جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان / بهار ۱۳۹۰ / دوره ۱۳ / شماره ۱ (پی در پی ۳۷) / صفحات ۵۱ تا ۵۸

تحقیقی

جمعیت سلول‌های لنفوسیتی NK ، T و B خون محیطی در زنان نابارور

دکتر مهری غفوریان بروجردنیا[۱]، دکتر کبری اسماعیل وندی[۲]، دکتر ویدا صفارفر[۲]، نسرین سعادتی*[۳]

۱- دانشیار گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی ، مرکز تحقیقات باروری وناباروری ، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز. ۲- پزشک عمومی ، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز. ۳- کارشناس ارشد مامایی ، عضو هیأت علمی گروه پزشکی اجتماعی ، دانشکده پزشکی ، مرکز تحقیقات باروری وناباروری ، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز.

چکیده

زمینه و هدف : *عوامل مختلفی از جمله عوامل ایمونولوژیک در ایجاد ناباروری نقش دارد. این مطالعه به منظور مقایسه جمعیت‌های سلول‌های لنفوسیتی NK ، T و B خون محیطی در زنان نابارور و بارور انجام شد.*

روش بررسی : *این مطالعه مورد - شاهدی روی ۳۰ زن نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری و بخش IVF بیمارستان امام‌خمینی(ره) اهواز به عنوان گروه مورد و ۱۵ زن غیربارداردار مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز با سابقه حداقل دو فرزند سالم و زنده به عنوان گروه شاهد طی سال ۱۳۸۵ انجام شد. ناباروری به جنس زن وابسته و علل عمده آن نامشخص بود. مطالعه با استفاده از روش فلوسیتومتری و آنتی‌بادی مونوکلونال روی خون محیطی انجام شد. لنفوسیت‌های T (CD4، CD3 و CD8)، لنفوسیت‌های B (CD22) و لنفوسیت‌های کشنده طبیعی یا NK CELL (CD56) در دو گروه مورد و شاهد مقایسه شدند. داده‌های به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS-13 و Independent t test تجزیه و تحلیل شدند.*

یافته‌ها : *میانگین درصد جمعیت لنفوسیت‌های کشنده طبیعی CD56 در گروه مورد نسبت به گروه شاهد افزایش آماری معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۰۹). میانگین درصد جمعیت لنفوسیت‌های TCD3 (P=۰/۰۱۳) و TCD4 (P<۰/۰۰٤) در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش چشم‌گیری داشت. همچنین نسبت CD4/CD8 در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش یافت (P<۰/۰۵)؛ اما درصد میانگین جمعیت لنفوسیت‌های B (CD22) و لنفوسیت‌های T (CD8)در گروه مورد نسبت به گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌داری نداشت.*

نتیجه‌گیری : *این مطالعه نشان‌دهنده افزایش لنفوسیت‌های کشنده طبیعی و کاهش لنفوسیت‌های helper T در زنان نابارور بود و به نظر می‌رسد که تغییرات سلول‌های ایمنی با ناباروری ارتباط دارد.*

کلید واژه‌ها : *ناباروری ، لنفوسیت T ، سلول‌های NK ، لنفوسیت B ، فلوسیتومتری*

---

* نویسنده مسؤول : نسرین سعادتی ، پست الکترونیکی : saadatynasrin@yahoo.com

نشانی : اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز ، گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی ، مرکز تحقیقات باروری وناباروری

تلفن و نمابر ۳۳۶۱۵۱۸-۰۶۱۱

وصول مقاله : ۸۸/۱۰/۱۳ ، اصلاح نهایی : ۸۹/۷/۴ ، پذیرش مقاله : ۸۹/۸/۱۲

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

تولید مثل و باروری به عنوان اصل بقاء بشر همیشه از مهم‌ترین موضوعات بوده است و ناباروری به عنوان مشکل تاثیرگذار در زندگی بشری، بخش مهمی از طبابت و تحقیق در جامعه پزشکی را به خود اختصاص داده است. ناباروری با یک سال نزدیکی حفاظت نشده بدون اینکه بارداری رخ دهد؛ مشخص می‌شود (۱). تقریبا ۱۵-۱۰ درصد از زنان در سنین باروری بنا به علل نامعلوم قادر به بچه‌دار شدن نمی‌باشند (۲). توجه به علل ناباروری و تلاش در جهت حل این مسأله، همیشه مدنظر بوده است. مسایل و عوامل متعدد زیادی می‌تواند عامل ناباروری باشد و شامل عوامل مرتبط به سیستم تولید مثل مردان و یا زنان بوده و یا می‌تواند ترکیبی از هر دو عامل را شامل شود. از جمله عوامل مرتبط با جنس زن (Female factor) می‌توان به اختلال در عملکرد تخمک‌گذاری، علل آناتومیکال، آندومتریوزیس، نقص در زمان تولد، عفونت‌ها و عوامل ایمونولوژیک اشاره کرد(۳). اخیراً اختلالات ایمونولوژیکی به عنوان یکی از علل ناباروری مورد توجه خاصی قرار گرفته است و محققین سعی در تعیین ارتباط بین شکست تولیدمثل از جمله سقط مکرر و ناباروری با زمینه ایمونولوژیکی دارند. تعیین عوامل خطر سبب درمان ویژه برای این گروه می‌گردد (۴و۵).

دفع نشدن جنین توسط مادر که یک پیوند آلوگرافت محسوب می‌شود؛ نتیجه تعادل بین مکانیسم‌های دفاعی مادر و تهاجم سلول‌های ترفوبلاست است (۶). سلول‌های سیستم ایمنی از جمله لنفوسیت‌ها شامل سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌های T و در مقادیر کمتر سلول‌های B در بافت اندومتریوم رحم حضور دارند. این سلول‌ها به‌ویژه سلول‌های NK در دوران سیکل قاعدگی و در هنگام بارداری دچار تغییرات قابل توجهی می‌شوند که احتمالاً نشان‌دهنده نقش آن در سیکل باروری است (۷). سلول‌های NK را در اندومتریوم رحمی سلول‌های NK Uterine(U) نیز می‌نامند (۶و۷). این دسته از سلول‌های NK در زمان لانه‌گزینی ۹۰-۷۰ درصد لنفوسیت‌ها را در اندومتریوم رحمی تشکیل می‌دهند (۸).

تمام لنفوسیت‌ها در دوران بارداری در تماس مستقیم با سلول‌های تروفوبلاست هستند و در واکنش‌های ایمنی شرکت می‌کنند (۹). Yamada و همکاران گزارش کردند که سلول‌های ترفوبلاست در زنان مبتلا به سقط مکرر می‌تواند سبب تحریک سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی، تکثیر آنها و تولید عوامل توکسیک برای جنین شود (۱۰). افزایش لنفوسیت‌ها در خون محیطی ممکن است با سقط جنین ارتباط داشته باشد (۱۱). در مطالعه‌ای افزایش فقط در شمارش مطلق سلول‌های T و نه سلول‌های NK در زنان مبتلا به سقط گزارش شده است (۱۱).

مطالعه‌ای نشان داد که بین سلول‌های NK خون محیطی و زنان با سابقه سقط مکرر و زنان ناباروری که IVF ناموفق داشتند؛ ارتباط وجود دارد و در هر دو گروه سلول‌های NK بیش از ۱۲ درصد گزارش شد (۱۲). در افراد طبیعی سلول‌های NK کمتر از ۱۲ درصد لنفوسیت‌های خون محیطی را تشکیل می‌دهند (۵و۱۱). از طرف دیگر بعضی از محققان بالا رفتن نسبت سلول‌های NK را در شکست پروسه تولیدمثل مؤثر نمی‌دانند (۱۳). همچنین در مطالعه‌ای تغییرات قابل توجهی در تعداد زیرجمعیت‌های لنفوسیتی خون محیطی شامل سلول‌های T، NK و B بین زنان بارور و نابارور مشاهده نشد (۱۴).

با توجه به این که در ارزیابی زیرجمعیت‌های لنفوسیتی خون محیطی و بافت اندومتریوم در تشخیص و سرانجام بارداری در زنان نابارور و زنان مبتلا به سقط هنوز اختلاف نظر وجود دارد؛ این مطالعه به منظور مقایسه جمعیت‌های سلول‌های لنفوسیتی NK، T و B خون محیطی در زنان نابارور با زنان بارور سالم با استفاده از روش فلوسیتومتری انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه مورد - شاهدی روی ۳۰ زن نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری و بخش IVF بیمارستان امام‌خمینی(ره) اهواز به عنوان گروه مورد و ۱۵ زن غیرباردار با سابقه حداقل دو فرزند سالم و زنده به عنوان گروه شاهد طی سال ۱۳۸۵ انجام شد.

از شرکت کنندگان در مطالعه رضایت آگاهانه اخذ گردید. ناباروری توسط متخصص زنان و فوق تخصص ناباروری در زنانی با محدوده سنی ۳۵-۲۰ سال و سابقه ناباروری اولیه یا ثانویه که حداقل دو سال از ناباروری آنان گذشته بود و با علت ناشناخته کاندید IVF بودند؛ تشخیص

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جدول ۱: میانگین درصد خطای استاندارد ، انحراف معیار و جمعیت‌های لنفوسیتی در زنان نابارور و زنان بارور سالم

جمعیت‌های لنفوسیتی (درصد)	گروه مورد (۳۰ نفر)		گروه شاهد (۱۵ نفر)		p-value
	انحراف معیار±میانگین	خطای استاندارد	انحراف معیار± میانگین	خطای استاندارد	
TCD3	۷۳/۶۷±۲	۷/۵۶	۶۳/۵±۲/۶	۱۴/۲	۰/۰۱۳
TCD4	۴۰/۷۹±۱/۲	۶/۸۲	۴۸/۹±۲/۹	۱۱/۱	۰/۰۰۴
TCD8	۲۷/۳۴±۱/۲	۶/۴۷	۲۶/۰۵±۱/۹	۷/۳۳	۰/۵۴
نسبت CD4 به CD8	۱/۵۹±۰/۱	۰/۵۴	۲/۰۵±۰/۲۶	۰/۹۹	۰/۰۵
B	۱۲/۱۷±۱	۵/۴۶	۱۳/۸۶±۱/۶	۶/۰۷	۰/۳۵
NK	۸/۰۲±۰/۸۴	۴/۶۱	۴/۵۳±۰/۶۳	۲/۴۴	۰/۰۰۹

داده شد. همسران آنان مشکلی نداشتند و علت ناباوری به جنس زن وابسته بود. به‌دنبال آزمایشات متعدد علت خاصی برای ناباروری آنان از جمله اختلال در عملکرد تخمک‌گذاری، عفونت، اشکالات آناتومیک، کمبود پروژسترون، ناهنجاری‌های کروموزومی، آندومتریوزیس مشخص نشده بود. این زنان پس از توجیه‌شدن برای بررسی سطح سلول‌های ایمنی به‌عنوان یکی از مراحل بررسی علت ناباروری، داوطلبانه در این پژوهش شرکت کردند. حجم نمونه برای گروه شاهد (۱۲و۱۵) ۱۵نفر در نظر گرفته شد. گروه شاهد شامل زنان غیرباردار بود که حداقل دو فرزند سالم و زنده داشتند و سابقه‌ای از ناباروری اولیه یا ثانویه، سقط و یا بیماری زمینه‌ای خاصی نداشتند که به‌طور داوطلبانه در محدوده سنی زنان نابارور از بین مراجعین به درمانگاه زنان بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه برای هر دو گروه مورد و شاهد شامل مبتلایان به بیماری‌های عفونی و ویروسی، بیماری‌های نقص سیستم ایمنی یا خودایمنی و دریافت‌کنندگان داروهای سرکوب کننده ایمنی بود.

ازهر دو گروه مورد و شاهد در فاز ترشحی سیکل قاعدگی ۲ سی‌سی نمونه خون محیطی درشیشه‌های مخصوص حاوی ماده ضدانعقاد جمع‌آوری گردید. لکوسیت‌های خون محیطی بیماران بلافاصله بعد از لیز گلبول‌های قرمز با آنتی‌بادی مونوکلونال کنژوگه به مواد فلورسنتی علیه مارکرهای CD3، CD22، CD4، CD8 و CD56 تهیه شده از شرکت اسکان طب تهران-ایران، رنگ‌آمیزی شدند. سپس با دستگاه فلوسیتومتری (Becton Dickenson ساخت آمریکا)، جمعیت سلولی لنفوسیتی آنالیز و میزان کل لنفوسیت‌های T، CD4 ، CD8 ، B و سلول‌های کشنده طبیعی CD56 برحسب درصد تعیین گردید. برای تشخیص سلول‌های NK علاوه بر مارکر CD56 از مارکر CD16 که روی نوتروفیل‌ها نیز حضور دارد؛ استفاده گردید.

داده‌های به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS-13 و Independent t test تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین درصد، خطای استاندارد و انحراف معیار جمعیت‌های لنفوسیتی NK ، T و B خون محیطی دو گروه مورد و شاهد در جدول یک آمده است.

میانگین سنی گروه مورد ۳۱/۴۳ سال و گروه شاهد ۳۰/۲۵ سال بود.

میانگین درصد جمعیت لنفوسیت‌های CD22 B cells و لنفوسیت‌های CD8 T cells دو گروه مورد و شاهد تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. میانگین درصد جمعیت لنفوسیت‌های کشنده طبیعی CD56 NK cells در گروه مورد نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری (P<۰/۰۰۹) داشت. میانگین درصد جمعیت لنفوسیت‌های CD3 T (P<۰/۰۱۳) و CD4T (P<۰/۰۰۴) و نسبت CD4 به CD8 (P<۰/۰۵) در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش نشان داد.

بحث

در این مطالعه سلول‌های NK خون محیطی در زنان نابارور نسبت به زنان بارور افزایش داشت و سطح سلول‌های T و زیرجمعیت سلول‌های T helper یا CD4 کاهش نشان داد.

مطالعات زیادی تاکنون صورت گرفته است تا ارتباط بین سطح بعضی از جمعیت‌های لنفوسیتی را با شکست تولید مثل

نشان دهد. بیشترین مطالعات روی سقط مکرر انجام شده و نشان داده شده است که افزایش سطح سلول‌های NK با شکست بارداری ارتباط دارد. این سلول‌ها جمعیت لکوسیتی غالبی هستند که در اندومتر در زمان لانه‌گزینی و در اوایل بارداری بروز می‌کنند و نقش فیزیولوژیکی مهمی در پروسه لانه‌گزینی دارند (۱۶).

سلول‌های NK اولین خط دفاعی ایمنی سلولی می‌باشند. این سلول‌ها دارای دو گروه گیرنده مهارکننده و فعال‌کننده می‌باشند. وظیفه سلول‌های NK شناسایی و از بین بردن سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های توموری خاص می‌باشد. در انجام این اعمال هم گیرنده‌های فعال کننده مانند CD69 و هم گیرنده‌های مهاری مانند CD94 شرکت دارند. مولکول‌های MHC کلاس I لیگاندهایی برای گیرنده‌های مهاری هستند و سلول‌های طبیعی بدن که به طور طبیعی مولکول‌های MHC کلاس I را بیان می‌کنند؛ مورد حمله سلول‌های NK قرار نمی‌گیرند (۱۷).

سلول‌های NK سیتوکین ترشح می‌کنند (۱۸). بعضی از سیتوکین‌ها در پیشبرد بارداری نقش مثبت دارند؛ ولی بعضی برای جنین توکسیک می‌باشند (۲۰-۱۸). سیتوکین‌های توکسیک برای جنین شامل سیتوکین‌های Th1 می‌باشند که وقتی سلول‌های NK فعال می‌شوند؛ ترشح می‌کند (۲۰). مارکرهای فعالیت سلول‌های NK شامل CD161 و CD69.HLA-DR می‌باشد. CD69 یک مولکول عملکردی است و از اولین مولکول‌هایی است که در آغاز فعالیت سلول بیان می‌شود. این مولکول قادر است سیتوتوکسیته، تولید سیتوکین‌ها و تکثیر سلول را القاء کند (۲۱و۲۲). مولکول CD161 ، سیتوتوکسیته سلول‌های NK را تنظیم می‌کند. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که بیان CD69 روی سلول‌های NK در زنان نابارور در مقایسه با زنان بارور سالم افزایش می‌یابد (۲۳). در مطالعه دیگری علاوه بر افزایش سلول‌های NK در خون محیطی بیان افزایش مارکر فعالیت CD161 در سطح سلول‌های NK در زنان ناباروری که تحت درمان IVF یا انتقال جنین قرار گرفته بودند؛ گزارش شده است (۲۴). در مقابل، در تحقیق دیگری اختلافی در سیتوتوکسیته سلول‌های NK بین زنان با سابقه سقط مکرر و گروه شاهد قبل از بارداری مشاهده نشد (۲۵). در مطالعه‌ای فعالیت سلول‌های NK در خون محیطی زنان مبتلا به سقط مکرر کاهش کمی نشان داد (۲۶). هرچند که مطالعه حاضر افزایش سلول‌های NK را در خون محیطی زنان نابارور در مقایسه با زنان بارور سالم گزارش داد؛ اما مطالعات دیگر تغییراتی قابل توجهی در سلول‌های NK این زنان نیافتند (۱۳و۱۴). در مطالعه دیگری علاوه بر بالا رفتن سیتوتوکسیته سلول‌های NK در شکست IVF، عوامل دیگری نظیر بیان مارکر CD8 و CD158 بر سطح سلول‌های NK، فعال شدن لنفوسیت‌های T و کاهش شاخص‌های Th2 دخالت داشت (۵).

سلول‌های NK دسیدوا، با سلول‌های ترفوبلاست پلاسنتا ارتباط نزدیکی داشته و می‌توانند تهاجم ترفوبلاست به بافت دسیدوا را تنظیم کنند و همچنین در کنترل عفونت‌های موضعی و یا در پروسه رگ‌زایی از طریق ترشح سیتوکین‌ها نقش موثری داشته باشند (۲۷). سلول‌های ترفوبلاست انسان تنها مولکول‌های HLA غیرکلاسیک از نوع HLA-G را بیان می‌کنند. این مولکول ممکن است در محافظت سلول‌های ترفوبلاست از لیز با واسطه سلول‌های NK مادری شرکت کند. این پروتئین به دو گیرنده اصلی مهاری سلول‌های NK به نام‌های KIR1 و KIR2 متصل شده و از کشتن سلول‌های تروفوبلاست توسط سلول‌های NK جلوگیری می‌کند (۲۸).

اگرچه ایمونوفنوتیپ اکثریت سلول‌های NK خون محیطی از سلول‌های NK اندومتریوم متفاوت است؛ اما این طور به نظر می‌رسد که سلول‌های NK خون محیطی تا حد زیادی با سلول‌های NK دسیدوا مرتبط هستند. با ارزیابی فعالیت سلول‌های NK خون محیطی می‌توانیم به شرایط عملکردی سلول‌های NK دسیدوا پی ببریم (۲۹).

در مطالعه حاضر لنفوسیت‌های Th در زنان نابارور کاهش نشان داد؛ اما لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک CD8 اختلاف قابل توجهی در مقایسه با گروه شاهد نشان نداد. لنفوسیت‌های T کمکی (دو دسته Th1 و Th2) با توجه به نوع سیتوکین‌هایی که ترشح می‌کنند؛ طبقه‌بندی می‌شوند. سلول‌های Th1 عمدتاً سیتوکین‌های IL2 ، IFNγ و TNFβ را تولید نموده و در ایمنی سلولی دخالت دارند. سلول‌های Th2 سیتوکین‌های IL-4 ،

IL-5 ، IL-6، IL-10 و IL-13 را تولید کرده و ایمنی هومورال را تحریک می‌نماید. سیتوکین‌های Th1 تکثیرسلول‌های Th2 را مهار می‌کند. در صورتی که سیتوکین‌های Th2 فعالیت سلول‌های Th1 را مهار می‌کند (۲۸). به سایتوکاین‌های Th1 عوامل توکسیک جنین (Embryonic toxic factors) نیز گفته می‌شود. پاسخ سلول‌های Th1 یک پاسخ سیتوتوکسیک است که منجر به ناباروری و نارسایی در جایگزینی و یا سقط می‌شود. بین عملکرد سلول‌های Th1 و Th2 نسبت مشخصی وجود دارد. اگر این نسبت تغییر کند و به عبارتی اگر سلول‌های Th1 افزایش عملکرد داشته باشند؛ باعث ناباروری یا سقط و یا نارسایی در جایگزینی جنین می‌شود. در بارداری طبیعی سطح سیتوکین‌های Th2 افزایش می‌یابد (۳۰). هرچند که در این مطالعه زیرجمعیت‌های Th بررسی نشد؛ اما با توجه به نقش بازدارنده سلول‌های Th1 در نگهداری جنین می‌توان فرض کرد که در این مطالعه احتمالاً سلول‌های Th2 کاهش پیدا کرده است.

در مطالعه‌ای تعداد سلول‌های CD4T و Th1 و نسبت Th1/Th2 در زنان مبتلا به سقط مکرر افزایش نشان داد. در حالی که تعداد سلول‌های Th2 کاهش یافته بود (۳۱). درمطالعه‌ای دیگر کشت مایع حاصل از تحریک لنفوسیتی خون محیطی بیماران مبتلا به سقط مکرر در مجاورت PHA مورد سنجش برای سیتوکین‌های Th1 و Th2 قرار گرفت و سیتوکین‌های Th1 در زنان مبتلا به سقط نسبت به گروه شاهد افزایش قابل توجهی نشان داد؛ اما میزان سیتوکین‌های Th2 در زنان باردار سالم نسبت به زنان مبتلا به سقط افزایش نشان داد (۳۲).

سیتوکین‌های Th2 در تکامل جنین از طریق بالا بردن رشد و عملکرد پلاسنتا و احتمالاً جلوگیری از آپوپتوزیس نامناسب تاثیر مثبت دارد (۳۱). اعتقاد بر این است که سیتوکین‌های Th2 اثرات متفاوتی روی سلول‌های NK از جمله مهار سیتوتوکسیسیته و جلوگیری از اتصال سلول‌های NK به اندوتلیوم عروق و مهار تکثیر سلول NK دارد (۳۳).

سلول‌های CD8 T به طور مسلم سلول‌های T کشنده‌ای هستند که پپتیدهای ناشی از پاتوژن متصل به مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند. این سلول‌ها پرفورین، گرانزیم‌ها و اغلب ستیوکین اینترفرون گاما را آزاد می‌کنند. مولکول اجرایی متصل به غشاء بیان شده بر روی سلول‌های CD8T لیگاند Fas است. وقتی که این لیگاند به Fas واقع بر روی سلول هدف متصل می‌شود؛ موجب فعال شدن آپوپتوزیس در سلول حاوی Fas می‌شود (۲۸). در مطالعه ما سلول‌های CD8T بین دو گروه شاهد و مورد اختلاف معنی‌داری آماری نشان نداد و کاهش نسبت CD4/CD8 به علت کاهش CD4 بود. با توجه به این که MHC کلاس I در سطح سلول‌های جفت بیان نمی‌شود؛ ممکن است سلول‌های CD8T در پروسه باروری نقش قابل توجهی نداشته باشد که نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. در مطالعه‌ای دیگر به روش فلوسیتومتری نشان داده شد که سلول‌های T که در سطح‌شان مارکرهای CD45RO، CD29 ، CD8 و CD4 بیان می‌شود؛ در زنان نابارور مبتلا به اندومتریوزیس با گروه شاهد اختلافی ندارد (۳۴). هرچند در مطالعه حاضر تغییری در جمعیت لنفوسیت‌هایB مشاهده نگردید؛ اما در مطالعه‌ای افزایش سلول‌های B که مارکر CD5 را داشت؛ در شکست بارداری موثر بود (۲۸). این دسته از سلول‌ها که در تولید اتوآنتی‌بادی‌ها در بدن شرکت می‌کنند؛ درصد کمی از لنفوسیت‌ها را در خون محیطی افراد سالم تشکیل می‌دهند. در بررسی‌های ایمنولوژیک روی زنان با سابقه چندین بار شکست IVF؛ درصد سلول‌های B که CD مارکرهای 5 و 19 را داشتند؛ حدود ۱/۵درصد به‌طور ویژه‌ای بیشتر از میزان طبیعی بود. این مطالعه که روی ۷۰ زن با سابقه شکست IVF و ۱۰ زن با سابقه IVF موفق انجام شد؛ نیز شامل تست‌های اندازه‌گیری ANA (آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی)، APA (آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی)، ASA (آنتی‌اسپرم آنتی‌بادی) و میزان درصد سلول‌های NK به‌وسیله فلوسیتومتری و همچنین ASMA (آنتی‌بادی ضدعضله صاف) بود که افزایش نشان داد (۳۵).

با توجه به یافته‌های این مطالعه انجام تحقیقات تکمیلی از جمله اندازه‌گیری سیتوکین‌های حاصله از سلول‌های ایمنی توصیه می‌گردد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان‌دهنده افزایش لنفوسیت‌های کشنده طبیعی و کاهش لنفوسیت‌های T helper در زنان نابارور بود و به نظر

می‌رسد که تغییرات سلول‌های ایمنی با ناباروری ارتباط دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه برای اخذ درجه پزشکی عمومی خانم‌ها کبری اسماعیل وندی و ویدا صفارفر بود. بدین‌وسیله از خانم راشین بیک پوریان تکنسین آزمایشگاه مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی بیمارستان شفا اهواز به خاطر همکاری در انجام آزمایشات فلوسیتومتری تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Speroff L, Fritz MA. Infertility, clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005; pp: 1013-15.

2. Randolph JF. Unexplained Infertility. Clinical Obstetrics & Gynecology. 2000 Dec;43(4):897-901.

3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22rd. Philadelphia: McGraw-Hill. 2005; p: 916.

4. Hanzlikova J, Ulcova-Gallova Z, Malkusova I, Sefrna F, Panzner P. TH1-TH2 response and the atopy risk in patients with reproduction failure. Am J Reprod Immunol. 2009 Mar;61(3):213-20.

5. Chernyshov VP, Sudoma IO, Dons'koi BV, Kostyuchyk AA, Masliy YV. Elevated NK cell cytotoxicity, CD158a expression in NK cells and activated T lymphocytes in peripheral blood of women with IVF failures. Am J Reprod Immunol. 2010 Jul; 64(1):58-67.

6. Bulmer JN, Sunderland CA. Immunohistological characterization of lymphoid cell populations in the early human placental bed. Immunology. 1984 Jun;52(2):349-57.

7. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. Nat Rev Immunol. 2002 Sep;2(9):656-63.

8. King A, Burrows T, Verma S, Hiby S, Loke YW. Human uterine lymphocytes. Hum Reprod Update. 1998 Sep-Oct; 4(5):480-5.

9. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. J Immunol. 1996 May; 156(10):4027-34.

10. Yamada H, Polgar K, Hill JA. Cell-mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol. 1994 May;170(5 Pt 1):1339-44.

11. Souza SS, Ferriani RA, Santos CM, Voltarelli JC. Immunological evaluation of patients with recurrent abortion. J Reprod Immunol. 2002 Jul-Aug;56(1-2):111-21.

12. Beer AE, Kwak JY, Ruiz JE. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. Am J Reprod Immunol. 1996 Apr;35(4):376-82.

13. Rai R. Gavin Sacks Geoffrey Trew Natural killer cells and reproductive failure—theory, practice and prejudice. Oxford Journals Medicine Human Reproduction. 2005 May;20(5): 1123-6.

14. Thum MY, Bhaskaran S, Bansal AS, Shehata H, Ford B, Sumar N, et al. Simple enumerations of peripheral blood natural killer (CD56+ NK) cells, B cells and T cells have no predictive value in IVF treatment outcome. Hum Reprod. 2005 May; 20(5):1272-6.

15. Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, Suzumori K, Aoki K, Sakai M, et al. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. Am J Reprod Immunol. 2002 Apr;47(4):196-202.

16. Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schewitz D, Beer AE. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. Am J Reprod Immunol. 1995 Aug;34(2):93-9.

17. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. [Immunology Roitt, 2005]. Translation by Keyhani AH, Valaei SH, Nazer M, Khodaie M, Fatholahi AR. 7th. Tehran: Arjmand Press. 2007;p:41. [Persian]

18. Kane KL, Ashton FA, Schmitz JL, Folds JD. Determination of natural killer cell function by flow cytometry. Clin Diagn Lab Immunol. 1996 May;3(3):295-300.

19. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? Immunol Today. 1993 Jul;14(7):353-6.

20. Raghupathy R. Th 1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. Immunology Today. 1997 Oct; 18(10): 478-82.

21. Borrego F, Robertson MJ, Ritz J, Peña J, Solana R. CD69 is a stimulatory receptor for natural killer cell and its cytotoxic effect is blocked by CD94 inhibitory receptor. Immunology. 1999 May;97(1):159-65.

22. Pisegna S, Zingoni A, Pirozzi G, Cinque B, Cifone MG, Morrone S, et al. Src-dependent Syk activation controls CD69-mediated signaling and function on human NK cells. J Immunol. 2002 Jul;169(1):68-74.

23. Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Chung-Bang H, Ng SC, Beaman KD, et al. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. Hum Reprod. 2001 May;16(5):855-61.

24. Coulam CB, Roussev RG. Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer. J Assist Reprod Genet. 2003 Feb;20(2):58-62.

25. Emmer PM, Nelen WL, Steegers EA, Hendriks JC, Veerhoek M, Joosten I. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56(pos)CD16(pos) cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. Hum Reprod. 2000 May;15(5):1163-9.

26. Souza SS, Ferriani RA, Santos CM, Voltarelli JC. Immunological evaluation of patients with recurrent abortion. J Reprod Immunol. 2002 Jul-Aug;56(1-2):111-21.

27. Trundley A, Moffett A. Human uterine leukocytes and pregnancy. Tissue Antigens. 2004 Jan;63(1):1-12.

28. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai Sh. Cellular and Molecular Immunology: With STUDENT CONSULT Online Access (Cellular & Molecular Immunology Abbas). 6th. Philadlephia: Saunders. 2007; pp:303-21.

29. Coulam CB. Implantation failure and immunotherapy. Hum Reprod. 1995 Jun;10(6):1338-40.

30. Calleja-Agius J, Brincat MP. Recurrent miscarriages: What is the role of cytokines? Gynecol Endocrinol. 2008 Dec;24(12):663-8.

31. Mao L, Yang P, Yan Y. [Changes of T lymphocyte and CD4+ T helper subsets in peripheral blood from women with unexplained recurrent spontaneous abortion]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2000 Dec;35(12):722-3. [Article in Chinese]

32. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. Hum Reprod. 2000 Mar;15(3):713-8.

33. Paganin C, Matteucci C, Cenzuales S, Mantovani A, Allavena P. IL-4 inhibits binding and cytotoxicity of NK cells to vascular endothelium. Cytokine. 1994 Mar;6(2):135-40.

34. Jerzak M, Baranowski W, Rechberger T, Gorski A. Enhanced T cells interactions with extracellular matrix proteins in infertile women with endometriosis. Immunol Lett. 2002 Apr; 81(1):65-70.

35. Putowski L, Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Oleszczuk J, Jakowicki J. The immunological profile of infertile women after repeated IVF failure (preliminary study). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Feb 10;112(2):192-6.

Original Paper

NK, T and B lymphocyte populations in infertile women

Ghafourian Brooujerdnia M (PhD)[1]
Esmaielvandi K (MD)[2], Saffarfar V (MD)[2], Saadati N (MSc)*[3]
[1]Associate Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Fertility and Infertility Research Center, Ahvaz Jundi Shapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. [2]General Physicain. [3]Academic Instractor, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Fertility and Infertility Research Center, Ahvaz Jundi Shapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Abstract

Background and Objective: Many different factors and problems can cause infertility. This study carried out to compare NK, T and B lymphocyte populations in peripheral blood of fertile and infertile women.

Materials and Methods: In this case - control study 30 infertile women and 15 non pregnant women participated. The non pregnant women had a history of at least two alive children as a control group. The monoclonal antibodies and flowcytometry were used for evaluation of T cell subpopulations (CD3, CD4, CD8), B cells (CD22) and NK cells (CD56) in fertile and infertile women.

Results: NK cells (CD56) significantly increased in infertile women compared with control groups (P=0.009) and T lymphocytes CD3, CD4 significantly reduced in infertile women compared with fertile women (P=0.013, P=0.004, respectively). CD4/CD8 ratio reduced in infertile women compared with fertile women (P=0.05). There was no difference in B cells and CD8 T cells in infertile women compared with controls.

Conclusion: This study showed that NK cells increase and CD4 T lymphocytes reduce in infertile women. Our results suggest the immunological alterations may be related to infertility.

Keywords: Infertility, T Lymphocytes, NK cells, B cells, Flowcytometry

*** Corresponding Author: Saadati N (MSc), E-mail: saadatynasrin@yahoo.com**

Received 3 January 2010 **Revised** 26 September 2010 **Accepted** 3 November 2010

This paper should be cited as: Ghafourian Brooujerdnia M, Esmaielvandi K, Saffarfar V, Saadati N. [NK, T and B lymphocyte populations in infertile women]. J Gorgan Uni Med Sci. Spring 2010;13(1):51-8. [Article in Persian]