مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد
سال دوازدهم ، شماره دوم ، تابستان ۱۳۸۳، ص ۵۳

نقش سلولهای کشنده طبیعی خون محیطی در سقط‌های مکرر خودبخود

دکتر حسین هادی ندوشن[۱] ، دکتر ماهرو میراحمدیان [۲]، دکتر عباس افلاطونیان[۳] ، دکتر فیروزه اکبری‌اسبق[۴]

چکیده

مقدمه: سقط‌های مکرر خود بخود به سقط مکرر سه یا بیشتر جنین قبل از هفته بیستم حاملگی اطلاق می‌شود. شیوع این عارضه در خانم‌های بارور حامله ۱ - ۰/۸٪ است. علیرغم تعیین چندین فاکتور در ایجاد این عارضه ، تقریباًدر ۶۰٪ موارد علت سقط نامشخص است. نقش سیستم ایمنی در ایجاد سقط‌های مکرر خودبخود نامشخص مورد توجه می‌باشد.

روش بررسی : این مطالعه از نوع مورد- شاهد و با استفاده از روش فلوسیتومتری ، میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK (Natural Killer Cells) خون محیطی در سه گروه مورد مقایسه قرار گرفت. در گروه I ، ۲۱ خانم با سابقه سقط مکرر خود بخود در روز سقط سوم یا بیشتر، در گروه II ، ۳۲ خانم با سابقه حداقل سه مورد سقط قبلی که حداقل سه ماه از زمان آخرین مورد سقط آنها می‌گذشت به عنوان مورد و در گروه III نیز ۳۲ خانم حامله که سن جنین آنها مشابه سن جنین خانم‌های گروه I در زمان سقط بوده و حداقل یک زایمان داشته و فاقد هر گونه سابقه سقط بودند به عنوان شاهد قرار داشتند.

نتایج: تفاوتی از لحاظ سن در گروههای مورد بررسی وجود نداشت. میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در تمام نسبتهای سلول‌های عمل‌کننده به هدف در گروه I ($p\leq0.045$) و II ($p\leq0.002$) نسبت به گروه III به طور معنی‌داری بالاتر بود. میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در گروه I و II یکسان بود. بین سن، تعداد سقط و میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK ارتباط معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان می‌دهد که میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK افراد با سابقه سقط مکرر نسبت به کنترل بالاتر است. افزایش میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK را می‌توان بعنوان یک ریسک فاکتور برای سقط مکرر در نظر گرفت و برای ایجاد حاملگی نرمال، میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK را باید کاهش داد. در طی سه ماهه اول حاملگی در افراد با سابقه سقط مکرر میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK تغییری نمی‌کند. بررسی روتین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK درافراد با سابقه سقط مکرر پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سلولهای کشنده طبیعی ، سقط مکرر خودبخود ، سیتوتوکسیسیته

مقدمه

سقط‌های مکرر خود بخود که یکی از مهمترین معضلات حاملگی محسوب می‌شود به وقوع سقط مکررسه یا بیشتر جنین قبل از هفته بیستم حاملگی اطلاق می‌شود. شیوع این عار ضه ۰/۸ تا ۱ درصد در خانمهای حامله است[(۱)]. در ایجاد سقط‌های مکرر، آنومالیهای کروموزومی ۵٪ ، اختلالات آندوکرینی ۱۷٪ ، عوامل عفونی ۵٪ ، آنتی فسفولیپید آنتی‌بادیها ۵-۳٪ دخیل بوده وبقیه را به عوامل نامشخص نسبت می‌دهند. در گروه عوامل نامشخص نقش سیستم ایمنی مورد توجه بوده و سلولهای کشنده طبیعی NK (Natural Killer Cells)از اهمیت خاصی برخوردارند[(۲)]. سلولهای NK جزء سیستم ایمنی ذاتی بوده که در دفاع علیه

۱- عضو هیأت علمی گروه ایمونولوژی
۲- استاد گروه ایمونولوژی
۳- دانشیار گروه زنان و زایمان
۴- استاد گروه زنان و زایمان
۱و۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید صدوقی یزد
۲و۴- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی تهران

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

پاتوژنهای عفونی وسلولهای سرطان نقش مهمی دارند. این سلول‌ها تقریباً ۱۰٪ کل لنفوسیتهای خون محیطی راشامل شده و حامی مارکرهای CD56 وCD16 بوده و بر خلاف سلولهای Tمارکر CD3 را بروز نمی‌دهند. گیرنده‌های NK به دو دسته گیرنده‌های مهاری و گیرنده‌های فعال‌کنندگی تقسیم می‌شوند. یکی ازگیرنده‌های مهاری مولکولKIR2DL4 است که قادر به شناسایی مولکول(Major Histocompatibility Complex) MHC کلاس یک غیرکلاسیک به نام HLA-G (Human Leukocyte Antigen-G) می‌باشد. این مولکول با پلی‌مورفیسم ژنی کم منحصراً برسطح تروفوبلاستهای خارج ویلوسی جنینی بروز می کند که دسیدئا را در طی مراحل اولیه حاملگی مورد هجوم قرار می‌دهد[۳].

ازآنجا که واکنش سلولهای NK با مولکول HLA-G برسطح سلولهای هدف منجر به مهار فعالیت این سلولها می‌شود چنین استنباط می‌شود که نحوه تماس سلولهای NK با تروفوبلاست در ایجاد لانه گزینی موفق و تشکیل جفت اهمیت فراوانی داشته و هر گونه اختلال در این ارتباط به خصوص در طی سه ماهه اولیه حاملگی می‌تواند منجر به سقط شود[۴]. برخی از مطالعات نشان می‌دهد که در طی حاملگی تعداد سلولهای NK خون محیطی کاهش یافته و در واقع افزایش تعداد این سلولها می‌تواند به عنوان یکی از علایم بروز سقط مکرر باشد. مطالعاتی در جهت تعیین تعداد این سلولها در سقط‌های مکرر صورت گرفته است. تعیین میزان سیتوتوکسیسیته می‌تواند در درمان این افراد و نیز پیش‌آگهی نتیجه حاملگی کاربری داشته باشد[۵].

برای تعیین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK عمدتاً از مجاورت این سلولها با سلولهای سرطانی K562 استفاده می‌شود. این سلولها که از رده سلول لوسمی اریتروميلوبلاستیک می‌باشند فاقد مولکولهای MHC بوده وبه لیز توسط سلولهای NK حساس هستند. میزان سیتوتوکسیسیته عمدتاً با روش فلوسیتومتری وروش سنجش آزادسازی کرومیوم اندازه‌گیری می‌شود[۶]. در این مطالعه میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK خون محیطی در خانم‌ها با سابقه سقط‌های مکرر خودبخود درزمان سقط وافراد با سابقه سقط مکرر قبلی و نیز افراد حامله بدون هرگونه سابقه سقط باروش فلوسیتومتری بررسی و با یکدیگر مقایسه شده است.

روش بررسی

الف) نوع مطالعه وروش نمونه گیری : مطالعه بصورت مورد-شاهد در سه گروه مختلف انجام گرفت. گروه I خانم‌ها با سابقه سقط‌های مکرر خودبخود در روز سقط سوم یا بیشتر (۲۱ نفر) ، گروه II خانم‌ها با سقط‌های مکرر که سابقه حداقل سه مورد سقط قبلی داشته و حداقل سه ماه از زمان آخرین سقط آنها می‌گذشت (۳۲ نفر) بعنوان مورد و گروه III نیز خانم‌های حامله که سن جنین آنها مشابه سن جنین خانم‌های گروه I در آخرین مورد سقط بود و حداقل یک زایمان طبیعی داشته و فاقد هرگونه سابقه سقط بودند (۳۲ نفر)، به عنوان شاهد مورد بررسی قرار گرفتند.در گروههای مورد افرادی که علت سقط آنها آناتومیکی، هورمونی، اختلال کروموزومی بود و یا از لحاظ سندرم (Toxoplasma Rubella Cytomegalovirus Herpes Simplex) TORCH مثبت بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. همچنین آزمونهای ELISA(Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay Test) برروی تمام نمونه‌های سرم افراد مورد بررسی برای تعیین آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی APA (Anti-Phospholipide Antibody) از کلاس IgM و IgG، آنتی کاردیولیپین آنتی‌بادی(Anti-Cardiolipine ACL (Antibody از کلاسهای IgM ، IgA وIgG (بر اساس دستورالعمل کیت DiaSorin)، آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی ANA (Anti- Neuclear Antibody) از کلاسهای IgM وIgG (طبق دستورالعمل کیت Diagnostic Automation)انجام گرفت و افرادی که از لحاظ یکی از کلاسهای این سه نوع اتوآنتی‌بادی مثبت بودند نیز از مطالعه حذف شدند. نمونه‌های سقط اکثراً از بیمارستان مادر و مرکز ناباروری و نمونه‌های حامله از مرکز بهداشت اکبری وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد تهیه شدند. از افراد مورد مطالعه پس از اخذ رضایت آنها ۱۰ میلی‌لیتر خون هپارینه تهیه و پرسشنامه‌ای شامل متغیرهای سن، مدت ازدواج، تعداد سقط ، سن جنین درآخرین سقط و از افراد حامله نیز سن جنین وتعداد حاملگی فراهم شد.

ب) روش آماده سازی نمونه‌های مورد آزمایش : با استفاده از سانتریفوژ گرادیان برروی فایکول سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی جداگردید و پس از سه بار شستشو با محیط کشت RPMI-1640 ، غلظت آنها به ۵×۱۰^{۶}/ml رسانده و به

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

عنوان سلولهای عمل کننده (Effector) برای بررسی میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK به روش فلوسایتومتری استفاده شد.

ج)آماده سازی لاین سلولی K562 به عنوان سلول هدف(Target): رده سلولی K562 که از انستیتوپاستور ایران تهیه شده بود پس از دفریز در محیط کشت RPMI-1640 حاوی ۱۰٪ از FBS (Fetal Bovine Serum) ، ۱۰۰ unit/ml پنی‌سیلین ، ۱۰۰ µg/ml استرپتومایسین در ۳۷ درجه سانتی گراد واتمسفر ۵٪ از CO2 کشت داده و روزانه پاساژ داده می‌شدند. در مرحله اول آزمون نیاز به رنگ‌آمیزی این سلولها با PKH-2 می‌باشد.

PKH-2 (PKH-2 Cell linker , Sigma , St Louis , MO). رنگ لیپوفیلیک سبز می‌باشد که به غشای سلول زنده نفوذ کرده اما برروی فعالیت بیولوژیکی آنها تأثیری ندارد. به طور خلاصه جهت رنگ‌آمیزی لاین سلولی K562 را به غلظت 5×10^6 /ml رسانده و دوبار در محیط RPMI-1640 فاقد FBS شستشو داده می‌شدند و در ۰/۵ ml از رقیق کننده PKH-2 قرار می گرفتند. در لوله دیگر۴ میکرومول از رنگ PKH-2 در ۰/۵ ml از رقیق کننده مخلوط و سلولها به این لوله اضافه شده و بصورت سوسپانسیون در می‌آمدند. انکوباسیون رنگ وسلولها در محیط به مدت سه دقیقه انجام شده وآنگاه با اضافه کردن یک میلی‌لیتر از FBS رنگ آمیزی متوقف می گردید. این سلولها سه بار در محیط RPMI-1640 حاوی FBS شستشو داده شده و به غلظت 1×10^5/ml رسانده و به عنوان سلول هدف (Target) استفاده می‌شدند.

د) چگونگی آزمون فلوسیتومتری برای سنجش فعالیت سلولهای NK : برای تعیین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK سه نسبت ۱ :۵۰ و ۱ :۲۵ و۱ :۱۲/ ۵ از سلولهای عمل کننده به هدف تهیه می‌شد. برای این منظور ۱۰۰ µl از سلولهای عمل کننده در غلظت‌های 5×10^6 /ml، $2/5\times10^6$ /ml و $1/25\times10^6$ /ml تهیه شده و در لوله آزمایش پلی‌استیرن ۷۵ mm × ۱۲ با ۱۰۰µl از سلولهای هدف رنگ آمیزی شده مجاور می‌شد. ۱۰۰ µl از سلولهای عمل کننده و هدف به تنهایی نیز به عنوان کنترل در لوله‌های جداگانه دیگری قرار داده می‌شدند. در این زمان رنگ پروپیدیوم یدید PI (Propidium Iodide) به مقدار ۲۵µ l در غلظت ۱۰۰ µg/ml به تمام لوله‌ها شامل لوله‌های کنترل اضافه شده و بمدت دو ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد با اتمسفر ۵٪ از CO2 انکوبه می‌شدند. بعد از انکوباسیون لوله‌ها با ۰/۵ ml از محیط RPMI-1640 شستشو داده شده وبا ۳۰۰ µl از فرمالدئید ۲٪ فیکس می‌شدند وآنالیز نتایج با دستگاهFacs Calibur Becton Dickinson انجام می‌شد. پارامترهای Forward Scatter و Side Scatter برای ایجاد ناحیه Gate استفاده شد. dot plot دوپارامتری برای فلورسانس رنگ PI (log Fl3) و رنگ PKH2 (logFl1) برای تعیین درصد سلولهای هدف مرده استفاده شد. برای تعیین سیتوتوکسیسیته سلولهای NK لازم است که سلولهای هدف مرده در نمونه کنترل که دچار لیز خودبخود شده‌اند از تمام نمونه‌ها کسر شود. شکل (۱) به عنوان مثال، میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK را در نسبت های ۱:۵۰، ۱:۲۵ و ۱:۱۲/۵ به ترتیب ۳۴/۲۲، ۲۸/۴۱ و۲۳/۳۹ نشان می‌دهد که این اعداد می‌بایست از تعداد سلولها با لیز خودبخود(حدود ۵-۱٪) کسر شود [۵].

Ouad	Event	% Gated	%Total
UL	0	0.00	0.00
UR	1017	34.22	19.43
LL	54	1.82	1.03
LR	1901	63.96	36.31

Ouad	Event	% Gated	%Total
UL	2	0.07	0.04
UR	835	28.41	16.18
LL	104	3.54	2.02
LR	1998	67.98	38.72

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

Ouad	Event	% Gated	%Total
UL	۰	۰.۰۰	۰.۰۰
UR	679	23.39	13.35
LL	138	4.75	2.71
LR	2086	71.86	41.02

شکل ۱: میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در نسبت های ۵۰:۱، ۲۵:۱، ۱۲/۵:۱ که به ترتیب ۳۴/۲۲، ۲۸/۴۱، ۲۳/۳۹ درصد می‌باشد

ح) آنالیز آماری : نتایج با نرم افزار آماری SPSS.ver12 مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در سه گروه مورد مطالعه ، از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده و پس از تعیین وجود اختلاف معنی دار در گروهها از Tukey Post Hoc برای تعیین اختلاف معنی‌دار بین گروهها استفاده شد. برای تعیین ارتباط نیز آزمون آماری همبستگی Pearson بکار گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۲۱ نفر در گروه I ، ۳۲ نفر در گروه II و ۳۲ نفر در گروه III و در مجموع ۸۵ نفر از لحاظ میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK مورد ارزیابی قرار گرفتند. در گروه III ، حداقل سن افراد مورد مطالعه ۱۷ و حداکثر ۳۷ سال با میانگین وانحراف معیار ۵/۴۹ ± ۲۷/۱۶ بود. حداقل زمان ازدواج ۲ و حداکثر ۲۱ سال و نیز حداقل تعداد زایمان ۱ وحداکثر ۴ بود. مشخصات دموگرافیک گروه I و II در جدول (۱) آورده شده است. از لحاظ سن افراد مورد مطالعه وسن جنین سقط شده یاحاملـه درگروهها، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. تفاوت معنی‌داری بین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در نسبت ۱۲/۵:۱سلولهای عمل کننده به هدف بین گروه I و III (p=0.045) و گروه II وIII وجود داشت (p=0.001). میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در نسبت ۲۵:۱ سلولهای عمل‌کننده به هدف بین گروه I و III (p=0.03) و گروه II وIII (p=0.001) معنی‌دار بود. همچنین تفاوت معنی‌داری بین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در نسبت ۵۰:۱ سلولهای عمل کننده به هدف بین گروه I و III (p=0.02) و گروه II وIII (p=0.002) وجود داشت میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در تمام نسبت‌های سلولهای عمل‌کننده به هدف بین گروههای II وIII معنی دار نبود (نمودار۱). ارتباط معنی‌داری بین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK با سن، مدت ازدواج، تعداد دفعات سقط و دفعات حاملگی وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری

جایگزینی جنین در دسیدئا حاوی پروسه پیچیده‌ای شامل تغییرات اپی‌تلیوم جدار رحم ، تغییر سیکل هورمونی و پاسخ‌های

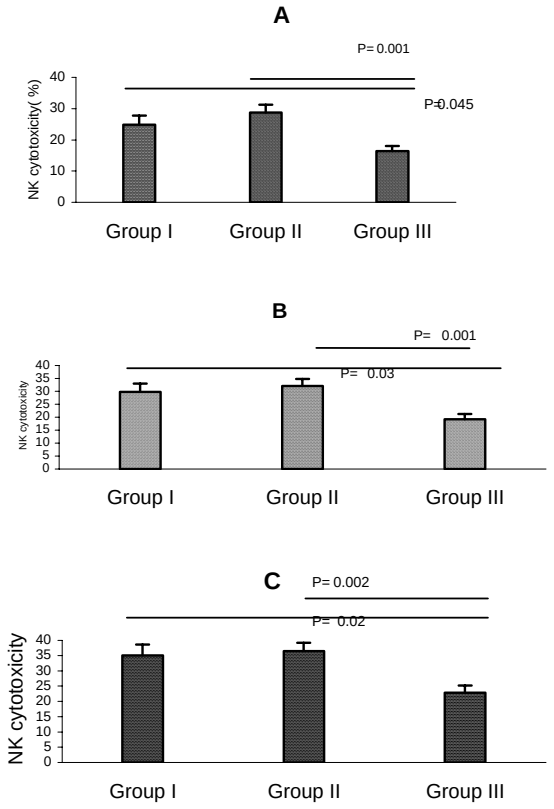
جدول ۱: مشخصات افراد مبتلا به سقط‌های مکرر خودبخود در زمان سقط وسقط قبلی

متغیر	گروه I (روز سقط)				گروه II (سقط قبلی)			
	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
سن	۲۱	۳۵	۲۷/۹۵	۳/۳۹	۱۹	۴۲	۲۸/۱۵	۴/۱۸
مدت ازدواج	۴	۱۸	۷/۹۵	۳/۳۲	۴	۱۷	۸/۶۸	۳/۲۷
تعداد سقط	۳	۶	۳/۷۱	۰/۹۵	۳	۱۰	۳/۹۳	۱/۴۳
سن جنین در آخرین سقط برحسب هفته	۴	۲۰	۹/۲	۲/۷۶	۴	۲۰	۹/۱۲	۲/۳۶

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

ایمنی موضعی و سیستمیک مادر است. اختلال در این پروسه‌ها می‌تواند منجر به ختم حاملگی گردد. در خانم‌هایی که عمل دفع جنین پس از ترانسفر آن در عمل خارج لقاحی رخ داده یا افرادی که سقط مکرر خود بخود دارند افزایش تعداد سلولهای NK گزارش شده است [۷]. سلولهای NK که منشأ از مغز استخوان دارند پس از تمایز وارد جریان خون می‌شوند. بنظر می‌رسد که اتصال بین اینتگرین $\beta 2\alpha L$ بر روی سلول‌های NK خون محیطی و مولکولهای چسبان بین سلولی Intera Cellular Adhesine Molecule-1 بر روی آندوتلیوم رگ‌های دسیدئا موجب مهاجرت سلولهای NK از خون محیطی به استرومای آندومتر یا دسیدئا می‌گردد. سلولهای NK دسیدئا از نظر فعالیت با سلولهای NK خون محیطی در ارتباط می‌باشند. بنابراین تغییر میزان سیتوتوکسیسیته آنها می‌تواند منعکس کننده و بیانگر میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK موجود در آندومتر یا دسیدئا باشد. سلولهای NK عمل سیتوتوکسیسیته خود را بر علیه سلولهای هدف با آزادکردن ترکیبات موجود در گرانولهای خود مانند سیتولیرین و گرانزیم‌ها، القای آپوپتوزیس و یا ترشح طیف وسیعی از سایتوکین‌ها انجام می‌دهند [۶]. سقط‌های مکرر خودبخود که به حداقل سه سقط مداوم اطلاق می‌شود به دو گروه اولیه (هرگز فرزندی به دنیا نیاورده) و ثانویه (یک حاملگی و زایمان موفق و بدنبال آن سقط مداوم واقع شده) تقسیم می‌گردند [۸].

این مطالعه بر روی افراد با سقط‌های مکرر اولیه به عنوان گروه مورد و افراد حامله به عنوان شاهد انجام گرفت و حتی‌المقدور سعی گردید تا عواملی که ممکن است در سقط دخیل باشند درنظر گرفته شوند. مطالعه ما که برای اولین بار در ایران با روش فلوسیتومتری انجام گرفت افزایش میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK را درافراد با سابقه سقط‌های مکرر (در روز سقط یا سقط قبلی) را نسبت به گروه حامله نشان می‌دهد. مطالعات اندکی در مورد ارزیابی میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در افراد حامله وجود دارد. یک مطالعه نشان می‌دهد که این میزان از هفته۱۶ حاملگی تا زمان زایمان کاهش یافته وسپس به میزان نرمال برمی‌گردد [۹]. در حالی که دیگران



A: در نسبت ۱: ۱۲/۵ سلولهای عمل کننده به هدف
B: در نسبت ۱:۲۵ سلولهای عمل کننده به هدف
C: در نسبت ۱:۵۰ سلولهای عمل کننده به هدف

نمودار ۱ : میانگین وانحراف استاندارد میانگین میزان سایتوتوکسیسیته سلولهای NK در گروههای مورد مطالعه

کاهش تعداد سلولهای NK وهمچنین کاهش میزان سیتوتوکسیسیته آنها را درطی حاملگی گزارش نموده‌اند [۱۰]. Morikawa و همکارانش با مطالعه بر روی زنان غیرحامله که سابقه سقط مکرر داشته دریافتند که میانگین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در این گروه ۴۲/۸٪ است که به طور معنی‌داری بیشتر از میانگین سیتوتوکسیسیته ۳۲/۱٪ سلولهای NK در گروه کنترل است که حاملگی منجر به تولد نوزاد داشته‌اند [۱۱].

Emmer و همکارانش افزایش میزان سیتوتوکسیسیته سلولهایNK در خانم‌هایی که سقط مکرر خودبخود داشته در مراحل اولیه

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

حاملگی ، نسبت به گروه کنترل گزارش کردند [۱۲].

Gilman-sachs و همکارانش هم میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK را به روش فلوسیتومتری در افراد با سقط‌های مکرر بیشتر از کنترل نشان دادند. آنها همچنین ارتباط ضعیفی بین زیرگروههای سلولهای NK خون محیطی و فعالیت این سلولها ارایه نمودند[۵]. مطالعات Yamada و همکارانش نیز که بر روی میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK خون محیطی در افراد با سابقه سقط مکرر قبل از حاملگی انجام گرفته است بیانگر افزایش میزان سیتوتوکسیسیته این سلولها می باشد.در مواردی که میزان این سیتوتوکسیسته بیشتر از ۴۶٪ بود احتمال سقط درآنها نیز۳/۶برابر درحاملگی بعدی افزایش می‌یافت[۱۳]. عدم ارتباط معنی دار بین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK وسقط‌های مکرر خودبخود نیز گزارش شده است[۱۴].

Shakhar و همکارانش نشان دادند که میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در افراد با سابقه سقط‌های مکرر اولیه بالاتر از افراد کنترل حامله است در حالی که این تفاوت در افراد با سابقه سقط‌های مکرر ثانویه و کنترل وجود ندارد[۸].

در مطالعه ما ارتباط معنی‌داری بین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK و تعداد دفعات سقط وجود نداشت که با نتایج Morikawa همخوانی دارد [۱۱].

همچنین عدم ارتباط معنی دار بین سن و مدت ازدواج، با میزان سیتوتوکسیسته سلولهای NK در این مطالعه با نتایج Matsubayashi مشابه است که بر روی خانم‌های نابارور انجام گرفته است [۱۵]. عدم ارتباط معنی‌دار در میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK خون محیطی افرادی که در روز سقط از آنها نمونه تهیه شده و افرادی که قبلاً سقط داشته اند می‌توانند بیانگر این مطلب باشد که هرچند سلولهای NK می‌توانند بعنوان ریسک فاکتور در بروز سقط‌های مکرر دخیل باشند اما عوامل دیگری نیز در این پدیده نقش داشته و افزایش ناگهانی میزان سیتوتوکسیسیته NK درروز سقط مشاهده نمی‌شود.

در مطالعه دیگر (منتشر نشده) ما ارتباط معنی‌داری بین غلظت اینترلوکین دو(IL-2) و اینترفرون گاما (IFNγ) که سایتوکین‌های T کمکی یک (Th1) می‌باشند و میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK نشان دادیم که در اینجا نقش سلولهای Th1 نیز در افزایش میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK را مطرح می نماید. نشان داده شده است که مجاورت سلولهای NK با IL-2 و IFNγ نه تنها باعث افزایش میزان سیتوتوکسیسیته NK نسبت به سلولهای K562 حساس می‌شود بلکه کشتن لاین سلولهای مقاوم مانند Daudi موجب می گردد[۱۶].

نتیجه‌گیری

نتایج ما نشان می‌دهد که افزایش میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK را می‌توان به عنوان یک عامل خطر در سقط‌های مکرر خود بخود در نظر گرفت و برای ایجاد حاملگی طبیعی نیاز به کاهش فعالیت این سلولها می باشد. افزایش میزان سیتوتوکسیسیته این سلولها در طی سه ماهه اول حاملگی در افراد با سابقه سقط مکرر رخ نمی‌دهد.

پیشنهادها : ۱- بررسی روتین میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK در افراد با سابقه سقط‌های مکرر خود بخود

۲- ارزیابی میزان موفقیت حاملگی در افراد با سابقه سقط‌های مکرر خود بخود با کاهش میزان سیتوتوکسیسیته سلولهای NK.

قدردانی:

از پرسنل مرکز ناباروری یزد به ویژه آقایان حسین فضلی و مهرداد سلیمانی که در انجام این پروژه ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1- Jablonowska B . et al . ***Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin.*** Human Reproduction. 1999, 14 (3): 838-41.

2- Raj R , et al . ***Maternal Th1 and Th2-Type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortion.***Cellular Immunology.1999,196:122-30

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

3- Sherif S F , et al . ***Natural killer cell receptors.*** Blood. 2002, 100 (6) : 1935-47.

4- Peter ME , et al . ***Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies.*** Human Reproduction. 2002, 17 (4) : 1072-80.

5- Gilman SA , et al . ***Natural killer cell subsets and NK cell cytotoxicity in women with histories of recurrent spontaneous a bortion.*** Am J Repord Immunol. 1999, 41 : 99-105.

6- Ntrivalas EI , et al. ***Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion and infertility of unknown aetiology.*** Human Reproduction. 2001, 16 (5) : 855-61.

7- Sarah AR . ***Control of the immunological environment of the uterus. Reviews of Reporduction.*** 2000, 5 : 164-74.

8- Shakhar K , Ben-Eliyahu S, Loewenthal R, Rosenne E, Carp H . ***Differences in number and activity of peripheral natural killer cells in primary versus secondary recurrent miscarriage.*** Fertil Steril. 2003 Aug; 80(2) : 368-75.

9- Toder V , Nebel L , Elrad H , Blank M , Durdana A , Gleicher N . ***Studies of natural killer cells in pregnancy.*** J Clin Lab Immunol. 1984 Jul; 14(3) : 129-33.

10- Michou VI , Kanavaros P , Athanassiou V , Chronis GB , Stabamas S , Tsilivakos V . ***Fraction of the peripheral blood concentration of $CD56^{+}/CD16^{-}/CD3^{-}$ cells in total natural killer cells as an indication of fertility and infertility.*** Fertil Steril. 2003 Sep ; 80(2) :691-97.

11- Morikawa , et al . ***NK cell activity and subsets in women with a history of spontaneous abortion.*** Gynecol obstet Invest. 2001, 52 (3) : 163-67.

12- Emmr PM , et al . ***Peripheral nataral killer cytotoxicity and CD56 cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion.*** Human Reporduction. 2000 , 15: 1163-69.

13- Yamada H , et al . ***Pre-conceptional Natural killer cell activity.*** Am J Reprod Immunol. 2003; 50 : 351-54.

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

15- Matsubayashi H , et al . ***Increased natural killer cell activity is associated with inferlik women.*** Am J Reprod Immunol. 2001, 46 (5) : 318-22.

16- Solana R , Alonso MC , Pena J . ***Natural killer cells in healty aging Experimental Eerontology.*** 1999, 34 (3): 435-43.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]

چگیده مقالات به انگلیسی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-03]