصد لنفوسیت‌های خون محیطی، ابتدا منطقه لنفوسیتی در نمودارهای دات پلات اولیه مشخص شده، سپس درصد سلول‌های+CD16، درصد سلول‌های + CD56 و درصد سلول‌های دوگانه مثبت +CD16+/CD56 برای نمونه‌های مورد مطالعه محاسبه گردید. آزمایش‌های روتین برای بررسی کلینیکی، سونوگرافی ترانس واژینال قبل از فرآیند IVF برای همه بیماران صورت گرفت و نتایج آن ثبت شد. نمونه‌ها بر اساس تخصیص تصادفی توسط نرم‌افزار آماری SAS به دو گروه مداخله و کنترل (انفوزیون سالین) تقسیم شدند. آنالیزور که فرآیند تحلیل داده‌ها را بر عهده داشت از نوع گروه بیماران آگاهی نداشت و برای وی پوشیده بود. دو روز قبل از انتقال جنین، بیماران در گروه مداخله تحت انفوزیون اینترا لیپید (به میزان ۲ سی‌سی از محلول ۲۰ درصد در ۲۵۰ میلی‌لیتر سالین استریل) در طی دو ساعت قرار گرفتند و در گروه کنترل انفوزیون نرمال سالین ۲۵۰ میلی‌لیتر صورت گرفت. در این مطالعه بیمارانی که کاندید سیکل فریز بودند در روز سوم سیکل قاعدگی تحت سونوگرافی واژینال قرار گرفته و در صورت نرمال بودن یافته‌های سونوگرافی، درمان با قرص استرادیول با دوز ۲ تا ۴ میلی‌گرم در روز آغاز شده و در روز هشتم سیکل مجددا تحت سونوگرافی واژینال جهت اندازه‌گیری ضخامت اندومتر قرار گرفته و تنظیم دوز استرادیول انجام می‌گردید، زمانی که ضخامت اندومتر به ۸ میلی‌متر و بالاتر می‌رسید تزریق آمپول پروژسترون آغاز شده و با توجه به تکامل جنین فریز شده (دو روزه تا سه روزه) دریافت پروژسترون به مدت سه تا پنج روز قبل از انتقال جنین ادامه داشت. پس از انتقال جنین حمایت از فاز لوتئال با پروژسترون به مدت دو هفته ادامه یافته و در صورت آزمایش بارداری مثبت این درمان ادامه می‌یافت. تمامی اطلاعات بیماران از جمله سن، شاخص توده بدنی، تعداد بارداری، سقط، زایمان و فرزند زنده، میزان سلول‌های کشنده طبیعی و بررسی‌های سونوگرافیک در پرسشنامه مخصوص هر بیمار ثبت گردید. مطالعه به‌صورت یک سو کور انجام شد. به این منظور نمونه‌گیر (فرد ثبت‌کننده اطلاعات و پیامدها) از گروه‌های مطالعه اطلاع نداشت. پیامد مطالعه بارداری بالینی از طریق تایید مشاهده ضربان قلب جنین (Fetal Heart Rate) در سونوگرافی ترانس واژینال بود(۱۴).

پیامد اولیه در این مطالعه مقایسه بارداری بالینی و پیامد ثانویه بررسی سطح سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و لنفوسیت‌های خون محیطی در دو گروه بود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS 23 انجام شد. برای توصیف داده‌ها از میانگین و فراوانی و درصد استفاده شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌های کمی از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. جهت داده‌های نرمال از آزمون T-test و داده‌های غیرنرمال از آزمون کای دو و من ویتنی استفاده شد. سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه تعداد ۸۰ زن نابارور، در دو گروه مداخله (انفوزیون اینترا لیپید) و کنترل (عدم مداخله) (۴۰ نفر در هر گروه) مورد بررسی قرار گرفت (فلوچارت شماره ۱).

براساس آزمون کولموگروف اسمیرنوف متغیرهای سن و شاخص توده بدنی از توزیع نرمال برخوردار بودند که جهت آن‌ها از آزمون T-test استفاده شد. متغیرهای تعداد بارداری، تعداد سقط، تعداد زایمان و تعداد فرزند

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

زنده با آزمون کای اسکوئر و یافته‌های آزمایشگاهی که از توزیع نرمال برخوردار نبودند توسط آزمون من ویتنی و کروسکال والیس بررسی شدند. که در هیچ یک از این متغیرها تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مداخله و کنترل وجود نداشت (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه ویژگی های جمعیت شناختی و مامایی در زنان نابارور گروه مداخله (انفوزیون اینترا لیپید) و گروه کنترل (انفوزیون سالین)

متغیر		گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی داری
		انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	
سن (سال)		۳۱ ± ۵/۷	۳۰/۸۷ ± ۵/۸	*۰/۶۰۵
شاخص توده بدنی (Kg/m^2)		۲۵/۰۸ ± ۴/۹	۲۵/۰۱ ± ۴/۹	*۰/۵۳۱
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
تعداد بارداری	۰	(۵۵) ۲۲	(۶۲/۵) ۲۵	
	۱	(۳۵) ۱۴	(۲۵) ۱۰	
	۲	(۵/۷) ۳	(۵/۱۲) ۵	**۰/۵۰۱
	۳	(۵/۲) ۱	۰	
تعداد سقط	۰	(۷۰) ۲۸	(۶۷/۵) ۲۷	
	۱	(۲۲/۵) ۹	(۲۲/۵) ۹	**۰/۹۲۳
	۲	(۷/۵) ۳	(۱۰) ۴	
تعداد زایمان	۰	(۷۷/۵) ۳۱	(۹۲/۵) ۳۷	
	۱	(۲۲/۵) ۹	(۷/۵) ۳	**۰/۰۶۰
تعداد فرزند زنده	۰	(۸۵) ۳۴	(۹۵) ۳۸	**۰/۱۳۶
	۱	(۱۵) ۶	(۵) ۲	

* : t-test , ** : Chi-Square

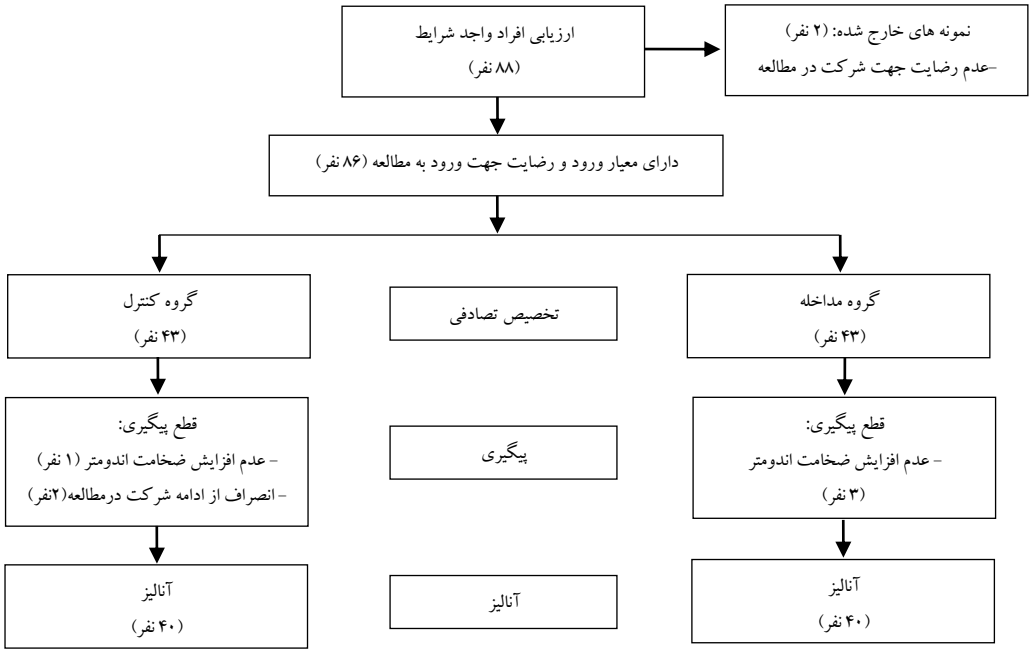
برای مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی از نظر درصد لنفوسیت‌های خون محیطی و درصد سلول‌های NK در دو گروه مداخله (انفوزیون اینترا لیپید) و کنترل از آزمون من ویتنی استفاده شد. نتایج حاصل از روش فلوسیتومتری نشان داد که سلول‌های NK و لنفوسیت‌های خون محیطی در بین دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول شماره ۲).

جهت مقایسه بارداری بالینی در دو گروه مداخله (انفوزیون اینترا لیپید) و کنترل (انفوزیون سالین) از آزمون کای دو استفاده شد که براساس این آزمون تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲: مقایسه درصد لنفوسیت‌های خون محیطی و سلول‌های کشنده طبیعی در زنان نابارور گروه مداخله (انفوزیون اینترا لیپید) و گروه کنترل (انفوزیون سالین)

متغیر	گروه مداخله	گروه کنترل	سطح معنی داری*
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	
CD16+56+	۱۲/۵۲ ± ۳/۴۵	۱۱/۹ ± ۵/۶	۰/۱۸
CD56+	۱۷/۶۵ ± ۴/۵	۱۶/۷ ± ۳/۷	۰/۱۵
CD16+	۱۵/۶۵ ± ۶/۱	۱۵/۴ ± ۶/۴	۰/۵۳
Lymphocyte	۲۸/۷ ± ۱۰/۰۹	۲۶/۶ ± ۵/۸	۰/۴۹

* : Mann-whitney



فلوچارت شماره ۱: فلوچارت ورود شرکت کنندگان به مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

جدول شماره ۳: مقایسه بارداری بالینی در زنان نابارور دو گروه مداخله (انفوزیون اینترا لیپید) و کنترل (انفوزیون سالین)

متغیر		گروه مداخله تعداد (درصد)	گروه کنترل تعداد (درصد)	سطح معنی داری*
بارداری بالینی	بلی	۱۲ (۳۰)	۴ (۱۰)	۰/۰۲۵
	خیر	۲۸ (۷۰)	۳۶ (۹۰)	

* : Chi-Square

برای مقایسه درصد لنفوسیت های خون محیطی و سلول‌های کشنده طبیعی در زنان با و بدون بارداری بالینی در گروه مداخله (انفوزیون اینترا لیپید) از آزمون من ویتنی استفاده شد و یافته ها نشان داد که در بین این متغیرها +CD56 تفاوت آماری معنی‌داری در دو زیر گروه مداخله داشت(P=۰/۰۳)، این متغیرها در زنان با و بدون بارداری بالینی در گروه کنترل(انفوزیون سالین) نیز با استفاده از آزمون من ویتنی مورد مقایسه قرار گرفتند، اما تفاوت آماری معنی‌داری در این دو زیر گروه کنترل مشاهده نشد. همچنین جهت مقایسه این متغیرها در بین هر دو زیر گروه زنان با و بدون بارداری بالینی در دو گروه مداخله و کنترل از آزمون کروسکال والیس استفاده شد و نتایج نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول شماره ۴). همچنین لازم به ذکر است که ما در مطالعه خود هیچ عارضه‌ای با انفوزیون اینترا لیپید در بیماران مشاهده نکردیم.

بحث

این مطالعه جهت بررسی میزان بارداری بالینی با انفوزیون اینترا لیپید در زنان نابارور با سابقه ۲ بار انتقال جنین ناموفق تحت سیکل‌های تلقیح داخل سیتوپلاسمی اسپرم و انتقال جنین انجام شد. یافته‌های ما نشان داد که استفاده از اینترا لیپید نتیجه بارداری بالینی را در زنان با سابقه شکست مکرر بارداری بهبود بخشیده است.

بارداری بالینی در زنان گروه مداخله (دریافت‌کننده اینترا لیپید) (۳۰ درصد) و در گروه کنترل (۱۰ درصد) بود. امروزه عوامل خطرساز ایمونولوژیکی در فرایند لانه‌گزینی و بارداری موفق در کانون توجه علمی قرار گرفته‌اند و توجه خاصی به دستورالعمل‌ها در مورد عوامل تشخیصی از جمله: اتوآنتی‌بادی‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌های T تنظیم‌کننده، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های پلاسما و سیستم آنتی‌ژن لکوسیت انسانی شده است و همچنین گزینه‌های درمانی مانند کورتیکواستروئیدها، اینترا لیپیدها، ایمونوگلوبولین‌های وریدی، آسپرین و هپارین در شکست مکرر لانه‌گزینی ارائه شده است(۱۵). هم‌چنین در یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده یک سوکور که در سال ۲۰۱۹ در هند انجام شد، تأثیر تجویز اینترا لیپید بر پیامدهای بارداری در ۱۰۵ زن نابارور مبتلا به شکست لانه‌گزینی در دو گروه مورد و کنترل مورد بررسی قرار گرفت که نسبت شانس حاملگی بالینی در افرادی که اینترا لیپید دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل ۳/۱ بود (P=۰/۰۴)(۱۲). پژوهشگران در سال ۲۰۱۸ در پاریس میزان تولد زنده در بیماران با سابقه شکست لانه گزینی که با اینترا لیپید درمان شده بودند را ۵۱ نفر از ۹۴ نفر (۵۴ درصد) گزارش کردند و دریافتند که اینترا لیپید به عنوان یک گزینه جدید در بیماران با سابقه شکست لانه گزینی که دارای فعالیت بیش از حد سلول‌های کشنده

جدول شماره ۴: مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی در زنان با و بدون بارداری بالینی در گروه مداخله (انفوزیون اینترا لیپید) و گروه کنترل (انفوزیون سالین)

متغیر	گروه مداخله		سطح معنی داری*	گروه کنترل		سطح معنی داری*	سطح معنی داری**
	بارادر انحراف معیار ± میانگین	غیربارادر انحراف معیار ± میانگین		بارادر انحراف معیار ± میانگین	غیربارادر انحراف معیار ± میانگین		
CD16+56+	۱۴/۱ ± ۴	۱۱/۸ ± ۲/۹	۰/۰۶	۱۴/۷ ± ۵/۹	۱۱/۴± ۵/۵	۰/۴۵	۰/۰۷
CD56+	۱۹/۳ ± ۴/۱	۱۶/۹ ± ۴/۶	۰/۰۳	۱۸/۹ ± ۷/۳	۱۶/۳ ± ۷/۳	۰/۷۶	۰/۰۸
CD16+	۱۶/۹ ± ۵/۱	۱۵/۱ ± ۶/۵	۰/۰۹	۱۸ ± ۶/۶	۱۴/۹ ± ۶/۴	۰/۴۲	۰/۲۷
Lymphocyte	۲۵/۴ ± ۷/۱	۳۰/۱ ± ۱۲	۰/۵۶	۳۰/۸ ± ۵/۳	۲۵/۶ ± ۵/۶	۰/۲۵	۰/۲۴

* : Mann-whitney , ** : Kruskal Wallis

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

طبیعی هستند، موثر است(۹). در یک مطالعه سیستماتیک و متاآنالیز در سال ۲۰۲۱ که در آن ۵ کارآزمایی بالینی تصادفی با ۸۴۳ زن نابارور با شکست مکرر لانه‌گزینی مورد بررسی قرار گرفتند، گروه‌های دریافت‌کننده اینترا لیپید شانس بالاتری برای بارداری بالینی نسبت به گروه کنترل داشتند(۱۶). همچنین پژوهشگران در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۸ در عربستان سعودی به این نتیجه رسیدند که ۴۳/۳ درصد از بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه گزینی با استفاده از اینترا لیپید بارداری مثبت داشتند(۵).

در مطالعه ای در سال ۲۰۱۶ در مصر، انفوزیون اینترا لیپید در زنان با سقط مکرر خودبخودی و سلول‌های کشنده طبیعی افزایش یافته (CD16 یا CD56 یا هر دو) سبب افزایش تولد زنده شد(۸). اگرچه متغیر مورد بررسی در مطالعه فوق میزان تولد زنده بود و افزایش سلول‌های کشنده طبیعی قبل از مداخله مشاهده شده بود، اما این افزایش درگروه مداخله نسبت به کنترل، ممکن است احتمال تاثیر انفوزیون اینترا لیپید را تقویت نماید. در اولین پژوهشی که با تزریق اینترا لیپید در ۹۳ زن با سابقه شکست مکرر لانه گزینی در سال ۲۰۱۹ در استرالیا انجام شد، میزان بارداری بالینی ۴۰ درصد و تولد زنده ۳۵/۷ درصد بود(۱۴). در تحقیقاتی که مانند مطالعه حاضر در آن‌ها بارداری بالینی بررسی شد درصد موفقیت به هم نزدیک بود و یافته‌های ما را تایید می‌کنند. محققان در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۰ در امریکا میزان بارداری شیمیایی را با استفاده از اینترا لیپید در زنان نابارور با سابقه شکست لانه گزینی یا از دست دادن مکرر بارداری و افزایش سلول‌های کشنده طبیعی، ۸۴ نفر (۵۸/۳ درصد) از ۱۴۴ نفر در گروه مداخله و ۷۶ نفر (۵۰ درصد) از ۱۵۲ نفر در گروه کنترل گزارش کردند(۷). در یک مطالعه در سال ۲۰۱۶ در ایالات متحده امریکا نشان داده شد که انفوزیون اینترا لیپید در بیماران با شکست مکرر لانه‌گزینی و سطوح بالای سلول‌های کشنده طبیعی نمی‌تواند میزان تولد زنده را بهبود بخشد. در این مطالعه اگرچه میزان تولد زنده در بین ۱۲۷ زن نابارور شرکت‌کننده در مطالعه کم بود، اما میزان بارداری شیمیایی (مثبت شدن آزمایش βHCG) ۵۱/۲ درصد و میزان بارداری ادامه دار (ongoing) ۳۷ درصد بود(۱۰). در مطالعات فوق میزان بارداری شیمیایی بالا بوده زیرا تست آزمایشگاهی در مراحل زودتر بارداری مثبت می شود اما قبل از رسیدن به مرحله بالینی ممکن است مواردی منجر به سقط شوند و درصد کاهش یابد. بدین جهت ملاحظه می‌شود که میزان بارداری بالینی نزدیک به مطالعه حاضر بوده است.

در یک مطالعه کوهورت گذشته نگر بین سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۵ از چند کلینیک درمان ناباروری در استرالیا، میزان بارداری شیمیایی و بالینی و تولد زنده در زنان دریافت‌کننده اینترا لیپید کم‌تر از گروه‌های کنترل بود(۱۷). در مطالعه فوق، سه متغیر (بارداری شیمیایی، بالینی و تولد زنده) در زنانی با سابقه یک انتقال جنین یا بیش‌تر با اینترا لیپید، که از بین آن‌ها یک سیکل به‌طور تصادفی برای هر بیمار انتخاب شده بود مورد ارزیابی قرار گرفته که انتخاب سیکل می‌تواند مطرح‌کننده تفاوت در نتایج با مطالعه حاضر باشد. در مطالعه حاضر، قبل از انجام مداخله، درصد لنفوسیت‌های خون محیطی و سلول های کشنده طبیعی در زنان نابارور گروه مداخله (انفوزیون اینترا لیپید) بیش‌تر از گروه کنترل بود. اگرچه این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. پژوهشگران در استرالیا دریافتند که زنان نابارور با شکست مکرر لانه گزینی که اینترا لیپید دریافت کرده بودند، سطوح بالایی از سلول‌های کشنده طبیعی خون محیطی (۷۷ درصد) و سلول‌های کشنده طبیعی رحم (۴۴/۶ درصد) داشتند، آن‌ها این میزان را به‌عنوان شایع‌ترین تغییر ایمونولوژیکی بیماران گزارش کردند(۱۴). سلول‌های کشنده طبیعی نقش مهمی در عملکرد باروری زنان دارند. مطالعات اولیه ایمونولوژی باروری به نقش سلول های کشنده طبیعی خون محیطی (CD16+/56+)، در شکست بارداری اشاره می‌کنند. شکست مکرر لانه‌گزینی و سقط مکرر یا ناباروری با افزایش تعداد و فعالیت سلول‌های کشنده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

طبیعی یا میزان بالاتر زیرگروه‌های لنفوسیت‌های T مرتبطند(۱۸،۶). تقریباً ۵۰ درصد از زنان با سقط‌های مکرر دارای افزایش متوسط تا مشخصی در فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی در خون محیطی خود هستند(۸). همچنین نشان داده شده که اینترا لیپید، سلول‌های کشنده طبیعی را در خون و اندومتر سرکوب می‌کند(۷). نتایج یک متاآنالیز منتشر شده در سال ۲۰۱۴ نشان داد که تفاوت مشخصی در درصد سلول‌های کشنده طبیعی خون محیطی و رحم در زنان نابارور در مقایسه با زنان بارور در گروه کنترل وجود نداشت(۱۸). که تفاوت در نتایج مطالعات می تواند به دلیل نوع پروتکل درمانی و ویژگی‌های جمعیت مورد بررسی و روش انتقال جنین باشد که در مطالعه حاضر فقط انتقال فریز انجام گردید، در حالی که در مطالعات دیگر از هر دو روش انتقال جنین تازه و فریز استفاده شده بود. همچنین در مطالعه حاضر فقط به بررسی سلول‌های کشنده طبیعی خون محیطی پرداخته شد و میزان آن‌ها در رحم اندازه‌گیری نشد. در مجموع می‌توان به این نکته هم اشاره داشت که اگرچه نمونه‌گیری و بررسی سطح این سلول‌ها قبل از مداخله انجام شده و سپس نمونه‌ها به‌صورت تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند و در پایان نیز مشخص شد که گروه اینترا لیپید درصد سلول‌های NK بیش‌تری داشتند، ولی باز هم علی‌رغم این‌که درصد بالای این سلول‌ها می‌تواند پیامد منفی در بارداری داشته باشد، شاهد این بودیم که درصد نتایج بارداری بالینی در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری بیش‌تر بوده است. اندکی بالاتر بودن میزان این سلول‌ها در افرادی که تحت انفوزیون اینترا لیپید قرار گرفتند، ممکن است بتواند فرضیه تاثیر ایمونولوژیکی اسیدهای چرب موجود در اینترا لیپیدها را در سطح سلولی و مولکولی که پیش‌تر توسط محققین مطرح شده، تقویت کند. گرچه برخی از مطالعات تعداد بالاتری از سلول‌های کشنده طبیعی محیطی را در در زنان نابارور و زنان با سقط مکرر در مقابل گروه‌های کنترل بارور نشان داده‌اند(۵،۲۱-۱۹)، اما درک این نکته ضروری است که سیستم ایمنی پیچیده است و یک متغیر، مانند سطح سلول‌های کشنده طبیعی، نمی‌تواند پیامد را در زنان نابارور یا دچار سقط مکرر پیش‌بینی کند. فعالیت این سلول‌ها احتمالاً تنها یک معیار از محیط کلی ایمنی در زنان نابارور است. شاخص‌های سلول‌های کشنده طبیعی پاسخ‌های ایمنی خاصی به بارداری نشان نمی‌دهند و تعداد این سلول‌ها با توجه به متغیرهای مختلف مانند اثر هورمونال، ورزش، زمان‌های مختلف روز و پاسخ دلسوزانه به عوامل استرس زا تغییر می‌کند(۱۸). در مطالعه حاضر، ما به دلیل عدم مراجعه بیماران پس از منفی شدن آزمایش بارداری به علت مشکلات روحی و روانی آن‌ها، نتوانستیم میزان این سلول‌ها را پس از انجام مداخله نیز اندازه‌گیری و تغییر آن‌ها را بررسی کنیم و این از مهم‌ترین محدودیت‌های مطالعه ما بود که به ناچار میزان این سلول‌ها را فقط قبل از انجام مداخله مورد ارزیابی قرار دادیم. اینترا لیپید ممکن است یک درمان امیدوارکننده در موارد منتخب با پروگنوز بد باشد، اگرچه این موضوع مستلزم مطالعات بیش‌تر به ویژه در موارد مشکلات ایمنی است(۲۰). در این راستا پیشنهاد می‌شود مطالعات مشابهی جهت بررسی مکانیسم تاثیر احتمالی اینترا لیپید بر عوامل ایمونولوژیک در سطح سلولی و مولکولی و نیز جهت ارزیابی سایر پیامدهای بارداری و عوارض ناشی از انفوزیون اینترا لیپید در زنان نابارور با سابقه شکست مکرر لانه گزینی صورت گیرد. همچنین مطالعات دیگری جهت ارزیابی و مقایسه سلول‌های کشنده طبیعی خون محیطی قبل و پس از انفوزیون اینترا لیپید و نیز جهت بررسی سلول‌های کشنده طبیعی اندومتر (uNK)و خون محیطی (pbNK) و مقایسه آن‌ها در زنان نابارور انجام شود.

سپاسگزاری

لازم به ذکر است که این مقاله از پایان‌نامه دکترای تخصصی بالینی زنان و زایمان استخراج شده است و نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از معاونت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران بابت حمایت و همکاری، کارکنان مرکز ناباروری بیمارستان امام خمینی شهر ساری و زنان محترمی که در این مطالعه شرکت داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

References

1. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Bio chem 2018; 62: 2-10.
2. Mirzaei M, Namiranian N, Dehghani Firouzabadi R, Gholami S. The prevalence of infertility in 20-49 years women in Yazd, 2014-2015: A cross-sectional study. Int J Reprod Biomed 2018; 16(11): 683-688.
3. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. Reprod Bio Endocrinol 2018; 16(1): 121.
4. Coughlan C,Ledger W,Wang Q,Liu F, Demirol A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. Reprod Bio Medic Online 2014; 28(1): 14-38.
5. Al-AlZebeidi J, Lary S, Jaroudi D. The effect of fat emulsion intralipid 20% in reproductive outcome for patients with multiple implantation failure. Int J wom heal reprod sci [online] 2018; 6(2): 144-149.
6. Kumar P, Marron K, Harrity C. Intralipid therapy and adverse reproductive outcome: is there any evidence? Reprod Fertil 2021; 2(3): 173-186.
7. Coulam CB. Intralipid treatment for women with reproductive failures. Am J Reprod Immunol 2021; 85(4): e13290.
8. Dakhly DMR, Bayoumi YA, Sharkawy M, Gad Allah SH, Hassan MA, Gouda HM, et al. Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. In J Gynecol Obstet 2016; 135(3): 324-327.
9. Lédée N, Vasseur C, Petitbarat M, Chevrier L, Vezmar K, Dray G, et al. Intralipid® may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. J Reprod Immunol 2018; 130: 18-22.
10. Hirshfeld-Cytron JE, Martini A, Jasulaitis S, Uhler ML. Does intralipid infusion improve outcomes in RPL (recurrent pregnancy loss)/ RIF (recurrent implantation failure) patients undergoing IVF? is it cost-effective? Fertil Steril 2016; 106(3): e342.
11. Foyle KL, Sharkey DJ, Moldenhauer LM, Green ES, Wilson JJ, Roccisano CJ, et al. Effect of Intralipid infusion on peripheral blood T cells and plasma cytokines in women undergoing assisted reproduction treatment. Clinic Trans Immunol 2021; 10(8): e1328.
12. Singh N, Davis AA, Kumar S, Kriplani A. The effect of administration of intravenous intralipid on pregnancy outcomes in women with implantation failure after IVF/ICSI with non-donor oocytes: A randomised controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 240: 45-51.
13. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G, et al. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. Hum Reprod 1999; 14(9): 2345-2349.
14. Ehrlich R, Hull ML, Walkley J, Sacks G. Intralipid immunotherapy for repeated IVF failure. Fertil Reprod 2019; 1(04): 154-160.
15. Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon R-J, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. J Clin Med 2021;10(4):869.

16. Rimmer MP, Black N, Keay S, Quenby S, Al Wattar BH. Intralipid infusion at time of embryo transfer in women with history of recurrent implantation failure: A systematic review and meta- analysis. J Obstet Gynaecol Res 2021; 47(6): 2149-2156.
17. Shirlow RH, Healey M, Volovsky M, MacLachlan VB, Vollenhoven BJ. The effect of intralipid on pregnancy rates in in vitro fertilisation (IVF). Fertil Steril 2016; 106(3): e337-338.
18. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2014; 20(3): 429-438.
19. Ghafourian M, Karami N, Khodadadi A, Nikbakhat R. Increase of CD69, CD161 and CD94 on NK cells in women with recurrent spontaneous abortion and in vitro fertilization failure. Iran J Immunol 2014; 11(2): 84-96.
20. Jerzak M, Szafarowska M, Kniotek M, Górski A. Successful pregnancy after Intralipid addition to sildenafil and enoxaparin in woman with history of recurrent pregnancy loss (RPL). Neuro Endocrinol Lett 2016; 37(7): 473-477.
21. Martini AE, Jasulaitis S, Fogg LF, Uhler ML, Hirshfeld-Cytron JE. Evaluating the utility of intralipid infusion to improve live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure. J Hum Reprod Sci 2018; 11(3): 261268.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]