

افزایش سلول های NK خون محیطی و ارتباط آن با سقط مکرر

دکتر مهری غفوریان بروجردنیا*، دکتر آیه کریمی پور**، دکتر فاطمه زنگنه**

دریافت: ۸۹/۸/۱۴، پذیرش: ۸۹/۱۲/۱۶

چکیده:

مقدمه و هدف: بدون شک تولید مثل و باروری به عنوان اصل بقای بشر همیشه از مهمترین موضوعات بوده است و سقط خودبخودی مکرر بعنوان شایع ترین عارضه حاملگی با شیوع ۳ درصد به عنوان مشکل تاثیر گذار در زندگی بشری، بخش مهمی از طبابت و تحقیق در جامعه پزشکی را به خود اختصاص داده است. فاکتورها و عوامل مختلفی در سقط نقش دارند. با این وجود مهمترین عامل از دست دادن جنین، اختلالات ایمنی محسوب می شود. گزارشات جدید نشان می دهد، سلولهای ایمنی اندومتریوم رحمی بویژه سلولهای کشنده طبیعی (Natural killer / NK / cells) در دوران سیکل قاعدگی و در هنگام حاملگی دچار تغییرات قابل توجهی می شوند که نشان دهنده نقش آنها در سیکل باروری می باشد. هدف از مطالعه حاضر با توجه به در دسترس بودن آنتی بادی مونوکلونال و تکنولوژی پیشرفته فلوسیتومتری در تشخیص اختصاصی سلولهای ایمنی، بررسی و مقایسه سلولهای NK در خون محیطی زنان غیرباردار و بدون فرزند زنده با سابقه سقط مکرر و زنان غیرباردار با سابقه حاملگی طبیعی می باشد تا نقش این سلولها در پروسه باروری روشن تر گردد.

روش کار: در یک مطالعه مورد-شاهدی ۳۰ نمونه از خون محیطی زنان غیرباردار که حداقل سه بار سقط مکرر داشتند و از نظر سایر جنبه ها مانند مشکلات طبی و آناتومیکی سالم گزارش شده بودند (گروه آزمون) و ۳۰ نمونه خون از زنان غیرباردار طبیعی که بچه زنده داشتند (گروه کنترل) تهیه گردید. همه نمونه های خون پس از لیز گلبولهای قرمز با دو نوع آنتی بادی مونوکلونال بر علیه مارکرهای CD56+CD16+ (مارکرهای اختصاصی سلولهای NK) رنگ آمیزی و سپس توسط دستگاه فلوسیتومتری مورد بررسی و آنالیز قرار گرفتند. آزمون آماری t جهت مقایسه درصد سلولهای NK در بین دو گروه انجام شد. **نتایج:** اختلاف معنی داری بین میانگین جمعیت سلولهای CD56+CD16+ در دو گروه آزمون و کنترل وجود داشت (P=0.026) بطوریکه سلولهای NK در زنان مبتلا به سقط مکرر نسبت به گروه زنان سالم بارور افزایش نشان داد. همچنین میانگین جمعیت سلولهای CD56+ و CD16+ در زنان با سابقه سقط مکرر بیشتر از گروه کنترل بود (P < 0.05).

نتیجه نهایی: افزایش سلولهای NK خون محیطی و بدنبال آن احتمالاً تغییراتی در عملکرد سیتوتوکسیسیته این سلولها بویژه در ارتباط با سلولهای تروفوبلاست جفت در دوران حاملگی در اتیولوژی سقط مکرر می تواند دخالت داشته باشد. مطالعات بیشتری از جمله عملکرد این سلولها و بررسی سایتوکاین های مترشحه از آنها و گیرنده های سطح سلولی در سقط مکرر و دیگر اختلالات سیستم باروری از جمله نازایی، اندومتریوزیس، پره اکلمپسی پیشنهاد می شود.

کلید واژه ها: خون / سقط مکرر / سلولهای کشنده طبیعی / فلوسیتومتری

مقدمه:

همیشه مدنظر پزشکان و محققان بوده است. فاکتورها و عوامل مختلفی در سقط نقش دارند. از آن جمله می توان به عفونت، اختلالات کروموزومی، اندوکرینی و آناتومیکی بعنوان عوامل عمده سقط اشاره کرد. با این وجود مهمترین عامل از دست دادن جنین در سقط مکرر

سقط خودبخودی شایع ترین عارضه بارداری است که شامل ۳ یا بیشتر سقط در سه ماهه اول بارداری به صورت پی در پی می باشد و ۱٪ زوجین را درگیر می نماید (۱). توجه به علل سقط مکرر و تلاش در جهت حل این مسئله،

* دانشیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (mehri_ghafourian@yahoo.com)

** دکتری حرفه ای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

هستند و با ارزیابی فعالیت سلولهای NK خون محیطی می توانیم به شرایط عملکردی سلول های NK دیسداو نیز پی ببریم (۱۱). اخیرا گزارش شده است که سلولهای NK خون محیطی، تغییرات سلولهای NK دیسداو را در زنان مبتلا به سقط مکرر منعکس می کند لذا سطح سلولهای NK محیطی می تواند یک مارکر مفید کلینیکال باشد و نتیجه بارداری را پیش بینی کند (۱۲).

تمام لنفوسیت ها در دوران حاملگی در تماس مستقیم با سلولهای تروفوبلاست هستند و درواکنش های ایمنی شرکت می کنند (۱۳). مطالعات قبلی پیشنهاد می کند که افزایش لنفوسیت ها در خون محیطی ممکن است با سقط جنین ارتباط داشته باشد. در مطالعه ای افزایش فقط در شمارش مطلق سلولهای T و نه سلولهای NK در زنان مبتلا به سقط گزارش شده است (۱۴). در تحقیقی نشان داده شد که بین سلولهای NK خون محیطی و زنان با سابقه سقط مکرر و زنان نازا که IVF ناموفق داشتند ارتباط وجود دارد. در هر دو گروه سلولهای NK بیشتر از ۱۲ درصد گزارش شده است (۱۵). از طرف دیگر بعضی از محققان تأیید نمی کنند که بالا رفتن نسبت سلولهای NK بر روی شکست پروسه تولید مثل اثر می گذارد (۱۶) در این راستا در مطالعه ای دیگر محققان تغییرات قابل توجهی در تعداد زیر جمعیت های لنفوسیتی خون محیطی شامل سلولهای T ، NK و B بین زنان زایا و زنان نازا مشاهده نکردند (۱۷).

با توجه به اینکه ارزیابی زیر جمعیت های لنفوسیتی خون محیطی و بافت اندومتریم در تشخیص و عاقبت حاملگی در زنان نازا و زنان مبتلا به سقط هنوز بحث برانگیز می باشد و جایگاه تحقیق دارد. مطالعه حاضر قصد دارد با توجه به در دسترس بودن آنتی بادی های مونوکلونال و تکنولوژی پیشرفته فلوسیتومتری در تشخیص اختصاصی سلولهای ایمنی، سلولهای NK در خون محیطی زنان غیرباردار و بدون فرزند زنده با سابقه سقط مکرر و زنان غیرباردار با سابقه حاملگی طبیعی را بررسی و مقایسه نماید تا نقش این سلولها در پروسه باروری روشن تر گردد.

روش کار:

در این مطالعه مورد- شاهدی زیرنظر پزشک متخصص زنان ۳۰ زن غیر باردار در دامنه سنی ۲۰-۳۵ سال با سابقه سقط مکرر سه بار یا بیشتر در سه ماهه اول حاملگی، بعنوان گروه آزمون انتخاب شدند. این زنان در

خودبخودی ، اختلالات ایمنی محسوب می شود (۲). در ده اخیر ایمونولوژیست ها سعی کرده اند ارتباطی بین شکست تولیدمثل از جمله سقط مکرر و نازایی با زمینه ایمونولوژیکی ایجاد کنند. تعیین این ریسک فاکتورها کمک می کند که درمان ویژه ای برای این گروه انجام شود (۳،۴).

دفع نشدن جنین توسط مادر که یک پیوند آلوگرافت محسوب می شود نتیجه تعادل بین مکانیسم های دفاعی مادر و تهاجم سلول های تروفوبلاست می باشد. سلولهای سیستم ایمنی از جمله لنفوسیتها شامل سلولهای کشنده طبیعی (NK) ، سلول های T و در مقادیر کمتر سلولهای B در بافت اندومتریم رحمی حضور دارند. این سلولها بویژه سلولهای NK در دوران سیکل قاعدگی و در هنگام حاملگی دچار تغییرات قابل توجهی می شوند که احتمالا نشاندهنده نقش آن در سیکل باروری می باشد. اخیرا توجه خاصی به سلول های NK و ارتباط آن با ناهنجاریهای تولید مثل از جمله سقط مکرر خودبخودی و نازایی با علل نامشخص شده است (۵،۶). سلولهای NK را در اندومتریم رحمی سلولهای NK (Uterine) نیز می نامند. فنوتایپ این سلولها -CD16+CD57+CD56 می باشد که در زمان لانه گزینی ۹۰-۷۰ درصد لنفوسیت ها را در اندومتریم رحمی تشکیل می دهند و نقش فیزیولوژیکی مهمی در پروسه لانه گزینی ایفا می کنند (۷،۸). سلولهای NK دیسداو با سلول های تروفوبلاست پلاستا ارتباط نزدیکی دارد و می تواند تهاجم تروفوبلاست به بافت دیسداو را تنظیم کنند . آنها همچنین می توانند در کنترل عفونتهای موضعی ، و یا در پروسه رگزایی از طریق ترشح سایتوکاینها نقش موثری را ایفا کنند (۹). سلول های تروفوبلاست انسان تنها مولکولهای HLA غیر کلاسیک از نوع HLA-G را بیان می کنند . این مولکول ممکن است در محافظت سلول های تروفوبلاست از لیز با واسطه سلول های NK مادری شرکت کند (۱۰). این پروتئین به دو گیرنده اصلی مهای سلول های NK به نامهای KIR₁ و KIR₂ متصل شده و از کشتن سلول های تروفوبلاست توسط سلولهای NK جلوگیری می کند.

اگرچه فنوتایپ اکثریت سلولهای NK در خون محیطی (CD16+CD57+CD56) با اندومتریم متفاوت است اما این طور به نظر می رسد که سلول های NK خون محیطی تا حد زیادی با سلول های NK دیسداو مرتبط

نتایج:

نتایج آزمایشات نشان داد بین میانگین جمعیت سلول های CD16+ دو گروه آزمون و کنترل اختلاف معنی داری وجود دارد (P=0.01) بطوریکه جمعیت سلول های CD16+ در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد. همچنین در این مطالعه میانگین جمعیت سلولهای CD56+ بین دو گروه آزمون و کنترل اختلاف نشان داد (P=0.001). بین میانگین جمعیت سلول های NK که هر دو مارکر CD16 و CD56 را داشتند در دو گروه آزمون و کنترل اختلاف مشاهده گردید (P=0.026) بطوریکه سلولهای NK در گروه زنان مبتلا به سقط مکرر نسبت به زنان بارور طبیعی افزایش نشان داد (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه میانگین جمعیت سلولهای CD16⁺، CD56⁺ و NK (CD16⁺، CD56⁺) در دو گروه مورد مطالعه

میانگین	خطای استاندارد	انحراف معیار	ارزش P
سلولهای CD16 ⁺			
آزمون	۱۲/۱۹*	۹/۶۶	۱/۷۶
کنترل	۷/۲۷	۳/۲۶	۰/۰۱
سلولهای CD56 ⁺			
آزمون	۱۱/۱۹	۱/۹۳	۰/۳۵
کنترل	۷/۱۴	۱/۴۵	۰/۲۶
سلولهای NK			
آزمون	۱۰/۴۳	۳/۳۵	۰/۶۱
کنترل	۸/۶۳	۲/۷۲	۰/۰۲۶

* کلیه اعداد و ارقام به درصد می باشند

بحث:

مطالعات متعددی تاکنون روی سلول های NK خون محیطی در زنانی که دچار سقط مکرر خودبخودی بدون علت هستند، متمرکز شده است. نتایج آماری این بررسی نشان داد که سلولهای NK با مارکر CD16، CD56 در خون محیطی در زنان مبتلا به سقط مکرر نسبت به زنان نرمال افزایش داشته است. همچنین دوجمعیت سلولهای CD56+ و CD16+ که می توانند نمایان گر سلولهای NK در حوضه لنفوسیتی نیز باشند در گروه آزمون بالا بود. احتمالاً تغییرات این جمعیت های سلولی در دو گروه آزمون و کنترل با سقط ارتباط دارد. در این رابطه مطالعه‌ای در دانشگاه شیکاگو انجام شد که عملکرد و خصوصیات ایمونوفنوتیپی سلولهای NK در زنانی که مبتلا به سقط مکرر و یا نازایی با علل نامعلوم بودند را

سال ۱۳۸۵ جهت بررسی علل سقط مکرر و نازایی خود به متخصصین زنان در سطح شهر اهواز مراجعه کرده و دارای پرونده پزشکی بوده‌اند. زنان شرکت کننده شرایط ورود به مطالعه را داشتند که شامل: هیچکدام باردار نبودند، تاکنون فرزند زنده‌ای نداشتند، شواهدی از بیماری اتوایمیون فعال و عفونت نداشتند، مشکلات طبی و آناتومیک به عنوان علت احتمالی سقط را نداشتند و توسط متخصص زنان از لحاظ علل دیگری غیر از سقط ایمنی، مانند عفونت، ابنورمالیتی‌های کروموزومی، کمبود پروژسترون و اشکالات آناتومیک دستگاه تناسلی بررسی شده بودند و دلیلی برای سقط یافته نداشتند. این علت نامشخص سقط توسط سونوگرافی، هستیرو سالپنگوگرافی، معاینات بالینی و آزمایشات هورمونی ثابت شده بود. گروه کنترل هم شامل ۳۰ نفر از زنان غیرباردار طبیعی با سابقه تولد یک فرزند زنده و سالم و بدون سابقه قبلی سقط بودند. دو گروه مزبور از لحاظ متغیرهای زمینه‌ای نظیر سن، جنس، شرایط آزمایشی، عدم ابتلاء به بیماریهایی که سیستم ایمنی آن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد و سایر موارد دیگر موردنظر در پژوهش مشابه بودند.

نمونه‌گیری از هر دو گروه کنترل و گروه آزمون (زنان با سقط مکرر) با رضایت شخصی آنان و زیرنظر پزشک متخصص زنان انجام شد. از هر فرد ۲ سی‌سی خون محیطی با سرنگ گرفته شد که در شیشه‌های مخصوص نمونه‌های خونی حاوی سیترات سدیم (ماده ضد انعقاد) جمع‌آوری شد. با توجه به این که بر روی سلولهای سیستم ایمنی شاخص‌های آنتی ژنتیکی اختصاصی لنفوسیت‌ها وجود دارد، میتوان با استفاده از آنتی بادیهای منوکلونال بر علیه این شاخص‌ها آنها را از یکدیگر با روش فلوسیتومتری تشخیص داد. لکوسیت‌های خون محیطی بیماران بلافاصله بعد از لیز گلبول‌های قرمز با آنتی بادی منوکلونال کنژوگه به مواد فلورسنتی بر علیه مارکرهای CD16 و CD56 (تهیه شده از شرکت اسکان طب تهران) رنگ آمیزی شدند و سپس با دستگاه فلوسیتومتری در حوضه لنفوسیتی آنالیز و درصد سلولهای کشنده طبیعی مشخص گردید.

بررسی آماری داده‌ها و مقایسه متغیرهای ایمنی گروه آزمون و کنترل با استفاده از آزمون t-test و نرم افزار SPSS صورت گرفت. رای معنی دار بودن آزمون سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

بررسی کرده بود. سلولهای تک هسته ای خون محیطی در ۴۰ بیمار مورد مطالعه و ۱۳ زن سالم مولتی پار (کنترل) با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال آنتی CD16 و آنتی CD56 رنگ آمیزی و مشخص گردید سلول های NK در زنان مبتلا به سقط مکرر و نیز در زنان مبتلا به نابوری افزایش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داده است که این مطالعه با تحقیق حاضر از نظر نتیجه شباهت دارد (۱۸). در مطالعه‌ای دیگر که روی ۶۸ زن با سابقه سقط مکرر بدون داشتن علت‌های رحمی، اندوکراین، ژنتیک، اتوایمیون به روش ^{51}Cr release assay انجام گردید، مشخص گردید که جمعیت و فعالیت سلول های NK افزایش پیدا می کند (۱۹). همچنین در مطالعه ای که بر روی ۴۳ زن با سابقه سقط مکرر بطریقه فلوسایتومتری صورت گرفت افزایشی در تعداد و فعالیت سلولهای CD56+CD16+ در زنان با سابقه سقط مکرر خود بخودی نسبت به نمونه کنترل مشاهده گردید (۲۰) ولیکن در مطالعه ای دیگر که بر روی ۹ زن با سابقه سقط مکرر و به روش فلوسایتومتری انجام شد تغییری در تعداد سلولهای CD56+CD16+ نسبت به نمونه کنترل یافت نشد و فعالیت سلولهای NK در نمونه‌های بیمار کمتر از نمونه‌های کنترل بوده است (۲۱) در این راستا در تحقیقی دیگر که بر روی ۲۰ زن با سابقه سقط مکرر با روش فلوسایتومتری انجام شده بود، تغییری در تعداد و فعالیت سلولهای CD56+CD16+ نسبت به نمونه کنترل مشاهده نگردید (۲۲) ممکن است این اختلاف در نتایج بدلیل کم بودن تعداد افراد نمونه باشد.

سلولهای NK اولین خط دفاعی ایمنی سلولی می باشد که کمتر از ۱۲٪ از کل لنفوسیت های خون محیطی را تشکیل می دهند. وظیفه سلول های NK شناسایی و از بین بردن سلول های آلوده به ویروس و سلول های توموری خاص می باشد. در انجام این اعمال هم گیرنده های سطحی فعال کننده مانند: CD69 و هم گیرنده های سطحی مهاری مانند: CD94 شرکت دارند (۲۳). در بررسی گیلمان و همکارانش دو متد برای بررسی سلولهای NK تعریف شده است ۱- اندازه گیری تعداد این سلولها ۲- بررسی سیتوتوکسیسیته. در این بررسی نشان داده شد که فلوسیتومتری متدی دقیق و قابل اعتماد برای بررسی پاسخ ایمنی است. آنها دریافتند بین سیتوتوکسیسیته سلولهای NK و تعداد سلولهای CD56+16-، CD56+3+ و CD56+16+ ارتباط وجود ندارد (۲۴). CD69 یک مولکول عملکردی است و از اولین مولکول هایی است که در آغاز فعالیت سلول بیان می شود. این مولکول قادر است سایتو توکسیته، تولید سایتوکاین ها و تکثیر سلول را القا کند (۲۵). در تست بررسی سلولهای NK افزایش در سایتوتوکسیته بالای ۱۵ درصد در نسبت ۱:۵۰ می تواند باعث ضایعه به جنین شود. این سلولها معمولاً در خون وجود دارد و در ۲ درصد زنان فعال شده و در رحم جایگزین می شوند و فعالیت سیتوتوکسیک خود را اعمال می کنند (۱۰). در مطالعه ای بروز مارکر CD69 در سلولهای NK زنان مبتلا به سقط مکرر و نازایی بدون علت بالا نشان داده شد، در حالی که بروز مارکر CD94 در مبتلایان به سقط مکرر کمتر از افراد نرمال بود (۲۶). در تائید این مطلب محققین دیگر گزارش کرده اند سلولهای NK فعال شده در تعداد افزایش یافته ای در خون محیطی زنان مبتلا به سقط مکرر یافت می شود (۱۹، ۲۷). لذا بنظر می رسد افزایش سلول های NK در زنان با سابقه سقط با فعال شدن آنها نیز همراه می باشد. در حال حاضر نویسندگان این مقاله مشغول بررسی سایتوتوکسیسیته سلولهای NK و رسپتورهای فعالیت و مهار در زنان با سابقه سقط می باشند.

سلول های NK فعال شده اینترفرون گاما ترشح می کنند که این سایتوکاین از لنفوسیت های Th1 ترشح می شود و با سقط مکرر ارتباط دارد (۲۸، ۲۹). مطالعات زیادی در سقط مکرر افزایش سایتوکاین های Th1 شامل IL2، TNF α و IFN γ و کاهش سایتوکاینهای Th2 شامل IL-2، IL-4، IL-5، IL-6 و IL-10 را نشان می دهد (۳۰). سبب تکثیر و افزایش سایتوتوکسیسیته سلولهای NK می شود. تحریک با IL-2 همچنین سبب القای بیان سایتوکاین های نظیر GM-CSF، TNF α و IFN γ در سلولهای NK می شود. سایتوکاین های TNF- α و IFN γ برای جفت سیتوتوکسیک می باشند و مانع تکامل و رشد جنین می شوند. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد در محیط *in vitro* سلولهای تروفوبلاست سبب تحریک سلولهای NK و سلولهای تک هسته ای خون محیطی در زنان مبتلا به سقط مکرر، تکثیر آنها و ترشح فاکتورهای توکسیک برای جنین مثل TNF- α و IFN γ می شود، درحالیکه سلولهای تروفوبلاست در زنان با حاملگی طبیعی فاقد چنین اثراتی بر روی جنین هستند (۳۲، ۳۱). اخیراً

سیاسگزاری:

بدینوسیله از سرکار خانم راشین بیک پوریان تکنسین آزمایشگاه مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی بیمارستان شفای اهواز جهت همکاری در انجام آزمایشات فلوسیتومتری تشکر و قدردانی می شود. این مقاله منتج از پایان نامه دوره دکترای عمومی سرکار خانم ها دکتر آیه کریمی پور و دکتر فاطمه زنگنه می باشد.

منابع:

1. Arefi S, Jeddi Tehrani M, Ghaffari Novin M, Sadeghpour Tabaie A. [New edition of recurrent abortion syndrome]. Tehran: Teimourzadeh, 2004: 31-56. (Persian)
2. Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 433-440.
3. Clark DA. Anti-TNFalpha therapy in immune-mediated subfertility: state of the art. *Reprod Immunol* 2010;85(1):15-24.
4. Thum MY, Bhaskaran S, Abdalla HI, Ford B, Sumar N, Bansal A. Prednisolone suppresses NK cell cytotoxicity in vitro in women with a history of infertility and elevated NK cell cytotoxicity. *Am J Reprod Immunol* 2008 ;59(3):259-265.
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 ;64(1):58-67.
6. Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Clinical implication of natural killer cells and reproduction. *Am J Reprod Immunol* 2008 ;59(5):388-400.
7. Bulmer JN and Sunderland CA. Immunohistological characterization of lymphoid cell populations in the early human placental bed. *Immunology* 1984; 52:349-357.
8. Moffett-King AM. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:656-663.
9. Trundley A, Moffett A. Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens* 2005; 63:1-12.
10. Arefi S, Jeddi Tehrani M, Ghaffari N, Sadeghpour A. [New edition of Recurrent Abortion syndrum]. Tehran: Teimourzadeh, 2003. (Persian)
11. Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A. upregulated expression of CD56+, CD56+/CD16+ and CD69+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent abortions. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34:93-99.
12. Park DW, Lee HJ, Park CW, Hong SR, Kwak-Kim J, Yang KM. Peripheral blood NK cells reflect changes in decidual NK cells in women with recurrent miscarriages. *Am J Reprod*

گروهی از محققین گزارش کرده اند علاوه بر بالا رفتن سایتوتوکسیته سلولهای NK در شکست IVF، فاکتورهای دیگر نظیر بیان مارکر CD8 و CD158 بر سطح سلولهای NK، فعال شدن لنفوسیت های T و کاهش سایتوکاینهای Th2 دخالت می کنند (۵).

یافته‌های بدست آمده به ما کمک می‌کند تا بتوانیم درمان موفقیت آمیزتری را برای بیماران طرح ریزی کنیم (۱۰). لنفوسیت ایمنوترایی (LIT) در سالهای اخیر بعنوان یک درمان مؤثر برای سقط خودبخودی مکرر غیرقابل توجیه فرض شده است. در مطالعه ای تاثیر لنفوسیت ایمنوترایی بر سلولهای CD56+CD16+ خون محیطی در زنان مبتلا به سقط مکرر خود بخودی مورد مطالعه قرار گرفته است. بیماران با تاریخچه ۳-۵ مورد سقط مکرر اولیه با اتیولوژی نامعلوم برای این مطالعه انتخاب شدند. ایمنوترایی با لنفوسیت‌های پدر در دوره ۴ هفته‌ای صورت گرفت. بررسی فلوسیتومتری خون مادر قبل و بعد از درمان نشان داد که سلولهای NK بعد از درمان از حدود $23/9 \pm 8/5$ به $16/2 \pm 7/0$ کاهش یافته است (۳۳). در مطالعه‌ای که در این رابطه در دانشگاه رم ایتالیا در سال ۲۰۰۶ انجام شد، سطح بالای سلولهای NK در خون محیطی در زنان مبتلا به سقط مکرر با درمان توسط ایمونوگلوبولین درون رگی (IVIg) با دوز بالا کاهش می‌یابد (۳۴).

نتیجه نهایی:

مطالعه حاضر اطلاعات مختصر ولی قابل توجهی در رابطه با جمعیت سلول های NK موجود در خون محیطی در زنان با سابقه سقط مکرر خودبخودی و زنان سالم ارائه داد و مشخص گردید که سلول های NK نقش اساسی در پروسه سقط می‌توانند داشته باشند. افزایش سلولهای NK خون محیطی و بدنبال آن احتمالاً تغییراتی در عملکرد سایتوتوکسیستی این سلولها بویژه در ارتباط با سلولهای تر فوبلاست جفت در دوران حاملگی در اتیولوژی سقط مکرر می‌تواند دخالت داشته باشد. بررسی و مطالعات بیشتری لازم است تا مکانیسم‌های ایمنولوژیکی دخالت کننده از جمله عملکرد این سلولها، بررسی سایتوکاین‌های مترشحه از آنها و گیرنده های سطح سلولی در سقط و نیز دیگر اختلالات سیستم باروری از جمله نازائی، اندومتریوزیس، پره اکلمپسی روشن تر شود.

- Immunol 2010;63(2):173-180
13. 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; 156, 4027-4034.
 14. Souza SS, Ferriani RA, Santos CM, Voltarelli JC. Immunological evaluation of patients with recurrent abortion. *J Reprod Immunol* 2002; 56, 111-121.
 15. Beer AE, Kwak JYH, Ruiz JE. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 376-382.
 16. Rai R, Sacks G, Trew G. New debate: natural killer cells and reproductive failure theory, practice and prejudice. *Hum Reprod* 2005; 20: 1123-1126.
 17. Thum MY, Bhasharan S, Bansal AS, Shehata H, Ford B, Sumar N, Abdalla HI. 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; 20:1272-1276.
 18. Kwak Kim JY, Gilman Sachs A, Chung Bang H. Status of peripheral blood NK cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum Reprod* 2001;16(5):855-861.
 19. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, et al. Preconceptional natural killer cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995; 345: 1340-1342.
 20. Emmer PM, Nelen W, Steegers E, Hendriks J, Veerhoek M, Joosten I. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56posCD16pos cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000;15,1163-1169.
 21. Dosiou Ch, Giudice L. NK cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss. *Endocrine Rev* 2005; 26(1):44-62.
 22. Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kishi R, et al. No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004;19(4):1018-1024.
 23. Abul K, Abbas, Jordan S, Poher, Andrew H. Lichtman, cellular and molecular immunology. 6th ed. Philadelphia: Sanders Elsevier, 2007.
 24. Gilman-sachs A, Duchateau BK, Aslakson CJ, Wohlgemuth GP, Kwak JY, Beer AE, Beaman KD. Natural killer (NK) cell subsets and cytotoxicity in women with histories of recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 1999; 99-105.
 25. Borrego F, Robertson MJ, Ritz J, Pena J, Solana R. CD69 is a stimulatory receptor for natural killer cell and its cytotoxic effect is blocked by CD94 inhibitory receptor. *Immunology* 1999; 97:159-165.
 26. Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Chung-Bang H, Ng SC, Beaman KD, Mantouvalos HP, Beer A. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum Reprod* 2001;16:855-861.
 27. Coulam CB, Goodman C, Roussev RG. Systemic CD56+ cells can predict pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol* 1995; 33(1):40-46.
 28. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18(10):478-482.
 29. Raghupathy R. Pregnancy. Success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001; 13(4):219-227.
 30. Calleja-Agius J, Brincat MP. Recurrent miscarriages: What is the role of cytokines? *Gynecol Endocrinol* 2008; 24(12):663-8.
 31. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Farhat R, Hassan N, Bandar A. Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2000;15(9):2011-2017.
 32. Yamada H, Polgar K, Hill JA. Cell-mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170, 1339-1344.
 33. Malinowski A, Zeman K, kaminski T, Wladzinski J, Nowak M. The influence of paternal lymphocytes immunization on percentage of peripheral blood NK cells in women with primary recurrent spontaneous abortion. *Ginekol Pol* 2001;72(12):1063-1068.
 34. Perricone C, Giacomelli R, Fontana L, De nardo D. High levels of peripheral blood NK cells in women suffering from recurrent spontaneous abortion are reverted from high-dose intravenous immunoglobulins. *Am J Reprod Immunol* 2006 ; 55(3):232-9.