مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و یک، شماره دوازدهم، اسفند ۱۴۰۲
تاریخ دریافت:۱۴۰۲/۰۷/۰۳
تاریخ پذیرش:۱۴۰۲/۰۹/۲۸

شکست مکرر لانه‌گزینی (RIF) از دیدگاه ایمونولوژیک

سولماز حبیبی[۱]، فریبارمضانعلی[۱]، پریسا مصطفایی[۱]، الهام امیرچقماقی[*۱]

مقاله مروری

مقدمه: شکست مکرر لانه‌گزینی (Recurrent Implantation Failure: RIF) یکی از چالش‌های اساسی در درمان‌های کمک باروری به‌شمار می‌آید. اگر چه روش‌های کمک باروری پیشرفت قابل‌توجهی در درمان زوج‌های نابارور داشته است اما، با این وجود، برخی از خانم‌ها پس از لقاح آزمایشگاهی و انتقال جنین، با شکست مکرر لانه‌گزینی و عدم بارداری مواجه می‌شوند. اختلال در تحمل سیستم ایمنی مادر نسبت به جنین، یکی از عوامل خطری است که احتمال رد جنین نیمه بیگانه (Semi allogenic) برای مادر و عدم لانه‌گزینی جنین را افزایش می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که رویکردهای درمانی تعدیل کننده ایمنی در صورت استفاده به‌موقع و مناسب، نتایج امیدوارکننده‌ای در بهبود نتایج بارداری و میزان تولد زنده در گروهی از این خانم‌ها داشته‌اند. این مقاله به بررسی مطالعات منتشر شده در مورد تغییرات سیستم ایمنی خانم و کاربرد درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی در زوج‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی پرداخته است.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که به‌کارگیری مناسب روش‌های تشخیصی اختلالات ایمنی در خانم و به‌کارگیری مناسب درمان‌های تعدیل کننده ایمنی بر اساس نتایج این آزمایشات، می‌توانند با کنترل پاسخ های ایمنی خانم، مشکلات عدم بارداری به دنبال انتقال مکرر جنین را مدیریت کنند.

واژه‌های کلیدی: شکست مکرر لانه‌گزینی، مکانیسم‌های ایمونولوژیک، درمان‌های تعدیل کننده ایمنی

ارجاع: حبیبی سولماز، رمضانعلی فریبا، مصطفایی پریسا، امیرچقماقی الهام. **شکست مکرر لانه‌گزینی** (RIF) **از دیدگاه ایمونولوژیک**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۱۲): ۷۳۲۰-۷۲۹۵.

۱- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقاتی پزشکی تولید مثل، گروه اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، تهران، ایران.

*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۳۶۰۴۳۱۳۲۴، پست الکترونیکی: amirchaghmaghi_e@yahoo.com، صندوق پستی۱۴۸-۱۶۶۳۵

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

مقدمه

امروزه یکی از مهم‌ترین مسائل هر جامعه، باروری و تولد نوزاد سالم است و با توجه به تغییرات سبک زندگی و افزایش سن ازدواج و فرزندآوری، میزان ناباروری رو به افزایش است و حدود ۳۰ درصد از زوجین، از ناباروری رنج می‌برند (۱). در مواردی‌که بارداری با روش طبیعی صورت نمی‌گیرد خواه علت آن شناخته شده باشد یا ناشناخته باقی بماند، روش‌های کمک باروری (ART) برای افزایش قدرت باروری به زوجین پیشنهاد می‌گردد. در دهه اخیر، با وجود پیشرفت‌های بسیار زیادی در زمینه علوم تولیدمثل، نظیر کاشت جنین، غربالگری‌های قبل از انتقال جنین و روش‌های تحریک تخمدان، شکست مکرر لانه‌گزینی (Recurrent Implantation Failure (RIF)) به‌صورت یک مشکل عمومی در مراکز ناباروری باقی مانده است (۲). شکست مکرر لانه‌گزینی، یک پدیده بالینی است و زمانی اطلاق می‌گردد که جنین‌های حاصله از لقاح آزمایشگاهی (In Vitro Fertilization (IVF)) پس از چندین دوره انتقال جنین، نتوانند لانه‌گزینی کنند (۳). بنابراین، شکست لانه‌گزینی به معنای نرسیدن به مرحله‌ای است که شواهد سونوگرافیک حاملگی داخل رحمی وجود داشته باشد. این پدیده ممکن است بلافاصله پس از انتقال جنین رخ دهد و در نتیجه هیچ شواهد عینی از بارداری وجود نداشته باشد (آزمایش بارداری منفی) و یا ممکن است نتیجه تست بارداری، مثبت شود، ظرف مدت کوتاهی بارداری شیمیایی رخ دهد و بارداری از دست برود (عدم رویت ساک حاملگی) که نشان دهنده عدم لانه‌گزینی موفق می‌باشد (۴). با این‌حال، هیچ معیار رسمی برای تعیین تعداد سیکل‌های انتقال جنین ناموفق یا تعداد کل جنین‌های منتقل شده وجود ندارد و بر این اساس، مراکز مختلف درمان ناباروری که IVF انجام می‌دهند، ممکن است تعاریف متفاوتی را برای شکست مکرر لانه‌گزینی به‌کار برند. اما اکثر متخصصان شکست مکرر لانه‌گزینی را به عنوان عدم موفقیت در بارداری بالینی در زنان زیر ۴۰ سال پس از انتقال حداقل چهار جنین با کیفیت خوب طی حداقل سه سیکل انتقال جنین (تازه یا منجمد) تعریف می‌کنند (۴). فرآیندهایی که منجر به شکست لانه‌گزینی می‌شوند به‌طور کامل شناخته شده نیستند و به‌صورت کلی به عوامل مربوط به مادر (اختلالات کروموزومی، هورمونی، آناتومیک رحمی، میکروبیوم رحمی، هیدروسالپنکس، سن)، پدر (اختلال کروموزومی، کیفیت اسپرم، عفونت‌های دستگاه تناسلی، سابقه شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، سن و استفاده سیگار) و جنین (کیفیت جنین، تعداد جنین انتقال یافته، روش انتقال جنین، پروتکل ذخیره‌سازی جنین) طبقه‌بندی می‌شوند، اگرچه در بیش از ۵۰ درصد موارد، علت شناخته شده‌ای برای شکست مکرر لانه‌گزینی وجود ندارد و به عنوان شکست مکرر لانه‌گزینی با علت ناشناخته (RIF Idiopathic) تعریف می‌شود (۲) به‌طور کلی می‌توان علت شکست مکرر لانه‌گزینی را به روش انتقال جنین، قدرت تهاجم جنین به آندومتر و پذیرندگی آندومتر مربوط دانست (۴). در حال حاضر، از آنجایی که کیفیت خوب جنین یک پیش نیاز قبل از انتقال است، برخی از محققان پیشنهاد می‌کنند که تعریف شکست مکرر لانه‌گزینی با تاکید بر عوامل رحمی مناسب‌تر است (۵). بنابراین محیط آندومتر نقش مهمی در لانه‌گزینی جنین و رشد اولیه جفت دارد و علل ایمونولوژیک، ممکن است یکی از عوامل تاثیرگذار باشند که بر پذیرش آندومتر و لانه‌گزینی جنین تأثیر می‌گذارند. مطالعه‌ایی که در سال ۲۰۲۰ درخصوص اهمیت پروفایل ایمونولوژیک آندومتر و به‌کارگیری درمان شخص محور بر اساس این پروفایل به چاپ رسید، نشان داد که ۱۶/۵ درصد از خانم‌های نابارور مورد مطالعه، دارای سیستم ایمنی متعادل موضعی در اندومتر هستند، در حالیکه ۴۵ درصد از خانم‌های نابارور دارای سیستم ایمنی موضعی آندومتر با فعالیت بیش ازحد طبیعی (immune over-activation)، ۲۸ درصد دارای سیستم ایمنی موضعی آندومتر با فعالیت کمتر از حد طبیعی (immune under-activation) در آندومتر بوده و آندومتر ۱۰/۵ درصد از خانم‌های نابارور از لحاظ میزان فعالیت سیستم ایمنی موضعی، به شکل مخلوطی از فعالیت کاهش یافته و بیش از حد طبیعی را نشان داد. نتایج این مطالعه نشان داد که با تشخیص اختلال سیستم ایمنی آندومتر به همراه درمان متناسب با آن، به شکل

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

اختصاصی و شخص‌محور (personalized medicine)، به صورت معناداری میزان بارداری در این گروه از خانم‌ها افزایش می‌یابد (۶). در دوران بارداری طبیعی، الگوی مولکول‌ها و سلول‌های ایمونولوژیک سیستم ایمنی مادر برای پذیرش جنین نیمه بیگانه دچار تغییراتی می‌گردد و مکانیسم‌های تنظیمی سلول‌های ایمنی برای حفظ جنین فعال می‌شوند (۷). بیان غیر معمول برخی از سایتوکاین‌ها و همچنین توزیع زمانی و مکانی سلول‌های کشنده طبیعی رحم (uterine NK (uNK)، پارامترهای قابل‌توجهی از تحمل ایمنی رحم نسبت به جنین در طول لانه‌گزینی را نشان می‌دهند (۸). در اوایل بارداری (در سه ماهه اول بارداری)، یک تغییر کنترل شده به سمت پاسخ‌های T کمکی نوع یک ((Type 1 T helper (Th1) در سیستم ایمنی رخ می‌دهد که از تهاجم بیش از حد تروفوبلاست جلوگیری می‌کند. پس از کاشت جفت، غلبه پاسخ ضد التهابی ((Type 2 T helper (Th2) با متعادل کردن ایمنی Th1 از جنین در برابر حمله ایمنی محافظت می‌کند. علاوه بر این، سلول‌هایT تنظیمی (Regulatory T cells (Treg) نقش مهمی در هموستاز ایمنی دارند و تحمل ایمونولوژیک را در برابر آنتی ژن‌های جنینی فراهم می‌کنند. همچنین، سلول‌های کشنده طبیعی در رحم جمعیت لنفوسیتی غالب آندومتر در اوایل بارداری هستند و نقش مهمی در تولید سایتوکاین‌ها، رگ‌زایی، بازسازی عروق و تهاجم تروفوبلاست دارند (۹). همانطور که شواهد نشان می‌دهند، وجود عوامل ایمونولوژیک، مانند آنتی‌بادی‌های علیه فسفولیپید (Antiphospholipid Antibody) یا سایر اتوآنتی‌بادی‌ها، افزایش تعداد و کشندگی سلولی سلول‌های NK در محیط داخل رحمی و همچنین افزایش نسبت سلول‌های Th1/Th2 و (Type 17 T helper (Th17)/Treg و بی‌نظمی در تولید سایتوکاین‌های مربوط به آنها، دلایل ایمونولوژیک هستند که ممکن است منجر به از دست دادن بارداری (سقط) یا شکست لانه‌گزینی (شکست سیکل‌های درمان ناباروری) شوند (۱۰). بنابراین سیستم ایمنی مادر باید تعدیل شود تا بتواند جنین نیمه بیگانه را در خود جای دهد و نتایج موفقیت‌آمیز بارداری حاصل شود. در نتیجه با توجه به نقش محوری عوامل ایمونولوژیکی در مشکلات باروری، بررسی سیستم ایمنی خانم‌های نابارور با شکست مکرر لانه‌گزینی و ارائه راهکار درمانی مناسب برای تعدیل سیستم ایمنی این افراد، به منظور بهبود نتیجه بارداری و افزایش میزان تولد زنده، می‌تواند گزینه درمانی مناسبی باشد. این مقاله مروری به بررسی برخی از مهم‌ترین اختلالات سلول‌های ایمنی و فاکتورهای ایمنی دخیل در شکست مکرر لانه‌گزینی و درمان‌های تعدیل کننده سیستم ایمنی در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی می‌پردازد.

۱- لنفوسیت‌های **T** کمکی **(T helper cells)**

لنفوسیت های T کمکی نقش مهمی در تنظیم سیستم ایمنی در طول بارداری دارند. لنفوسیت‌های T کمکی بر اساس سایتوکاین‌های مترشحه به انواع مختلف نظیر Th1- Th2- Th17 تقسیم می‌شوند.

سلول‌های Th1 سایتوکاین‌های پیشبرنده التهاب، اینترلوکین ۲ (IL-2) Interleukin-2، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا, (TNF-α) (Tumor necrosis factor-α و اینترفرون گاما (IFN-γ) Interferon- γ را تولید می‌کنند، در حالی‌که سلول‌های Th2 سایتوکاین‌های ضد التهابی نظیر اینترلوکین ۱۰ (IL-10) Interleukin-10 و سایر سایتوکاین‌ها نظیر اینترلوکین ۴ (IL-4) Interleukin-4) و اینترلوکین۶ (IL-6) Interleukin-6 را تولید می‌کنند (۱۱). در طول لانه‌گزینی جنین و اوایل بارداری، فرآیندهای ایمونولوژیکی که در داخل رحم اتفاق می‌افتند تا حد زیادی توسط انواع متنوعی از سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی تنظیم می‌شوند (۱۲) درنتیجه برای لانه‌گزینی موفق جنین و حفظ بارداری تعادل فیزیولوژیک بین سایتوکاین‌های پیش برنده التهاب و ضد التهابی ضروری است (۱۳). شواهد نشان داده است که افزایش کنترل نشده سلول‌های Th1 با دفع جنین در ارتباط است، در حالیکه پاسخ‌های Th2 با بارداری در ارتباط است (۱۴). در واقع، سلول‌های Th1 با تولید سایتوکاین‌های پیشبرنده التهاب، پاسخ‌های التهابی ایجاد می‌کنند و به واسطه تولید سایتوکاین‌هایی نظیر TNF-α، رشد تروفوبلاست را سرکوب

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

می‌کنند و پاسخ‌های التهابی و ترومبوتیک را در رگ‌های خونی رحم مادر افزایش می‌دهند، بنابراین فعالیت کنترل نشده سلول‌های Th1 بر لانه‌گزینی جنین، تأثیر منفی می‌گذارند (۱۴). در یک مطالعه نسبت سایتوکاین‌های پیش برنده التهاب و ضد التهابی اینترفرون گاما به اینترلوکین ۴ (IFN-γ/IL4)، اینترفرون گاما به اینترلوکین ۱۰ (IFN-γ/IL-10)، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا به فاکتور تغییر شکل دهنده بتا (TNF-α/TGF-β1:Transforming growth factor -beta, (1) به طور معناداری در زنان مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود و نویسندگان آن پیشنهاد دادند که نسبت Th1/Th2 ممکن است بر نتایج بالینی IVF تاثیرگذار باشد (۱۵). از سویی دیگر، عدم تعادل بین سایتوکاین‌های IL15 ,IL12 وIL18 در داخل رحم در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی با علت ناشناخته نیز گزارش شده است (۱۶). اما در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده، موش‌هایی که نمی‌توانند سایتوکاین‌های Th2 را ترشح کنند، الزاما با سقط مواجه نمی‌شوند و پیشنهاد دادند که همیشه برای بارداری طبیعی سایتوکاین‌های Th2 ضروری نمی‌باشند و فعالیت سلول‌های Th1 می‌تواند از طریق سایر سلول‌ها نظیر سلول T تنظیمی Treg بیان کننده (Fork head box P3) FOXP3 تنظیم شود (۱۷،۱۸). از سوی دیگر، در ترشحات آندومتر جمع‌آوری شده قبل از انتقال جنین، سطوح بالاتر TNF-α و ((Interleukin-1beta (IL- 1β) با حاملگی بالینی در بیماران مبتلا به شکست لانه‌گزینی همراه بوده است، که بر این دیدگاه تاکید دارد که یک محیط پیش التهابی برای لانه‌گزینی جنین مورد نیاز است (۱۹). هم‌چنین، در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهابی IL1-β , IFN-γ و IL6 افزایش می‌یابد و در مقابل سایتوکاین تغییر شکل دهنده بتا TGF-β1 کاهش می‌یابد و نسبت سایتوکاین‌های پیشبرنده التهابی به سایتوکاین‌های ضد التهابی افزایش می‌یابد. عدم تعادل سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضدالتهابی در خون محیطی احتمالاً با شکست مکرر لانه‌گزینی در ارتباط است. مطالعات اخیر گزارش داده‌اند که TGF-β1یک سایتوکاین تنظیم کننده ایمنی و ضدالتهابی ضروری در طول لانه‌گزینی جنین است و همچنین در تولید و تمایز سلول‌های Treg که نقش حیاتی در تحمل ایمنی در بارداری دارند نقش دارند (۱۵).

لنفوسیت T تنظیمی (Regulatory T Cells:Treg): لنفوسیت‌های T تنظیم‌کننده (Treg) با خواص سرکوب‌کنندگی سلول‌های ایمنی به‌ویژه مهار تولید و عملکرد سلول‌های Th1 در لانه‌گزینی و رشد جنین بسیار مهم هستند. در بارداری طبیعی، سلول‌های Treg از طریق، ترشح، IL10, TGF-β, heme oxygenase isoform 1(HO-1) فاکتور مهارکننده لوسمی leukaemia inhibitory factor (LIF)، indoleamine 2,3- dioxygenase (IDO) از پس زده شدن جنین نیمه بیگانه توسط مادر جلوگیری می‌کنند (۱۸). مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که تغییرات سلول‌های Treg ممکن است در پیامدهای نامطلوب بارداری نقش داشته باشند (۲۰). هم‌چنین مطالعه‌ای نشان داده است، که درمان با تزریق داخل وریدی ایمونوگلوبولین IVIG می‌تواند نتیجه بارداری را در زنان مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی از طریق مکانیسم‌های القای سلول‌های Treg بهبود بخشد (۲۱).

سلول‌های کشنده طبیعی (NK): سلول‌های NK اندومتر و خون محیطی هر دو از سلول‌های ایمنی ذاتی هستند. اما این سلول‌ها از لحاظ عملکردی و از لحاظ فنوتیپی تفاوت‌هایی با یکدیگر دارند. سلول‌های NK اندومتر (uNK)، دارای توانایی منحصر به فردی برای تنظیم فرایندهای حیاتی از جمله تهاجم تروفوبلاست و رشد عروق می‌باشند و عملکرد کشندگی این سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های NK خون محیطی بسیار ضعیف‌تر می‌باشد و دارای فنوتیپ CD56 bright و -CD16 هستند اما اکثریت جمعیت سلولی سلول‌های NK خون محیطی دارای فنوتیپ CD 56 dim و+CD16 هستند و به شدت خاصیت کشندگی دارند، در حالیکه اقلیت آن‌ها (۱۰٪) فنوتیپ +CD16 و CD56bright دارند که سایتوکاین‌هایی از جمله IFN-γ را تولید می‌کنند و توانایی کشندگی کمتری دارند (۲۲). اگرچه تعداد سلول‌های NK آندومتر در طول

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

چرخه قاعدگی تغییر می‌کند، در اوایل بارداری سلول‌های NK آندومتر تقریباً ۷۰ درصد از کل جمعیت لکوسیت‌ها را در دسیدوا رحم تشکیل می‌دهند (۲۲). نقش اصلی سلول‌های NK آندومتر، تسهیل تغییرات عروقی رحم برای به حداکثر رساندن جریان خون مادر از طریق جفت و تهاجم آندومتر است. همچنین، پیشنهاد شده است که تجمع سلول‌های NK آندومتر در اطراف شریان‌های مارپیچی در دسیدوهای اولیه بارداری ممکن است، نشان‌دهنده، نقش این سلول‌ها در توسعه و بازسازی شریان‌های مارپیچی رحمی باشد، که برای ایجاد یک بارداری طبیعی ضروری است (۲۳). چندین مطالعه نشان داده‌اند که سلول‌هایNK در دوران بارداری نقش مهمی در لانه‌گزینی جنین، نظارت ایمنی، رگ‌زایی، بازسازی شریان‌های مارپیچی به شریان‌های رحمی- جفتی، حمایت از رشد مناسب تروفوبلاست و جفت ایفا می‌کنند (۲۴،۲۵). از طرفی، تغییرات در پروفایل بیانی سلول‌های NK آندومتر ممکن است باعث افزایش فعالیت کشندگی، مهار ترشح گنادوتروپین جفتی انسانی Human chorionic gonadotropin (hCG)، عدم تعادل سایتوکاین‌ها و شکست در تولید پاسخ‌های Th2 به نفع پاسخ‌های Th1 شود (۲۶). در سال ۲۰۱۷، Ruiwei Jiang و همکارانش، درصد سلول های +CD57 , +CD56 (مارکرهای سلول‌های NK) را در خون محیطی و آندومتر بیماران با مشکل RIF مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که نسبت +CD57+/CD56 به‌طور معناداری هم در خون محیطی و هم در آندومتر زنان مبتلا به RIF در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است (۲۷). با این وجود در مورد اهمیت نقش سلول‌های NK در شکست مکرر لانه‌گزینی مطالعات بیشتری لازم است.

اتو آنتی‌بادی‌ها

۱- آنتی‌بادی علیه فسفولیپید **(Antiphospholipid Antibody)**

سندرم آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی Antiphospholipid syndrome (APS)، یک اختلال خودایمنی و چند سیستمی است که با ترومبوز عروقی و یا از دست رفتن جنین در اثر حضور آنتی‌بادی‌های علیه فسفولیپید در خون مشخص می‌شود (۲۸). آنتی‌بادی‌های علیه فسفولیپید غشایی یک گروه ناهمگن از آنتی‌بادی‌های متصل به چندین فسفولیپید (فسفاتیدیل سرین، کاردیولیپین، فسفاتیدیل اینوزیتول) و کمپلکس پروتئین فسفولیپید هستند (۲۹) در مورد ارتباط بین سندرم آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی با شکست مکرر لانه‌گزینی، مطالعات مختلفی انجام شده است که نتایج متفاوتی را نشان می‌دهند، اما سندرم آنتی فسفولیپید و تعریف آن ممکن است در ارتباط با بیماران RIF مهم باشد (۳۰). مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۶ نشان داد که ترومبوفیلی در شکست مکرر لانه‌گزینی نقش مهمی دارد و بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی باید از نظر ترومبوفیلی بررسی شوند (۳۱). اگر چه در مطالعه‌ای دیگر این ارتباط تائید نشد (۳۲). مطالعات نشان داده‌اند که این آنتی-بادی‌ها آزاد شدن هورمون hCG را از جفت مهار می‌کنند و از مهاجرت و تهاجم تروفوبلاست در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کنند، هم‌چنین مولکول‌های چسبنده سلول‌های تروفوبلاست را مهار می‌کنند و اجزای کمپلمان را بر سطح تروفوبلاست فعال می‌کنند که این اجزا پاسخ‌های التهابی را ایجاد می‌کنند (۷،۳۳). هم‌چنین، یک مطالعه مروری از بررسی ۲۹ مطالعه کوهورت و مورد شاهدی، که شامل ۵۲۷۰ بیمار مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی بوده است، نشان داد که شیوع این آنتی‌بادی‌ها در زنان نابارور بین صفر تا ۴۵ درصد است و خطر شکست لانه‌گزینی در این بیماران با آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی مثبت، سه برابر بیشتر است (۳۴). علاوه بر این مطالعات نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی از درمان‌های سندرم آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی سود می‌برند (۲۸،۳۵). برخی داده‌ها وجود دارد که نشان می‌دهند ترومبوفیلی ارثی ممکن است در زیر گروهی از زنان با شکست مکرر لانه‌گزینی با علت ناشناخته در ارتباط باشد. مطالعه‌ای نشان داد که میزان ترومبوفیلی‌های ارثی مانند کمبود متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)، فاکتور V لیدن، کمبود پروترومبین و کمبود آنتی‌ترومبین III در زنان مبتلا به RIF در مقایسه با گروه کنترل بیشتر است (۳۶). در نهایت، رابطه

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید با شکست مکرر لانه‌گزینی بحث برانگیز است و هنوز در مورد همراهی سندرم آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی و شکست مکرر لانه‌گزینی مطالعات بیشتری موردنیاز است.

۲- آنتی‌بادی ضد هسته‌ای **Antinuclear (ANA) Antibody**

آنتی‌بادی‌های ضد هسته ای Antinuclear (ANA) Antibody اتوآنتی‌بادی‌هایی هستند که به محتویات هسته سلول متصل می‌شوند. اگرچه مکانیسم این ارتباط به طور کامل مشخص نشده است، اما حدس زده می‌شود که آنتی‌بادی ضد هسته‌ای به اجزای هسته‌ای سلول هدف خود متصل شده و باعث آپوپتوز می شوند (۳۷). آنتی‌بادی ضد هسته‌ای اغلب با بیماری‌های خودایمنی نظیر آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، سندرم شوگرن و سقط مکرر در ارتباط هستند (۳۸). مطالعات نشان داده‌اند که سطح بالای آنتی‌بادی ضد هسته ای به دلیل داشتن تاثیر منفی بر کیفیت تخمک و جنین می‌تواند علاوه بر سقط مکرر، با شکست مکرر لانه‌گزینی نیز در ارتباط باشد (۳۹). هم‌چنین مطالعات نشان داده‌اند که وجود آنتی‌بادی‌های ANA در IVF می‌تواند با حاملگی شیمیایی و کاهش میزان لانه‌گزینی و بارداری بالینی در ارتباط باشند (۴۰). با این‌حال اطلاعات و شواهد کافی برای بررسی این تست به‌طور روتین برای خانم‌های دارای RIF وجود ندارد.

۳- **Anti-ds DNA Ab**

Anti-ds DNA، آنتی‌بادی است که به عنوان یک مارکر سرولوژیکی برای تشخیص لوپوس اریتماتوز سیستمیک استفاده می گردد (۴۱,۴۲). Anti-ds DNA از جمله آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای است که آنتی ژن مورد نظر آن DNA دو رشته ایی است، این آنتی‌بادی برای سلول‌ها خاصیت کشندگی دارد و آپوپتوز سلولی را القا می‌کند (۴۳) و ممکن است، منجر به رشد غیر طبیعی تخمک و جنین شود. در سال ۲۰۱۷ در چین Fan و همکارانش مطالعه‌ای در خصوص تاثیر آنتی‌بادی ANA و anti- ds DNA بر نتایج IVF بر ۲۵۹ خانم نابارور با بیش از دو بار شکست سیکل IVF (IVF Failure) و بیش از سه بار شکست سیکل IUI (IUI Failure) و سابقه سقط خود به خودی انجام دادند. خانم های مورد مطالعه بر اساس نتایج تست‌های این دو آنتی‌بادی به سه گروه تقسیم شدند. ۵۲ خانم با تست (ANA+ و anti-ds DNA+) ، ۸۶ خانم با (ANA+ و anti-ds DNA-)، ۱۲۱ خانم با تست (ANA- و anti-ds DNA-). نتایج نشان داد تعداد تخمک بازیابی شده، جنین‌های ایجاد شده، کیفیت جنین‌ها در گروه (ANA+ و anti-ds DNA+ پایین تر از دو گروه دیگر بود. هم‌چنین نرخ باروری و تولد در این گروه پایین‌تر از دو گروه دیگر بود در حالیکه میزان سقط در این گروه بالاتر از دو گروه دیگر گزارش شد. مطالعات بسیار کمی در خصوص ارتباط Anti-ds DNA و IVF Failure انجام شده است و در مورد ارتباط این آنتی‌بادی با شکست مکرر لانه‌گزینی مطالعات بیشتری نیاز است (۴۴).

درمان های تعدیل‌کننده ایمنی: در حال حاضر با توجه به اهمیت نقش سیستم ایمنی در فرآیند باروری و بارداری، روش‌های درمانی مختلفی از تعدیل کننده‌های سیستم ایمنی برای درمان زوجین نابارور ارائه شده اند. بنابراین درک مکانیسم درمان‌های تعدیل کننده ایمنی برای تشخیص بهینه و ارائه موثرترین استراتژی درمانی برای زوجین نابارور ضروری است. لازم به ذکر است که درمان‌های پیشنهادی برای خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی بسته به علت و مشکلی که وجود دارد، متفاوت است و بهترین روش برای این گروه از بیماران، علی‌رغم پیچیدگی آن، رویکرد پزشکی شخص‌محور است که بسته به شرایط و ویژگی‌های هر بیمار، درمان منحصر به فرد پیشنهاد می‌گردد. در واقع برای بیماران شکست مکرر لانه‌گزینی یک گزینه درمانی واحد وجود ندارد، بلکه بسته به نوع علل، ممکن است مجموعه ایی از درمان‌های مختلف برای هر فرد پیشنهاد گردد (۳۰). مطالعات متعددی در ارتباط با درمان‌های تعدیل کننده ایمنی در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی انجام شده است که نتایج متفاوتی را نشان داده‌اند. در یک مقاله متاآنالیز و مرور سیستماتیک که به نقش ایمونوتراپی در IVF و سقط مکرر پرداخته شده بود و در سال ۲۰۱۸ چاپ شد، نتایج نشان داد که انواع ایمونوتراپی در بهبود

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

میزان تولد زنده (LBR: Live birth rate) در خانم‌های تحت درمان IVF و یا در پیشگیری از سقط مکرر با علت ناشناخته نقش قطعی ندارند (۱۰). اگرچه بخش قابل‌توجهی از پزشکان IVF اهمیت ویژه‌ای را برای تغییرات ایمونولوژیک در ارتباط با نتایج بارداری قائل هستند (۴۵). بنابراین مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتر با انتخاب بیماران دقیق‌تر و بهتر، به شدت مورد نیاز است، تا در نهایت نقش تعدیل کننده‌های ایمنی در درمان شکست مکرر لانه‌گزینی بررسی شود. اما به‌صورت کلی درمان‌های تعدیل کننده ایمنی را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد. گروه اول درمان‌هایی هستند که برای تقویت التهاب آندومتر هستند و سبب بهبود پذیرش آندومتر می‌شوند (درمان‌های پیشبرنده التهاب (pro-inflammatory) و گروه دوم درمان‌هایی هستند که سبب مهار التهاب آندومتر می‌شوند (درمان‌های ضد التهابی (Anti-inflammatory) (۴۶).

درمان‌های پیشبرنده التهاب

خراش آندومتر: التهاب ناکافی آندومتر سبب کاهش میزان پذیرندگی آندومتر، ترمیم بافت آندومتر و رگ‌زایی می‌شود. خراش موضعی آندومتر باعث ایجاد واکنش التهابی و افزایش گلبول‌های سفید می‌شود که باعث ترشح بیشتر فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های التهابی می‌شوند. خراش آندومتر، میزان پذیرندگی آندومتر و در نتیجه شانس موفقیت بارداری را افزایش می‌دهد (۴۷,۴۸). انجام خراش آندومتر در زمان مناسب اهمیت بسیاری دارد. برخی از تحقیقات اخیر تأیید کرده‌اند که انجام خراش آندومتر در زمان مناسب، شانس بارداری را افزایش می‌دهد. خراش آندومتر خطر کمی از نظر ایجاد درد یا عفونت برای بیمار دارد و به همین دلیل، متخصصان معمولاً این روش را به بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی توصیه می‌کنند (۴۷,۴۹). در متاآنالیزی که در سال ۲۰۱۸ انجام شد، نتایج نشان داد که میزان تولد زنده (LBR) در درمان به روش خراش آندومتر در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی افزایش یافته است (۵۰) در حالیکه دو متا آنالیز دیگر در سال های ۲۰۱۹ و ۲۰۲۱ نشان دادند که میزان تولد زنده (LBR) با روش خراش آندومتر در این گروه از بیماران در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معناداری ندارد (۵۱,۵۲) و در نهایت در مقاله مروری که در سال ۲۰۲۳ چاپ شد، با توجه به اینکه شواهد کافی مبنی بر بهبود میزان تولد زنده (LBR) به دنبال خراش اندومتر در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی وجود نداشت، انجام خراش آندومتر برای این گروه از خانم‌ها به شکل روتین توصیه نشد (۴۶).

سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (Peripheral blood mononuclear cells PBMC): در این‌روش، سلول‌های PBMC از بیمار گرفته می‌شوند و این سلول‌ها در حضور گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) کشت داده می‌شوند و به‌صورت اتولوگ قبل از انتقال جنین به رحم بیمار تزریق می‌شوند. تصور می‌شود که PBMC در حضور hCG باعث افزایش پذیرندگی آندومتر و افزایش میزان لانه‌گزینی جنین از طریق مکانیسم‌های مختلف می‌شود. در واقع مطالعات نشان داده‌اند که PBMC از طریق مکانیسم‌های مختلفی نظیر ترشح سایتوکاین‌های التهابی و کموکاین‌های مورد نیاز برای تهاجم تروفوبلاست، افزایش تولید ماتریکس متالوپروتئازها و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی Vascular endothelial growth factor (VEGF) مورد نیاز برای بازسازی موثر آندومتر و عروق، سبب بهبود عملکرد آندومتر هنگام لانه‌گزینی می‌گردد (۵۳,۵۴). متا آنالیزهای مختلفی در مورد میزان اثربخشی PBMC انجام شده است که نتایج مختلفی را نشان دادند اما در دو متا آنالیزی که در سال ۲۰۱۹ و ۲۰۲۰ انجام شد و در یک کارآزمایی بالینی که در سال ۲۰۲۰، چاپ شد نتایج نشان داد که تزریق PBMC، میزان تولد زنده (LBR) را در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی افزایش می‌دهد (۵۷-۵۵) و در مقاله مروری که در سال ۲۰۲۳ انجام شد، پیشنهاد شد که احتمالاً تزریق PBMC برای خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی، درمانی موثر است و باید تزریق PBMC در آزمایشگاه مجهز به رعایت استانداردهای ایمنی کشت سلولی انجام شود. بنابراین از آنجاییکه این روش عوارض جانبی برای بیماران ندارد، این درمان برای خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی می‌تواند گزینه درمانی مناسبی باشد (۴۶).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت (G-CSF)، در بازسازی آندومتر بعد از خونریزی قاعدگی نقش دارد و نشان داده شده است که G-CSF نوترکیب انسانی به‌طور مستقیم بیان ژن‌های دخیل در اتصال جنین، مهاجرت سلولی و رگ‌زایی آندومتر را افزایش می‌دهد. از سویی دیگر، G-CSF احتمالاً با ایجاد محرکی برای جذب لکوسیت‌های آندومتر و تمایز فنوتیپی و افزایش پاسخ‌های Treg و کاهش عرضه آنتی‌ژن، به تعدیل ایمنی موضعی کمک می‌کند و تصور می‌شود که G-CSF ممکن است موفقیت IVF را با کمک به بهبود لانه‌گزینی جنین (اتصال به پوشش رحم) و تسهیل ادامه بارداری، افزایش دهد. G-CSF می‌تواند با تزریق به داخل رحم به کمک یک سرنگ در نزدیکی زمان انتقال جنین یا به صورت زیرجلدی (زیرپوستی) پس از انتقال جنین تجویز شود (۶۰-۵۸). با اینکه نتایج متناقضی درباره میزان اثربخشی G-CSF در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی وجود دارد اما متا آنالیز در سال ۲۰۱۶ نشان داد که G-CSF، میزان حاملگی بالینی Pregnancy Rate Clinical (CPR) را در خانم‌هایی با شکست مکرر لانه‌گزینی افزایش می‌دهد (۶۱). اما در بین مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده در سال ۲۰۱۸ و ۲۰۲۰، شواهدی مبنی بر افزایش میزان تولد زنده (LBR) به دنبال تزریق زیر جلدی و یا تزریق داخل رحمی G-CSF در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی وجود نداشت (۶۲,۶۳). در مقاله مروری که در سال ۲۰۲۳ چاپ شد، تزریق G-CSF برای این گروه از بیماران توصیه نشد، زیرا شواهد کافی مبنی بر بهبود میزان تولد زنده (LBR) به دنبال تزریق G-CSF به داخل رحم در نزدیکی زمان انتقال جنین یا به صورت زیرجلدی پس از انتقال جنین وجود نداشت (۴۶).

هورمون گنادوتروپین جفتی Human chorionic gonadotropin: هورمون hCG ، در خانم‌ها، باعث تکامل تخمک و هم‌چنین تحریک تخمک‌گذاری می‌شود. هورمون hCG به صورت طبیعی قبل از لانه‌گزینی جنین، توسط جفت تولید می‌شود. آندومتر نیز در فاز لوتئال گیرنده‌های hCG را بیان می‌کند و hCG با اتصال به گیرنده‌اش بیان سایتوکاین‌های متعدد و فاکتورهای رشد آندومتر را تعدیل می‌کند و به‌طور مستقیم بر پذیرش آندومتر تأثیر می گذارد (۶۴,۶۵). هم‌چنین هورمون hCG سبب ایجاد تحمل ایمنی مادر - جنین به‌وسیله تحت تاثیر قرار دادن تمایز فنوتیپی لوکوسیت‌های آندومتر و هم‌چنین القا پاسخ های سلول‌های Treg می‌شود (۶۶,۶۷). مطالعات محدودی در ارتباط با تزریق hCG در درمان خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی وجود دارد. نتایج متا آنالیزی که در سال ۲۰۱۹ انجام شد، نشان داد که درمان با hCG می‌تواند میزان تولد زنده (LBR) را در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی افزایش دهد (۶۸). هم‌چنین مطالعه‌ایی در سال ۲۰۱۷ نشان داد که Ongoing Pregnancy با درمان hCG در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی افزایش می‌یابد (۶۹). در مقاله مروری که در سال ۲۰۲۳ انجام شد، پیشنهاد شد که احتمالاً تزریق hCG برای خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی، درمانی موثر است و هم‌چنین این مطالعه توصیه کرد که تزریق داخل رحمی hCG (بیش از 500 IU) ظرف ۳ روز قبل از انتقال جنین انجام شود (۴۶).

درمان‌های ضد التهابی

آسپرین: آسپرین یک داروی ضد التهابی است که منجر به مهار سیکلواکسیژناز و در نتیجه مهار تولید سایتوکاین‌های التهابی، پروستانوئیدها (Prostanoids) و ترومبوکسان (Thromboxane) می‌شود. بررسی‌ها نشان داده‌اند که آسپرین فراخوانی موضعی نوتروفیل، مونوسیت و سلول‌های لنفوسیت T را کاهش می‌دهد و ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های دندریتیک را مهار می‌کند و سلول‌های Treg را افزایش می‌دهد (۷۰). آسپرین سبب بهبود پذیرش آندومتر از طریق افزایش جریان خون آندومتر رحم و بهبود عملکرد رحم در زمان لانه‌گزینی می‌گردد (۷۱). بررسی‌ها نشان داده‌اند که آسپرین حتی تا دوزهای ۱۶۰ میلی‌گرم به‌صورت روزانه، عوارض جانبی برای مادر و جنین ندارد با این وجود میزان اثربخشی آسپرین

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

بر نتایج بارداری بحث برانگیز است و علی‌رغم اینکه اغلب به‌صورت مکمل در IVF توصیه می‌گردد (۷۲,۷۳)، تجویز آسپرین قبل یا بعد از IVF در مقایسه با دارونما در دو متا آنالیز سبب بهبود حاملگی بالینی (CPR) و تولد زنده (LBR) نشده است (۷۴,۷۵). در مطالعه مروری که در سال ۲۰۲۳ انجام شد، مصرف آسپرین برای خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی به‌ویژه در انتقال جنین به‌صورت فریز پیشنهاد شد. هم‌چنین این مطالعه عنوان کرد که آسپرین به بیمارانی که در معرض خطر خونریزی هستند نباید توصیه شود و باید در درمان خانم‌های نابارور پس از بازیابی تخمک (ovumretrieval) استفاده شود. همچنین این مطالعه پیشنهاد داد که برای ارزیابی ارزش بالینی آسپرین، برای خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی، بررسی بیشتری لازم است (۴۶).

هپارین: هپارین علاوه بر نقش ضد ترومبوتیک، از طریق مهار فاکتورهای پیشبرنده التهاب به‌وسیله جلوگیری از فعال شدن و خنثی‌کردن سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی، از مهاجرت لکوسیت‌ها به محل‌های التهاب جلوگیری می‌کند. هم‌چنین هپارین با اتصال به ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال و هم‌چنین مولکول‌هایی که منجر به رگ‌زایی می‌شوند نظیر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور رشد فیبروبلاستی Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2) 2 سبب پیشرفت لانه‌گزینی جنین به‌وسیله تحریک رگ‌زایی، افزایش ترمیم بافت، افزایش پذیرندگی آندومتر و افزایش جریان خون موضعی می‌شود (۷۶,۷۷). اگرچه هنوز خواص تعدیل کننده ایمنی هپارین در آندومتر مشخص نیست. یک متاآنالیز در سال ۲۰۱۳ نشان داد که مصرف آنوکساپارین میزان تولد زنده (LBR) را افزایش و سقط را کاهش می‌دهد (۷۸). در حالی‌که یک مطالعه دیگر در سال ۲۰۰۸ تاثیر قابل‌توجهی از هپارین در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی نشان نداد (۷۹) که این نتایج با متا آنالیزی در سال ۲۰۱۸ تائید شد (۸۰). از سویی دیگر مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب آسپرین با دوز کم low- dose aspirin (LDA) و هپارین ممکن است برای بهبود نتایج در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی با پیشگیری بهتر از ترومبوز و کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش تولید پروتئین‌های ضد آپوپتوز موثرتر از هر یک از این مداخلات به‌تنهایی باشد (۴۶,۸۱). این دارو قبل از لقاح و بعد از بازیابی تخمک در دوزهای پیشگیرانه در خانم‌های نابارور شروع می‌شود و باید در طول درمان با هپارین، بیمار به‌طور منظم از لحاظ ترومبوسیتوپنی بررسی شود و مصرف هپارین در هفته ۱۲ بارداری متوقف شود (۴۶).

کورتیکو استروئیدها: کورتیکواستروئیدها داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی هستند که اثرات ضد التهابی قوی دارند و برای بیماران با شکست باروری بواسطه ایمنی suspected immune mediated reproduction failure از ۲۵ سال قبل استفاده می‌شوند. کورتیکواستروئیدها با تعدیل کردن بیان ژنی لکوسیت‌ها و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی توسط لکوسیت‌ها به همراه کاهش توانایی مهاجرت آنها به نواحی التهاب فعالیت می‌کنند. هم‌چنین باعث آپوپتوز سلول‌های T CD4+ فعال، می‌شوند (۸۲). در برخی از مقالات گزارش شده است که مصرف کورتیکواستروئیدها عوارض جانبی دارند و در بارداری باید با احتیاط استفاده شوند. بیماران باید در طی بارداری از نظر بروز و پیشرفت دیابت بارداری تحت‌نظر قرار بگیرند (۸۳). از سویی دیگر مصرف طولانی‌مدت کورتیکواستروئیدها در بارداری با احتمال شانس زایمان زودرس همراه است (۸۴) و هم‌چنین مواردی از سرکوب آدرنال در جنین گزارش شده است (۸۵). یکی از پرکاربردترین کورتیکواستروئیدها در ناباروری، پردنیزولون می باشد.

پردنیزولون: پردنیزولون یک داروی پرکاربرد با عملکرد ضد التهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی، برای درمان بیماری‌های خودایمنی است (۸۶,۸۷). پردنیزلون، یک کورتیکواستروئید با کمترین عوارض جانبی است و به دلیل اینکه قسمت مهم و موثر پردنیزولون در جفت غیرفعال می‌شود و قسمت کوچک از این دارو (حدود ده درصد) به جنین می‌رسد، استفاده از آن در دوران بارداری بلامانع است (۸۸). عملکرد پردنیزولون هنوز به‌صورت کامل مشخص نیست اما مطالعات نشان داده‌اند که پردنیزولون از طریق سرکوب سایتوکاین‌های مرتبط باTh1،

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

نسبت Th1/Th2 را در جفت کاهش می‌دهد (۸۹,۹۰). همچنین به نظر می‌رسد مکانیسم احتمالی تاثیر این دارو، در ارتباط با سلول‌های NK در جنبه‌های مختلف از جمله فعال کردن و تولید سایتوکاین‌ها متفاوت است (۹۱). مطالعه‌ای نشان داده است که پردنیزولون در ۵۴/۵ درصد از بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی با فعال شدن بیش از حد ایمنی موضعی اندومتر ، یک درمان کارآمد است و سبب کاهش نسبت بیان IL18/ Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK) می‌شود که از طریق افزایش بیان TWEAK صورت می‌گیرد (۹۲). هم‌چنین پردنیزولون بر نسبت Treg/Th17 و شیفت پاسخ‌های ایمنی به سمت پاسخ‌های Treg تاثیر می‌گذارد. این تغییرات منجر به افزایش لانه‌گزینی جنین و در نهایت بهبود نتایج بارداری در بیماران RIF می‌شود (۹۳). از سویی دیگر مطالعات نشان داده‌اند که این دارو باعث تحریک ترشح hCG و افزایش تکثیر و تهاجم تروفوبلاست نیز می‌شود (۸۷,۹۴) چندین مطالعه نشان داده اند که درمان با پردنیزولون نتایج بارداری را بهبود می‌بخشد و میزان لانه‌گزینی را افزایش می‌دهد و هم‌چنین نشان دادند که این دارو در زنان نابارور مبتلا به سندرم آنتی‌فسفولیپید (APS) موثر است (۹۵,۹۶). از این‌رو پیشنهاد می‌شود که ممکن است، پردنیزلون تأثیر قابل‌توجهی بر روی لانه‌گزینی جنین و نتایج IVF داشته باشد (۹۷). با این وجود نتایج متناقضی بین پژوهش‌ها وجود دارد که برخی حاکی از تاثیر مثبت پردنیزولون بر نتایج انتقال جنین است و در مقابل برخی از پژوهشها نشان داده اند که پردنیزولون تاثیری بر نتایج انتقال جنین نداشته است. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ انجام شد، نشان داد که پردنیزولون به‌طور قابل‌توجهی سبب کاهش سلول‌های NK در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی می‌شود اما از سویی دیگر نتایج نشان داد که پردنیزولون تاثیر قابل‌توجه‌ای بر نتایج بارداری در این گروه از خانم‌ها نداشته است (۹۸). با توجه به این نتایج متناقض، مطالعات بیشتری برای نشان دادن اثربخشی پردنیزولون مورد نیاز است. لازم به ذکر است که باید از تجویز پردنیزلون برای بیمارانی که دیابت یا فشار خون بالا دارند، خودداری شود (۴۶).

هیدروکسی کلروکین: هیدروکسی کلروکین داروی شناخته شده در درمان بیماری مالاریاست و یکی از داروهای پرمصرف در درمان بسیاری از بیماری‌های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید، انواع التهابات مفصلی و لوپوس اریتماتوز سیستمیک می‌باشد. این دارو علاوه بر اثرات ضد ترومبوتیک، دارای خواص تنظیم کننده ایمنی است و می‌تواند تولید سایتوکاین‌های التهابی را مهار کند (۹۹,۱۰۰). در واقع، هیدروکسی کلروکین منجر به افزایش تکثیر سلول‌های Treg، سرکوب سایتوکاین‌های پیش برنده التهاب مانند (IL6, TNF-α IL17, IFN-γ)، تثبیت غشای لیزوزوم و مهار فسفولیپاز می‌شود (۱۰۱). مطالعات نشان داده اند مصرف هیدروکسی کلروکین در افرادی که لوپوس دارند، می تواند بیانIL17 و تمایز سلولی Th17 را سرکوب کند (۱۰۲). هیدروکسی کلروکین به‌طور گسترده در دوران بارداری به‌ویژه در درمان بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک استفاده می‌شود. عمده‌ترین عوارض جانبی هیدروکسی کلروکین در خانم‌های باردار، شامل واکنش های آلرژیک، مسمومیت بالقوه قلبی و چشمی است. البته اختلال و آسیب به شبکیه (رتینوپاتی) عمدتاً مربوط به مدت درمان با هیدروکسی کلروکین بیش از ۵ سال است و احتمال آسیب به شبکیه در بیمارانی که به‌طور منظم پیگیری می‌شوند، کم است (۱۰۳). در مطالعه‌ای کودکان یک‌ساله‌ای که مادران آنها در دوران بارداری تحت درمان با هیدروکسی کلروکین بودند، را از لحاظ بیماری‌های چشمی و دهلیزی قلب بررسی کردند. نتایج این مطالعه، نشان داد که این کودکان هیچ تفاوت ظاهری و بالینی مشخصی ندارند و مشابه با کودکانی بودند که مادرانشان در دوران بارداری هیدروکسی کلروکین مصرف نمی‌کردند (۱۰۴,۱۰۵). در مورد میزان اثربخشی هیدروکسی کلروکین بر شکست مکرر لانه‌گزینی مطالعات محدودی انجام شده است. نتایج مطالعه‌ای نشان داد که تجویز هیدروکسی کلروکین در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی با اختلالات سیستم ایمنی در دوران بارداری می‌تواند سبب افزایش Treg و کاهش پاسخ‌های Th17 گردد و به‌صورت کلی سبب تغییر نسبت Treg/Th17 شود که ممکن

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

است با نتایج موفقیت‌آمیز بارداری در ارتباط باشد، اگرچه در این مطالعه تفاوت معناداری در نتایج بارداری مشاهده نشد (۱۰۶). هم‌چنین مطالعه دیگری نشان داد که تجویز هیدروکسی کلروکین در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی با نسبت بالای TNF-α /IL-10 در طول پنجره لانه‌گزینی می‌تواند این نسبت را کاهش دهد و به‌نظر می‌رسد یک استراتژی درمانی موثر در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی با اختلالات سیستم ایمنی، از طریق تغییر پاسخ‌های Th2 باشد (۱۰۱). مطالعه‌ای دیگر نشان داد که هیدروکسی کلروکین می‌تواند نتایج حاملگی را در خانم‌هایی که در طول درمان ناباروری و انتقال جنین از لحاظ اتو آنتی‌بادی‌ها مثبت بودند، بهبود بخشد و هم‌چنین میزان سقط جنین را در سه ماهه اول بارداری در این گروه از بیماران کاهش دهد (۱۰۷). با این وجود، به پژوهش‌های بیشتر در مورد میزان اثربخشی هیدروکسی کلروکین در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی نیاز است.

اینترالیپید: اینترالیپید یکی از درمان‌های پیشنهادی برای بهبود پیامدهای بارداری در بیماران با سابقه شکست لانه‌گزینی است. اینترالیپیدها امولسیون‌های چربی تزریقی حاوی روغن سویا، گلیسیرین و فسفولیپید زرده تخم مرغ هستند (۱۰۸) و اجزای اصلی آن‌ها اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه هستند که تکثیر و عملکرد سلول‌های ایمنی، به‌ویژه لنفوسیت‌ها را از طریق تعدیل ترکیبات فسفولیپیدهای غشای سلولی، مهار می‌کنند (۸۷). این دارو به صورت داخل وریدی استفاده می‌شود و اسید چرب اشباع نشده polyunsaturated fatty acids (PUFAs)، به‌ویژه اسید لینولئیک از اجزای اصلی آن است (۸۷). از آنجایی‌که اطلاعاتی درباره عوارض جانبی درمان با اینترالیپید بر جنین وجود ندارد، استفاده از این درمان در طول بارداری مجاز است (۱۰۸) اما بی‌خطری آن در دوران بارداری هنوز اثبات نشده است. یک مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۱۹ عوارض نامطلوب بارداری و ناهنجاری‌های مادرزادی بیشتری را در گروهی که اینترالیپید مصرف کرده بودند، گزارش کرد که ممکن است این تاثیرات نامطلوب کاملاً اتفاقی باشد اما نیاز به مطالعات بیشتر برای استفاده از اینترالیپید قبل از بارداری و در دوران بارداری می باشد (۱۰۹). اسیدهای چرب از طریق گیرنده‌هایCD1 و peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) و گیرنده‌های متصل به G – protein (G-protein-coupled receptors) بر فعال‌سازی سلول‌های NK تاثیر می‌گذارند (۱۱۰). بررسی‌ها نشان داده‌اند که روغن سویا از پاسخ واسطه‌های پیشبرنده التهاب به ویژه پاسخ های Th1 جلوگیری می‌کند (۱۱۱). یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی برای اینترالیپیدها، اختلال در عملکرد کموتاکسی و مهاجرت نوتروفیل‌هاست (۱۱۱). هم‌چنین، اینترالیپیدها درون سلول‌های ماکروفاژ جمع می شوند و عملکرد این سلول‌ها را مختل می‌کنند (۱۱۲). از سویی دیگر، اینترالیپیدها سطح TNF-α و IL1-β را کاهش می‌دهند و سیگنال‌های فعال شدن لنفوسیت‌های B و T را با مهار IL2 کاهش می‌دهند (۸۷،۱۰۹). یک مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۲۰ نشان داد میزان تولد زنده (LBR) در بین خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی دریافت کننده اینترالیپید و گروهی که دارونما استفاده کردند، تفاوت واضحی نداشت (۱۱۳). در نهایت، اینترالیپید یک درمان کمکی و معمول است که توسط گروهی از پزشکان در کنار IVF توصیه می‌شود (۱۱۴)، اما شواهد کافی مبنی بر بهبود نتایج در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی وجود ندارد. درمان با اینترالیپید ممکن است برای بیماران با فعالیت بالای سلول‌های NK محیطی یا در بیماران با افزایش فعالیت سیستم ایمنی توصیه شود (۱۱۴،۱۱۵).

ایمونوگلوبین داخل وریدی Intravenous immunoglobulin (IVIG): ایمونوگلوبولین داخل وریدی IVIG یک فرآورده بیولوژیک و در واقع مخلوطی از گاماگلوبولین‌های موجود در خون اهدایی از دهندگان سالم است. IVIG در درمان نقایص ایمنی و التهابی، مانند کودکان دارای کمبود و نقص آنتی‌بادی، اسکلروزیس متعدد (Multiple Sclerosis (MS)) و بیماری پیوند در مقابل میزبان (Graft versus host disease (GVHD)) استفاده می‌شود (۱۱۸-

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

۱۱۶). با توجه به اینکه این دارو اصولاً آنتی‌بادی می‌باشد و نیمه‌عمر قسمت اعظم آنتی‌بادی‌های خون حدود سه هفته است این فرآورده در افراد مبتلا به نقص ایمنی به فاصله ۴-۳ هفته یکبار تزریق می‌شود. در واقع، این درمان، سبب تنظیم موقت سیستم ایمنی در افراد می‌شود. واکنش‌های جانبی و نامطلوب به دنبال تزریق IVIG اغلب در کمتر از ۵ درصد موارد با طیف ۱ تا ۱۵ درصد گزارش شده‌اند (۱۱۹). در برخی از موارد، تزریق IVIG، به علت وجود مولکول‌های به هم چسبیده ایمونوگلوبین سبب فعال شدن سیستم کمپلمان می‌گردد و می‌تواند با واسطه کمپلکس آنتی‌بادی- آنتی ژن منجر به التهاب شود. در بیمارانی که دارای نقص IgA (IgA deficiency) هستند، در اثر تزریق IVIG، به علت تولید آنتی‌بادی علیه IgA، می‌تواند سبب واکنش‌های شدید آنافیلاکسی یا آلرژی شود (۱۲۰،۱۲۱). درمان IVIG به عنوان یک درمان ایمونولوژیک احتمالی برای زنان مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی با افزایش نسبت Th1/Th2 و افزایش سلول‌های NK در نظر گرفته شده است (۱۲۲). معمولاً اولین تزریق IVIG قبل و یا هنگام شروع بارداری انجام شده و با فاصله زمانی ذکر شده بر حسب نظر پزشک تا ماه ششم بارداری ممکن است ادامه یابد. IVIG از طریق مکانیسم‌های مختلفی نظیر سرکوب کمپلمان، تحریک گسترش سلول‌های T سرکوب‌گر، از جنین در برابر سیستم ایمنی مادر محافظت می کند (۱۲۳،۱۲۴). همچنین این عامل می‌تواند چسبندگی سلول‌هایT را به اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی جفت انسان کاهش دهد (۱۲۵). IVIG پاسخ‌های ایمنی را به سمت پاسخ های Th2 و افزایش Treg و کاهش Th17 سوق می‌دهد (۱۲۴،۱۲۶). چندین مطالعه نشان داده‌اند که به دنبال تزریق IVIG سایتوکاین‌های سلول‌های Th1 و سلول‌های NK محیطی کاهش می‌یابد (۱۲۷،۱۲۸). از سویی دیگر، IVIG فعالیت کشندگی سلول‌های NK را از طریق بهبود عملکرد CD200 (مولکولی که سبب تقویت پاسخ‌های تنظیمی سلول های T می‌شود) سرکوب می‌کند (۱۳۰, ۱۲۹). IVIG تولید آنتی‌بادی توسط لنفوسیت‌های B را سرکوب و یا تعدیل می کند (۱۳۱،۱۳۲) و هم‌چنین IVIG می‌تواند اتو آنتی‌بادی‌های در گردش خون مادر را خنثی کند (۱۳۳). مطالعات نشان داده‌اند که تزریق IVIG می‌تواند نتایج لانه‌گزینی و بارداری را در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی، بهبود ببخشد (۱۳۴) در حالیکه یک مقاله کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۰۰ نشان داد که میزان تولد زنده (LBR) در مقایسه بین دو گروه از خانم‌های نابارور با بیش از دو انتقال ناموفق جنین که IVIG و دارونما دریافت کرده بودند، تفاوت قابل توجهی نداشته است (۱۳۵). مقادیر مصرفی متفاوتی از IVIG در بررسی‌های مختلف پیشنهاد شده است، اما در بیشتر موارد ، دوز mg/kg ۲۵۰ -۵۰۰ توصیه شده است و در اغلب مطالعات مقدار بهینه آن ۴۰۰mg/kg گزارش شده است (۱۲۹،۱۳۱،۱۳۶). از سویی دیگر، چندین مطالعه نشان داده‌اند که درمان IVIG همراه با پردنیزولون و مهار کننده TNF- α می‌تواند نرخ تولد زنده را در بیماران با سابقه چندین بار شکست در بارداری بهبود ببخشد (۱۳۷،۱۳۸). در نتیجه، IVIG ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلف از جنین در برابر سیستم ایمنی مادر محافظت کند و به عنوان یک استراتژی درمانی برای بهبود نتایج بارداری و نرخ تولد زنده در بیماران سقط مکرر یا RIF در نظر گرفته شود اگر چه شواهد کافی مبنی بر افزایش تولد زنده (LBR) به دنبال تزریق IVIG وجود ندارد (۴۶).

مهارکننده فاکتور نکروز دهنده تومور (anti-TNF-α):

افراد مبتلا به بیماری‌های سیستم ایمنی گاها دارای مقادیر بیش از حد TNF-α هستند که می‌تواند عوارض گسترده ای داشته باشد. هم‌چنین مطالعات نشان داده اند که سطح بالای TNF-αبا سقط جنین ارتباط نزدیکی دارد (۱۳۹) و نتایج مطالعات نشان داده‌اند که داروهای مهار کننده TNF-α با کاهش سایتوکاین‌های التهابی از جمله TNF-α در دوران بارداری می‌توانند، مفید باشند و نتیجه بارداری را بهبود ببخشند (۱۴۰). داروهای مهارکننده TNF-α از طریق مهارکردن فعالیت TNF-α، پاسخ‌های التهابی را از طریق مسدودکردن پروتئین شبه فیبرینوژن Fibrinogen Like Protein 2 (FGL2) کاهش می‌دهند و ممکن است، باعث

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

تغییر در نسبت سلولی Th1/Th2 شوند (۱۴۱). افزایش سطح TNF-α می‌تواند پاسخ‌های Th1 را ایجاد کند و سبب افزایش القای پروستاگلندین E2 (PGE2)، انقباضات داخل رحمی، سیستم انعقادی خون و استرس اکسیداتیو شود که این مکانیسم‌ها سبب ترومبوز عروقی جفت و در نهایت منجر به نتایج ضعیف بارداری می‌شود (۱۴۲). Adalimumab (humira) و Etanercept ، به عنوان داروهای مهارکننده TNF-α مورد تائید سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA)، در درمان ناباروری و سقط جنین استفاده شدند (۱۴۳). مطالعات نشان داده است که استفاده از Etanercept در طول آماده سازی آندومتر نتایج IVF را در زنان مبتلا به RIF بهبود می‌بخشد (۱۴۴). هم‌چنین، بررسی‌ها نشان داده‌اند که داروی Adalimumab از طریق کاهش نسبت TNF-α/IL-10 سبب افزایش میزان موفقیت بارداری در زنان تحت درمان IVF می‌شود (۱۴۵). در نتیجه با استفاده از داروهای مهارکننده TNF-α، سطح TNF-α کاهش می‌یابد و ممکن است نتایج بارداری در خانم‌های با سابقه شکست مکرر لانه‌گزینی و سقط مکرر بهبود یابد. بنابراین مطالعات بیشتری برای ارزیابی میزان اثربخشی داروهای مهار کننده TNF-α بر شکست مکرر لانه‌گزینی نیاز است.

تاکرولیموس: تاکرولیموس یک داروی قوی سرکوب کننده ایمنی محسوب می‌شود و برای جلوگیری از رد پیوند اعضا و یا در بیماری‌های خودایمن تجویز می‌شود (۱۴۶). تاکرولیموس سیستم ایمنی بدن را از طریق مهار کلسینورین سرکوب می‌کند، در نتیجه باعث کاهش سایتوکاین‌های التهابی از جمله TNFα، IL1β و IL6 می شود (۱۴۷). تاکرولیموس تکثیر لنفوسیت‌ها و تولید لنفوسیت های T سیتوتوکسیک (CTL) را مهار می‌کند و هم‌چنین سنتز و آزاد شدن واسطه‌هایی که در این فرآیند مهم هستند نظیر IL-2 را نیز مهار می‌کند. در حقیقت تاکرولیموس با اتصال به پروتئین FK506 و FKBP12 و ایجاد کمپلکس، از رونویسی ژن IL-2 و سیگنالینگ لنفوسیت‌های T بوسیله تعامل با کلسینورین جلوگیری می‌کند (۱۴۸). مطالعات مختلف نشان داده اند که تاکرولیموس بر لانه‌گزینی و بارداری تاثیر مثبت دارد. Nakagawa و همکارانش نشان دادند که تاکرولیموس با تنظیم نسبت سلولی Th1/Th2 به‌طور قابل‌توجهی بارداری بالینی و تولد زنده را در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی افزایش می‌دهد در این مطالعه بر اساس نسبت Th1/Th2، دوز ۱-۳ میلی‌گرم در روز از تاکرولیموس به بیماران توصیه شده بود (۱۴). میزان بارداری در این گروه از خانم‌ها پس از درمان تاکرولیموس ۶۴ درصد گزارش شد که به صورت معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش داشت (۱۴،۱۴۹).

نتیجه‌گیری

علی‌رغم مطالعات بسیاری که درخصوص بررسی ابعاد مختلف شکست مکرر لانه‌گزینی انجام شده است اما این اختلال بالینی همچنان به عنوان یک چالش عمومی در حوزه درمان ناباروری باقی مانده است. شکست در بارداری به دنبال هر نوع عدم تعادل در پاسخ های ایمنی (پاسخ‌های التهابی ناکافی و یا التهاب بیش از حد آندومتر در طول پنجره لانه‌گزینی)، نشان دهنده نیاز جدی به استراتژی‌های درمانی متفاوت و مناسب، برای رفع این چالش است (۶،۴۶). در حال حاضر درمان‌های ایمنی اخیر، برای بهبود نرخ باروری در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی، بر تعدیل سیستم ایمنی مادر در زمان لانه‌گزینی، از طریق افزایش یا سرکوب التهاب، متمرکز شده‌اند و یکی از مزایای درمان‌های تعدیل کننده‌های ایمنی، نداشتن عوارض جانبی جدی بر جنین است. از این‌رو در سال‌های اخیر این نوع از درمان‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند. از آنجایی‌که شکست مکرر لانه‌گزینی یک اختلال بالینی است که عوامل متعددی می‌توانند سبب بروز آن شوند و تشخیص تمام این عوامل در یک فرد دشوار است، پیشنهاد می‌گردد که خانم‌های نابارور در صورتی‌که سابقه خودایمنی نداشته و کیفیت جنین انتقالی مناسب باشد پس از سه بار انتقال جنین ناموفق، برای ارزیابی وضعیت و عملکرد سیستم ایمنی به متخصصین ایمونولوژی ارجاع داده شوند. متخصصین

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

ایمونولوژی، در مواجهه با این زوجین، درباره علل این اختلال با تأکید بر علل قابل اصلاح، توضیح می‌دهند و موثرترین روش درمانی را برای بهبود وضعیت سیستم ایمنی خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی، ارائه می‌دهند. اما از آنجایی‌که، هیچ آزمایش تشخیصی قطعی برای تائید اختلالات ایمنی در خانم‌های مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی وجود ندارد، درمان‌های ایمنی اغلب به صورت تجربی و بدون شواهد قوی در مورد اثر بخشی شروع می‌شوند (۴۶). در نتیجه با توجه به پیچیدگی علل شکست مکرر لانه گزینی، در حال حاضر پزشکی شخص‌محور برای این خانم‌ها توصیه می‌شود تا با توجه به شرح حال، نتیجه آزمایشات و سابقه بالینی هر خانم، درمان منحصر به فرد پیشنهاد گردد (۳۰). از سوی دیگر، انجام کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده به منظور بررسی بیشتر راهکارهای درمانی تعدیل‌کننده ایمنی، ضروری است تا بتوان به درمان این اختلال کمک کرد. بنابراین مطالعات بیشتر برای دستیابی به رویکردهای استاندارد تشخیصی و درمانی ایمنولوژیک، در جهت افزایش اثربخشی مداخلات درمانی و افزایش میزان موفقیت سیکل‌های درمان ART، دراین خانم‌ها مورد نیاز است.

سپاس‌گزاری

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر خود را از اعضای محترم کارگروه علمی((شکست مکرر لانه گزینیRIF و سقط مکرر RPL)) پژوهشگاه رویان اعلام می دارند.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

References:

1-Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. ***The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017.*** Hum Reprod 2017; 32(9): 1786-801.

2-Ali SB, Jeelall Y, Pennell CE, Hart R, McLean-Tooke A, Lucas M. ***The Role of Immunological Testing and Intervention in Reproductive Medicine: A Fertile Collaboration?*** Am J Reprod Immunol 2018; 79(3).

3-Shufaro Y, Schenker JGJIJoI, Medicine F. ***Implantation Failure, Etiology, Diagnosis and Treatment.*** International Journal of Infertility & Fetal Medicine 2013; 2: 1-7.

4-Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirol A, Gurgan T, et al. ***Recurrent Implantation Failure: Definition and Management.*** Reprod Biomed Online 2014; 28(1): 14-38.

5-Davari-Tanha F, Shahrokh Tehraninejad E, Ghazi M, Shahraki Z. ***The Role of G-CSF in Recurrent Implantation Failure–A Randomized Double Blind Placebo Control Trial.*** Int J Reprod Biomed 2016; 14(12): 737-42.

6-Lédée N, Petitbarat M, Prat-Ellenberg L, Dray G, Cassuto GN, Chevrier L, et al. ***Endometrial Immune Profiling: A Method to Design Personalized Care in Assisted Reproductive Medicine.*** Front Immunol 2020; 11: 1032.

7-Cline AM, Kutteh WH. ***Is There a Role of Autoimmunity in Implantation Failure after in-Vitro***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

Fertilization? Curr Opin Obstet Gynecol 2009; 21(3): 291-5.

8-Makrigiannakis A, Petsas G, Toth B, Relakis K, Jeschke U. ***Recent Advances in Understanding Immunology of Reproductive Failure.*** J Reprod Immunol 2011; 90(1): 96-104.

9-Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. ***T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells.*** Front Immunol 2020; 11: 2025.

10- Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, Serhal P, Seshadri S. ***The Role of Immunotherapy in in Vitro Fertilization and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis.*** Fertil Steril 2018; 110(6): 1089-100.

11- Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. ***Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy.*** Am J Reprod Immunol 2010; 63(6): 601-10.

12- Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, et al. ***Molecular Cues to Implantation.*** Endocr Rev 2004; 25(3): 341-73.

13- Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. ***Inflammation and Pregnancy: The Role of the Immune System at the Implantation Site.*** Ann N Y Acad Sci 2011; 1221(1): 80-7.

14-Nakagawa K, Kwak-Kim J, Ota K, Kuroda K, Hisano M, Sugiyama R, et al. ***Immunosuppression with Tacrolimus Improved Reproductive Outcome of Women with Repeated Implantation Failure and Elevated Peripheral Blood TH1/TH2 Cell Ratios.*** Am J Reprod Immunol 2015; 73(4): 353-61.

15-Liang PY, Diao LH, Huang CY, Lian RC, Chen X, Li GG, et al. ***The Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokine Profile in Peripheral Blood of Women with Recurrent Implantation Failure.*** Reprod Biomed Online 2015; 31(6): 823-6.

16-Lédée-Bataille N, Bonnet-Chea K, Hosny G, Dubanchet S, Frydman R, Chaouat G. ***Role of the Endometrial Tripod Interleukin-18,-15, and-12 in Inadequate Uterine Receptivity in Patients with a History of Repeated in Vitro Fertilization–Embryo Transfer Failure.*** Fertil Steril 2005; 83(3): 598-605.

17-Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. ***FOXP3+ Regulatory T Cells in the Human Immune System.*** Nat Rev Immunol 2010; 10(7): 490-500.

18-Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM. ***Potentiating Maternal Immune Tolerance in Pregnancy: A New Challenging Role for Regulatory T Cells.*** Placenta 2014; 35(4): 241-8.

19-Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Kayem G, et al. ***Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is there a Place for Immunomodulation?*** Am J Reprod Immunol 2016; 76(1): 8-28.

20-Ghaebi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Ahmadi M, Eghbal-Fard S, Dolati S, Nouri M, et al. ***T Cell Subsets in Peripheral Blood of Women with Recurrent Implantation Failure.*** J Reprod Immunol 2019; 131: 21-9.

21-Ahmadi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Ghaebi M, Aghebati-Maleki L, Dolati S, Farzadi L, et al. ***Regulatory T Cells Improve Pregnancy Rate in RIF Patients after Additional IVIG Treatment.*** Syst Biol Reprod Med 2017; 63(6): 350-9.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

22- 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): 429-38.

23- Bulmer JN, Lash GE. ***Human Uterine Natural Killer Cells: A Reappraisal.*** Mol Immunol 2005; 42(4): 511-21.

24- Erlebacher A. ***Immunology of the Maternal-Fetal Interface.*** Annu Rev Immunol 2013; 31: 387-411.

25- Vacca P, Mingari MC, Moretta L. ***Natural Killer Cells in Human Pregnancy.*** J Reprod Immunol 2013; 97(1): 14-9.

26- Moffett A, Shreeve N. ***First Do No Harm: Uterine Natural Killer (NK) Cells on Assisted Reproduction.*** Hum Reprod 2015; 30(7): 1519-25.

27- Jiang R, Yan G, Xing J, Wang Z, Liu Y, Wu H, et al. ***Abnormal Ratio of CD 57+ Cells To CD 56+ Cells in Women with Recurrent Implantation Failure.*** Am J Reprod Immunol 2017; 78(5).

28- Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, et al., editors. ***Antiphospholipid Antibodies and the Antiphospholipid Syndrome: Pathogenic Mechanisms.*** Semin Thromb Hemost 2008; 34(3): 236-50.

29- Karata S, Aydin Y, Ocer F, Buyru A, Balci H. ***Hereditary Thrombophilia, Anti-Beta2 Glycoprotein 1 Igm, and Anti-Annexin V Antibodies in Recurrent Pregnancy Loss.*** Am J Reprod Immunol 2012; 67(3): 251-5.

30- Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. ***Recurrent Implantation Failure-Update Overview on Etiology, Diagnosis, Treatment and Future Directions.*** Reprod Biol Endocrinol 2018; 16(1): 121.

31- Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, et al. ***Acquired and Inherited Thrombophilia: Implication in Recurrent IVF and Embryo Transfer Failure.*** Hum Reprod 2006; 21(10): 2694-8.

32- Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, et al. ***Embryo Implantation after Assisted Reproductive Procedures and Maternal Thrombophilia.*** Haematologica 2003; 88(7): 789-93.

33- Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. ***Complement Activation Induces Dysregulation of Angiogenic Factors and Causes Fetal Rejection and Growth Restriction.*** J Exp Med 2006; 203(9): 2165-75.

34- Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. ***Thrombophilia and Outcomes of Assisted Reproduction Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis.*** The Journal of the American Society of Hematology 2011; 118(10): 2670-8.

35- Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. ***Diagnosis and Management of Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome.*** Thromb Haemost 2015; 113(01): 13-9.

36- Azem F, Many A, Ben Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB. ***Increased Rates of Thrombophilia in Women with Repeated IVF Failures.*** Hum Reprod 2004; 19(2): 368-70.

37- Ramírez-Sandoval R, Sánchez-Rodríguez SH, Herrera-van Oostdam D, Avalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. ***Antinuclear Antibodies Recognize Cellular Autoantigens Driven by Apoptosis.*** Joint Bone Spine 2003; 70(3): 187-94.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

38-Tincani A, Nuzzo M, Motta M, Zatti S, Lojacono A, Faden D. ***Autoimmunity and Pregnancy: Autoantibodies and Pregnancy in Rheumatic Diseases.*** Ann N Y Acad Sci 2006; 1069(1): 346-52.

39-Ying Y, Zhong YP, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, Li J. ***Antinuclear Antibodies Predicts a Poor IVF-ET Outcome: Impaired Egg and Embryo Development and Reduced Pregnancy Rate.*** Immunol Invest 2012; 41(5): 458-68.

40-Kikuchi K, Shibahara H, Hirano Y, Kohno T, Hirashima C, Suzuki T, et al. ***Antinuclear Antibody Reduces the Pregnancy Rate in the First IVF-ET Treatment Cycle but Not the Cumulative Pregnancy Rate without Specific Medication.*** Am J Reprod Immunol 2003; 50(4): 363-7.

41-Deocharan B, Qing X, Beger E, Putterman C. ***Antigenic Triggers and Molecular Targets for Anti-Double-Stranded DNA Antibodies.*** Lupus 2002; 11(12): 865-71.

42-Hahn BH. ***Antibodies to DNA.*** N Engl J Med 1998; 338(19): 1359-68.

43-Yu CL, Huang MH, Tsai CY, Tsai YY, Tsai ST, Sun KH, et al. ***The Effect of Human Polyclonal Anti-Dsdna Autoantibodies on Apoptotic Gene Expression in Cultured Rat Glomerular Mesangial Cells.*** Scand J Rheumatol 1998; 27(1): 54-60.

44-Fan J, Zhong Y, Chen C. ***Impacts of Anti-Dsdna Antibody on in Vitro Fertilization-Embryo Transfer and Frozen-Thawed Embryo Transfer.*** J Immunol Res 2017: 2017: 8596181.

45-Kwak-Kim J, Han AR, Gilman-Sachs A, Fishel S, Leong M, Shoham Z. ***Current Trends of Reproductive Immunology Practices in in Vitro Fertilization (IVF)-A First World Survey Using IVF-Worldwide. com.*** Am J Reprod Immunol 2013; 69(1): 12-20.

46-Genest G, Banjar S, Almasri W, Beauchamp C, Benoit J, Buckett W, et al. ***Immunomodulation for Unexplained Recurrent Implantation Failure: Where are We Now?*** Reproduction 2023; 165(2): R39-R60.

47-Yu X, Gao C, Dai C, Yang F, Deng X. ***Endometrial Injury Increases Expression of Hypoxia-Inducible Factor and Angiogenesis in the Endometrium of Women with Recurrent Implantation Failure.*** Reprod Biomed Online 2019; 38(5): 761-7.

48-Gnainsky Y, Granot I, Aldo P, Barash A, Or Y, Mor G, et al. ***Biopsy-Induced Inflammatory Conditions Improve Endometrial Receptivity: The Mechanism of Action.*** Reproduction 2015; 149(1): 75-85.

49-Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Racicot K, Mor G. ***The Role of Inflammation for a Successful Implantation.*** Am J Reprod Immunol 2014; 72(2): 141-7.

50-Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Valenti G, Sapia F, Kamath MS, et al. ***Endometrial Scratch Injury for Women with One or More Previous Failed Embryo Transfers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.*** Fertil Steril 2018; 110(4): 687-702.e2.

51-Sar-Shalom Nahshon C, Sagi-Dain L, Wiener-Megnazi Z, Dirnfeld M. ***The Impact of Intentional Endometrial Injury on Reproductive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis.*** Hum Reprod Update 2019; 25(1): 95-113.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

52-Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, Nastri CO, Raine-Fenning N, Martins WP. ***Endometrial Injury in Women Undergoing in Vitro Fertilisation (IVF).*** Cochrane Database Syst Rev 2021; 6(6): CD009517.

53-Yu N, Yang J, Guo Y, Fang J, Yin T, Luo J, et al. ***Intrauterine Administration of Peripheral Blood Mononuclear Cells (Pbmcs) Improves Endometrial Receptivity in Mice with Embryonic Implantation Dysfunction.*** Am J Reprod Immunol 2014; 71(1): 24-33.

54-Ideta A, Sakai S, Nakamura Y, Urakawa M, Hayama K, Tsuchiya K, et al. ***Administration of Peripheral Blood Mononuclear Cells Into The Uterine Horn To Improve Pregnancy Rate Following Bovine Embryo Transfer.*** Anim Reprod Sci 2010; 117(1-2): 18-23.

55-Maleki-Hajiagha A, Razavi M, Rezaeinejad M, Rouholamin S, Almasi-Hashiani A, Pirjani R, et al. ***Intrauterine Administration of Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Recurrent Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis.*** J Reprod Immunol 2019; 131: 50-6.

56-Yang DN, Wu JH, Geng L, Cao LJ, Zhang QJ, Luo JQ, et al. ***Efficacy of Intrauterine Perfusion of Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) for Infertile Women Before Embryo Transfer: Meta-Analysis.*** J Obstet Gynaecol 2020; 40(7): 961-8.

57-Pourmoghadam Z, Abdolmohammadi-Vahid S, Pashazadeh F, Aghebati-Maleki L, Ansari F, Yousefi M. ***Efficacy of Intrauterine Administration of Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells on the Pregnancy Outcomes in Patients with Recurrent Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis.*** J Reprod Immunol 2020; 137: 103077.

58-Liu J, Ying Y, Wang S, Li J, Xu J, Lv P, et al. ***The Effects and Mechanisms of GM-CSF on Endometrial Regeneration.*** Cytokine 2020; 125: 154850.

59-Zhao XY, Wang YT, Mo XD, Zhao XS, Wang YZ, Chang YJ, et al. ***Higher Frequency of Regulatory T Cells in Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)-Primed Bone Marrow Grafts Compared With G-CSF-Primed Peripheral Blood Grafts.*** J Transl Med 2015; 13: 145.

60-Würfel W. ***Treatment with Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients with Repetitive Implantation Failures and/or Recurrent Spontaneous Abortions.*** J Reprod Immunol 2015; 108: 123-35.

61-Aleyasin A, Abediasl Z, Nazari A, Sheikh M. ***Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Repeated IVF Failure, a Randomized Trial.*** Reproduction 2016; 151(6): 637-42.

62-Kalem Z, Namli Kalem M, Bakirarar B, Kent E, Makrigiannakis A, Gurgan T. ***Intrauterine G-CSF Administration in Recurrent Implantation Failure (RIF): An Rct.*** Sci Rep 2020; 10(1): 5139.

63-Arefi S, Fazeli E, Esfahani M, Borhani N, Yamini N, Hosseini A, et al. ***Granulocyte-Colony Stimulating Factor May Improve Pregnancy Outcome in Patients with History of Unexplained Recurrent Implantation Failure: An RCT.*** Int J Reprod Biomed 2018; 16(5): 299-304.

64-Srivastava A, Sengupta J, Kriplani A, Roy KK, Ghosh D. ***Profiles of Cytokines Secreted by Isolated***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

Human Endometrial Cells Under the Influence of Chorionic Gonadotropin during the Window of Embryo Implantation. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 116.

65-Bourdiec A, Calvo E, Rao CV, Akoum A. ***Transcriptome Analysis Reveals New Insights into the Modulation of Endometrial Stromal Cell Receptive Phenotype by Embryo-Derived Signals Interleukin-1 and Human Chorionic Gonadotropin: Possible Involvement in Early Embryo Implantation.*** PLoS One 2013; 8(5): e64829.

66-Gong H, Chen Y, Xu J, Xie X, Yu D, Yang B, et al. ***The Regulation of Ovary and Conceptus on the Uterine Natural Killer Cells during Early Pregnancy.*** Reprod Biol Endocrinol 2017; 15(1): 37.

67-Diao LH, Li GG, Zhu YC, Tu WW, Huang CY, Lian RC, et al. ***Human Chorionic Gonadotropin Potentially Affects Pregnancy Outcome in Women with Recurrent Implantation Failure by Regulating the Homing Preference of Regulatory T Cells.*** Am J Reprod Immunol 2017; 77(3).

68-Xie H, Zeng H, He D, Liu N. ***Effect of Intrauterine Perfusion of Human Chorionic Gonadotropin before Embryo Transfer after Two or more Implantation Failures: A Systematic Review and Meta-Analysis.*** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 243: 133-8.

69-Huang P, Wei L, Li X. ***A Study of Intrauterine Infusion of Human Chorionic Gonadotropin (Hcg) before Frozen-Thawed Embryo Transfer after Two or more Implantation Failures.*** Gynecol Endocrinol 2017; 33(1): 67-9.

70-Hussain M, Javeed A, Ashraf M, Zhao Y, Mukhtar MM, Rehman MU. ***Aspirin and Immune System.*** Int Immunopharmacol 2012; 12(1): 10-20.

71-Zhang X, Guo F, Wang Q, Bai W, Zhao A. ***Low-Dose Aspirin Treatment Improves Endometrial Receptivity in the Midluteal Phase in Unexplained Recurrent Implantation Failure.*** Int J Gynaecol Obstet 2022; 156(2): 225-30.

72-Levine LD, Holland TL, Kim K, Sjaarda LA, Mumford SL, Schisterman EF. ***The Role of Aspirin and Inflammation on Reproduction: The Eager Trial.*** Can J Physiol Pharmacol 2019; 97(3): 187-92.

73-Schisterman EF, Silver RM, Lesher LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al . ***Preconception Low-Dose Aspirin and Pregnancy Outcomes: Results from the Eager Randomised Trial.*** Lancet 2014; 384(9937): 29-36.

74-Dentali F, Ageno W, Rezoagli E, Rancan E, Squizzato A, Middeldorp S, et al. ***Low-Dose Aspirin for in Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature.*** J Thromb Haemost 2012; 10(10): 2075-85.

75-Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. ***Aspirin for in Vitro Fertilisation.*** Cochrane Database Syst Rev 2016 ; 11(11): CD004832.

76-Mulloy B. ***The Non-Anticoagulant Promise of Heparin and is Mimetics.*** Curr Opin Pharmacol 2019; 46: 50-4.

77-Li JP, Vlodavsky I. ***Heparin, Heparan Sulfate and Heparanase in Inflammatory Reactions.*** Thromb Haemost 2009; 102(5): 823-8.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

78-Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, Nardo LG. ***Adjunct Low-Molecular-Weight Heparin to Improve Live Birth Rate after Recurrent Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis.*** Hum Reprod Update 2013; 19(6): 674-84.

79-Lodigiani C, Di Micco P, Ferrazzi P, Librè L, Arfuso V, Polatti F, et al. ***Low-Molecular-Weight Heparin in Women with Repeated Implantation Failure.*** Womens Health (Lond) 2011; 7(4): 425-31.

80-Yang XL, Chen F, Yang XY, Du GH, Xu Y. ***Efficacy of Low-Molecular-Weight Heparin on the Outcomes of in Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Pregnancy in Non-Thrombophilic Women: A Meta-Analysis.*** Acta Obstet Gynecol Scand 2018; 97(9): 1061-72.

81-Johnson RD, Polakoski K, Everson WV, Nelson DMJAjoo, gynecology. ***Aspirin Induces Increased Expression of Both Prostaglandin H Synthase-1 and Prostaglandin H Synthase-2 in Cultured Human Placental Trophoblast.*** Am J Obstet Gynecol 1997; 177(1): 78-85.

82-Krigstein M, Sacks G. ***Prednisolone for Repeated Implantation Failure Associated with High Natural Killer Cell Levels.*** J Obstet Gynaecol 2012; 32(6): 518-9.

83-Leung YP, Kaplan GG, Coward S, Tanyingoh D, Kaplan BJ, Johnston DW, et al. ***Intrapartum Corticosteroid Use Significantly Increases the Risk of Gestational Diabetes in Women with Inflammatory Bowel Disease.*** J Crohns Colitis 2015; 9(3): 223-30.

84-Silver RM, Branch DW, Scott JR. ***Prednisone and Aspirin in Women with Recurrent Fetal Loss.*** N Engl J Med 1997; 337(22): 1629-30.

85-Kurtoğlu S, Sarıcı D, Akın MA, Daar G, Korkmaz L, Memur Ş. ***Fetal Adrenal Suppression Due to Maternal Corticosteroid Use: Case Report.*** J Clin Res Pediatr Endocrinol 2011; 3(3): 160-2.

86-Robertson SA, Jin M, Yu D, Moldenhauer LM, Davies MJ, Hull ML, et al. ***Corticosteroid Therapy in Assisted Reproduction–Immune Suppression is a Faulty Premise.*** Hum Reprod 2016; 31(10): 2164-73.

87-Abdolmohammadi-Vahid S, Danaii S, Hamdi K, Jadidi-Niaragh F, Ahmadi M, Yousefi M. ***Novel Immunotherapeutic Approaches for Treatment of Infertility***. Biomed Pharmacother 2016: 84: 1449-59.

88-Addison RS, Maguire DJ, Mortimer RH, Roberts MS, Cannell GR. ***Pathway and Kinetics of Prednisolone Metabolism in the Human Placenta.*** J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 44(3): 315-20.

89-Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Omu A, Al-Shamali E, Ashkanani L. ***Th1 and Th2 Cytokine Profiles in Recurrent Aborters with Successful Pregnancy and with Subsequent Abortions.*** Hum Reprod 2001; 16(10): 2219-26.

90-Xu B, Makris A, Thornton C, Hennessy A. ***Glucocorticoids Inhibit Placental Cytokines from Cultured Normal and Preeclamptic Placental Explants.*** Placenta 2005; 26(8-9): 654-60.

91-Fawzy M, El-Refaeey AA. ***Does Combined Prednisolone and Low Molecular Weight Heparin Have a Role in Unexplained Implantation Failure?*** Arch Gynecol Obstet 2014; 289(3): 677-80.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

92- Lédée N, Prat-Ellenberg L, Petitbarat M, Chevrier L, Simon C, Irani EE, et al. ***Impact of Prednisone in Patients with Repeated Embryo Implantation Failures: Beneficial or Deleterious?*** J Reprod Immunol 2018; 127: 11-5.

93- Huang Q, Wu H, Li M, Yang Y, Fu X. ***Prednisone Improves Pregnancy Outcome in Repeated Implantation Failure by Enhance Regulatory T Cells Bias.*** J Reprod Immunol 2021; 143: 103245.

94- Benschop L, Seshadri S, Toulis KA, Vincent K, Child T, Granne IE, et al. ***Immune Therapies for Women with History of Failed Implantation Undergoing IVF Treatment.*** Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 1.

95- Forges T, Monnier-Barbarino P, Guillet-May F, Faure GC, Béné MC. ***Corticosteroids in Patients with Antiovarian Antibodies Undergoing in Vitro Fertilization: A Prospective Pilot Study.*** Eur J Clin Pharmacol 2006; 62(9): 699-705.

96- Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. ***First-Trimester Low-Dose Prednisolone in Refractory Antiphospholipid Antibody–Related Pregnancy Loss.*** Blood 2011; 117(25): 6948-51.

97- Han AR, Ahn H, Vu P, Park JC, Gilman-Sachs A, Beaman K, et al. ***Obstetrical Outcome of Anti-Inflammatory and Anticoagulation Therapy in Women with Recurrent Pregnancy Loss or Unexplained Infertility.*** Am J Reprod Immunol 2012; 68(5): 418-27.

98- Cooper S, Laird SM, Mariee N, Li TC, Metwally M. ***The Effect of Prednisolone on Endometrial Uterine NK Cell Concentrations and Pregnancy Outcome in Women with Reproductive Failure. A Retrospective Cohort Study.*** J Reprod Immunol 2019; 131: 1-6.

99- Schumacher A, Zenclussen AC. ***Regulatory T Cells: Regulators of Life.*** Am J Reprod Immunol 2014; 72(2): 158-70.

100- Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseau A, Tincani A, De Caroli S, Alijotas-Reig J, et al. ***Obstetrical APS: Is there a Place for Hydroxychloroquine to Improve the Pregnancy Outcome?*** Autoimmun Rev 2015; 14(1): 23-9.

101- Ghasemnejad-Berenji H, Ghaffari Novin M, Hajshafiha M, Nazarian H, Hashemi SM, Ilkhanizadeh B, et al. ***Immunomodulatory Effects of Hydroxychloroquine on Th1/Th2 Balance in Women with Repeated Implantation Failure.*** Biomed Pharmacother 2018; 107: 1277-85.

102- Mirzaei M, Amirajam S, Moghimi ES, Behzadi S, Rohani A, Zerangian N, et al .***The Effects of Hydroxychloroquine on Pregnancy Outcomes in Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis.*** J Med Life 2023; 16(2): 189-94.

103- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. ***Clinical Efficacy and Side Effects of Antimalarials in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review.*** Ann Rheum Dis 2010; 69(01): 20-8.

104- Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. ***Ocular Toxicity in Children Exposed in Utero to Antimalarial Drugs: Review of the Literature.*** J Rheumatol 2011; 38(12): 2504-8.

105- Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojacono A, Marchesi A, et al. ***Follow-Up of Infants Exposed to Hydroxychloroquine Given to Mothers during***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

Pregnancy and Lactation. J Perinatol 2005; 25(2): 86-9.

106- Sadeghpour S, Ghasemnejad Berenji M, Nazarian H, Ghasemnejad T, Nematollahi MH, Abroon S, et al. ***Effects of Treatment with Hydroxychloroquine on the Modulation of Th17/Treg Ratio and Pregnancy Outcomes in Women with Recurrent Implantation Failure: Clinical Trial.*** Immunopharmacol Immunotoxicol 2020; 42(6): 632-42.

107- Guo Y, Su Y, Zhang M, Ji H, Zhao C, Ling X, et al. ***Hydroxychloroquine Improves Pregnancy Outcomes in Patients Undergoing Frozen Embryo Transfer with Positive Serum Autoantibodies.*** Am J Reprod Immunol 2023; 90(1): e13732.

108- Shreeve N, Sadek K. ***Intralipid Therapy for Recurrent Implantation Failure: New Hope or False Dawn?*** J Reprod Immunol 2012; 93(1): 38-40.

109- 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.

110- Carp H. ***Immunotherapy for Recurrent Pregnancy Loss.*** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2019; 60: 77-86.

111- Granato D, Blum S, Rössle C, Le Boucher J, Malnoë A, Dutot G. ***Effects of Parenteral Lipid Emulsions with Different Fatty Acid Composition on Immune Cell Functions in Vitro.*** JPEN J Parenter Enteral Nutr 2000; 24(2): 113-8.

112- Tezuka H, Sawada H, Sakoda H, Itoh K, Nishikori M, Amagai T, et al. ***Suppression of Genetic Resistance to Bone Marrow Grafts and Natural Killer Activity by Administration of Fat Emulsion.*** Exp Hematol 1988; 16(7): 609-12.

113- Al-Zebeidi J, Agdi M, Lary S, Al-Obaid S, Salim G, Al-Jaroudi D. ***Effect of Empiric Intravenous Intralipid Therapy on Pregnancy Outcome in Women with Unexplained Recurrent Implantation Failure Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection-Embryo Transfer Cycle: A Randomized Controlled Trial.*** Gynecol Endocrinol 2020; 36(2): 131-4.

114- Coulam CB. ***Intralipid Treatment for Women with Reproductive Failures.*** Am J Reprod Immunol 2021; 85(4): e13290.

115- 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.

116- Muyayalo KP, Li ZH, Mor G, Liao AH. ***Modulatory Effect of Intravenous Immunoglobulin on Th17/Treg Cell Balance in Women with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion.*** Am J Reprod Immunol 2018; 80(4): e13018.

117- Luke PP, Jordan ML, Scantlebury VP, Vivas CA, Fedorek S, Hakala TR, et al. ***Reversal of Steroid and Antibody-Resistant Rejection Using Ivig in Renal Transplant Patients.*** 2000; 69(8): S225.

118- Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, Belfort MA, Gonik B. ***Obstetric Uses of Intravenous Immunoglobulin: Successes, Failures, and Promises***. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(4 Suppl): S133-8.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

119- Ghaffari J, Gharegozlou M, Mohammadzadeh E, Nazari Z. ***Adverse Reaction Following Intravenous Immunoglobulin in Primary Immunodeficiency Patients.*** J Mazandaran Univ Med Sci 2007; 17(61): 114-21.

120- Nydegger UE, Fierz W, Risch L. ***Benefits and Risks of Iga in Immunoglobulin Preparations***. Transfus Apher Sci 2012; 46(1): 97-102.

121- Vassallo RR. ***Iga Anaphylactic Transfusion Reactions. Part I. Laboratory Diagnosis, Incidence, and Supply of Iga-Deficient Products.*** Immunohematology 2004; 20(4): 226-33.

122- Li J, Chen Y, Liu C, Hu Y, Li L. ***Intravenous Immunoglobulin Treatment for Repeated IVF/ICSI Failure and Unexplained Infertility: A Systematic Review and a Meta-Analysis.*** Am J Reprod Immunol 2013; 70(6): 434-47.

123- Kwak JY, Quilty EA, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Beer AE. ***Intravenous Immunoglobulin Infusion Therapy in Women with Recurrent Spontaneous Abortions of Immune Etiologies.*** J Reprod Immunol 1995; 28(3): 175-88.

124- Ahmadi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Ghaebi M, Aghebati-Maleki L, Afkham A, Danaii S, et al. ***Effect of Intravenous Immunoglobulin on th1 and Th2 Lymphocytes and Improvement of Pregnancy Outcome in Recurrent Pregnancy Loss (RPL).*** Biomed Pharmacother 2017; 92: 1095-102.

125- Jerzak M, Rechberger T, Górski A. ***Intravenous Immunoglobulin Therapy Influences T Cell Adhesion to Extracellular Matrix in Women with a History of Recurrent Spontaneous Abortions.*** Am J Reprod Immunol 2000; 44(6): 336-41.

126- Ahmadi M, Aghdam SA, Nouri M, Babaloo Z, Farzadi L, Ghasemzadeh A, et al. ***Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Treatment Modulates Peripheral Blood Th17 and Regulatory T Cells in Recurrent Miscarriage Patients: Non Randomized, Open-Label Clinical Trial.*** Immunol Lett 2017; 192: 12-9.

127- Graphou O, Chioti A, Pantazi A, Tsukoura C, Kontopoulou V, Guorgiadou E, et al. ***Effect of Intravenous Immunoglobulin Treatment on the Th1/Th2 Balance in Women with Recurrent Spontaneous Abortions.*** Am J Reprod Immunol 2003; 49(1): 21-9.

128- Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, Castillo-Rama M, García-Segovia A, Gil J, et al. ***Intravenous Immunoglobulin Treatment Increased Live Birth Rate in a S Panish Cohort of Women with Recurrent Reproductive Failure and Expanded CD 56(+) Cells.*** Am J Reprod Immunol 2012; 68(1): 75-84.

129- Virro MR, Winger EE, Reed JL. ***Intravenous Immunoglobulin for Repeated IVF Failure and Unexplained Infertility.*** Am J Reprod Immunol 2012; 68(3): 218-25.

130- Clark DA, Wong K, Banwatt D, Chen Z, Liu J, Lee L, et al. ***CD200-Dependent and Noncd200-Dependant Pathways of NK Cell Suppression by Human IVIG.*** J Assist Reprod Genet 2008; 25(2-3): 67-72.

131- Ramos-Medina R, García-Segovia A, Gil J, Carbone J, Aguarón de la Cruz A, Seyfferth A, et al. ***Experience in Ivi G Therapy for Selected Women with Recurrent Reproductive Failure and Nk Cell Expansion.*** Am J Reprod Immunol 2014; 71(5): 458-66.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

132- Coulam CB, Acacio B. ***Does Immunotherapy for Treatment of Reproductive Failure Enhance Live Births?*** Am J Reprod Immunol 2012; 67(4): 296-304.

133- Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Würfel W, Thaler CJ, et al. ***Recurrent Miscarriage: Current Concepts in Diagnosis and Treatment.*** J Reprod Immunol 2010; 85(1): 25-32.

134- Abdolmohammadi-Vahid S, Pashazadeh F, Pourmoghaddam Z, Aghebati-Maleki L, Abdollahi-Fard S, Yousefi M. ***The Effectiveness of IVIG Therapy in Pregnancy and Live Birth Rate of Women with Recurrent Implantation Failure (RIF): A Systematic Review and Meta-Analysis.*** J Reprod Immunol 2019; 134-135: 28-33.

135- Stephenson MD, Fluker MR. ***Treatment of Repeated Unexplained in Vitro Fertilization Failure with Intravenous Immunoglobulin: A Randomized, Placebo-Controlled Canadian Trial.*** Fertil Steril 2000; 74(6): 1108-13.

136- Kim DJ, Lee SK, Kim JY, Na BJ, Hur SE, Lee M, et al. ***Intravenous Immunoglobulin G Modulates Peripheral Blood T H17 and F Oxp3+ Regulatory T Cells in Pregnant Women with Recurrent Pregnancy Loss.*** Am J Reprod Immunol 2014; 71(5): 441-50.

137- Nyborg KM, Kolte AM, Larsen EC, Christiansen OB. ***Immunomodulatory Treatment with Intravenous Immunoglobulin and Prednisone in Patients with Recurrent Miscarriage and Implantation Failure after in Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection.*** Fertil Steril 2014; 102(6): 1650-5.e1.

138- Winger EE, Reed JL. ***Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Intravenous Immunoglobulin Improves Live Birth Rates in Women with Recurrent Spontaneous Abortion.*** Am J Reprod Immunol 2008; 60(1): 8-16.

139- Ohams M, Jerzak M, Górski A. ***Effects of Sildenafil Citrate and Etanercept Treatment on TNF-A Levels in Peripheral Blood of Women with Recurrent Miscarriage.*** Ginekol Pol 2015; 86(7): 520-4.

140- Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Goeb V, et al. ***Exposition To Anti-TNF Drugs during Pregnancy: Outcome of 15 Cases and Review of the Literature.*** Joint Bone Spine 2009; 76(1): 28-34.

141- Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, et al ***Determination of Clinical Cellular Immune Markers in Women with Recurrent Pregnancy Loss.*** Am J Reprod Immunol 2013; 70(5): 398-411.

142- Zhang C, Deng X, Zhang X, Pan Z, Zhao W, Zhang Y, et al. ***Association between Serum TNF-A Levels and Recurrent Spontaneous Miscarriage: A Meta-Analysis.*** Am J Reprod Immunol 2016; 75(2): 86-93.

143- Chambers CD, Johnson DL. ***Emerging Data on the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Medications in Pregnancy.*** Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012; 94(8): 607-11.

144- Santiago KY, López-Bayghen E. ***Endometrial Preparation with Etanercept Increases Embryo Implantation and Live Birth in Women Suffering from Implantation Failure during in Vitro Fertilization.*** Fertility and Sterility 2019; 112(3): e166.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

145- Winger EE, Reed JL, Ashoush S, Ahuja S, El-Toukhy T, Taranissi M. ***Treatment with Adalimumab (Humira®) and Intravenous Immunoglobulin Improves Pregnancy Rates in Women Undergoing IVF.*** Am J Reprod Immunol 2009; 61(2): 113-20.

146- Rath T. ***Tacrolimus in Transplant Rejection.*** Expert Opin Pharmacother 2013; 14(1): 115-22.

147- Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. ***Mode of Action of Tacrolimus (FK506): Molecular and Cellular Mechanisms.*** Ther Drug Monit 1995; 17(6): 584-91.

148- Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. ***Calcineurin is a Common Target of Cyclophilin-Cyclosporin a and FKBP-FK506 Complexes.*** Cell 1991; 66(4): 807-15.

149- Bahrami-Asl Z, Farzadi L, Fattahi A, Yousefi M, Quinonero A, Hakimi P, et al. ***Tacrolimus Improves the Implantation Rate in Patients with Elevated Th1/2 Helper Cell Ratio and Repeated Implantation Failure (RIF).*** Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80(08): 851-62.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

CC BY-NC 4.0

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 31| NO 12 | Mar 2024

Received: 25 Sep 2023
Accepted: 19 Dec 2023

Recurrent Implantation Failure from an Immunological Point of View

Soolmaz Habibi[1], Fariba Ramezanali[1], Parisa Mostafaei[1], Elham Amirchaghmaghi[†1]

Review Article

Introduction: Repeated implantation failure (RIF) is one of the main challenges in modern infertility treatments. Although assisted reproductive technology (ART) has undergone a lot of progression over the last recent years, some women still experience implantation failure after several embryo transfers (ET). Disruption of the mother's immunologic tolerance towards the fetus is one of the risk factors that increases the possibility of rejection the semi-allogeneic embryo by the mother's immune system and causes failure of embryo implantation. Studies have shown that immunomodulatory treatment approaches, if used in a timely and appropriate manner, have promising results in improving pregnancy outcomes and live birth rates in this group of women. This review focuses on changes in the immune system and the use of immunomodulatory treatments in women with recurrent implantation failure.

Conclusion: It seems that the appropriate use of immunologic tests and proper immunomodulatory treatments can manage IVF failure after repeated embryo transfers.

Keywords: Recurrent implantation failure, Immunological mechanisms, Immunomodulatory therapies.

Citation: Habibi S, Ramezanali F, Mostafaei P, Amirchaghmaghi E. **Recurrent Implantation Failure from an Immunological Point of View.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 31(12): 7295-7320.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v31i12.14975]

[1]Department of Endocrinology and Female Infertility, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 09360431324**, email:** amirchaghmaghi_e@yahoo.com

CC BY-NC 4.0