

## Immunology of Recurrent Spontaneous Abortion

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Systematic Review

#### Authors

Roumandeh N.<sup>1</sup> MSc,  
Zare A.\* PhD,  
Saremi A.<sup>2</sup> MD

#### How to cite this article

Roumandeh N, Zare A, Saremi A. Immunology of Recurrent Spontaneous Abortion. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2018; 2(3):121-126.

\*Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

<sup>1</sup>Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

<sup>2</sup>"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

#### Correspondence

Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111

Phone: +98 (21) 44670888

Fax: +98 (21) 44670432  
ahadzr@gmail.com

#### Article History

Received: March 5, 2017

Accepted: June 25, 2017

ePublished: August 15, 2018

### ABSTRACT

**Introduction** Recurrent Spontaneous Abortion (RSA) is one of the most common complications in reproductive ages. Several factors such as genetic, anatomical, and endocrine disorders, infection, and environmental and immunological factors have been involved in RSA. In cases of abortions, whose reasons are known, the chance of success in pregnancy can be increased after the elimination of the defective factors; but, in women with a history RSA with an unknown reason, there is an imbalance in the regulatory mechanisms of immune cells, and even the pattern of immunological cells changes in these women. Actually, an inappropriate immune response is often associated with pregnancy loss. Immunologic factors involved in patients with RSA have gradually been identified, using diagnostic methods and several studies. The present study was conducted with the aim of reviewing RSA immunology and new findings in this field. In this study, more than 40 articles on immunologic factors involved in RSA were reviewed.

**Conclusion** Based on the current findings related to the immunology of pregnancy, due to the extensive role of the immunologic factors in this disorder, more accurate identification of the functional role of each immunologic factor becomes more important. Also, new therapeutic approaches will be addressed to the researchers in this field based on the changes in the function of immune system.

**Keywords** Recurrent Spontaneous Abortion; Immunologic Factors; Immune System Phenomena

### CITATION LINKS

[1] Recurrent miscarriage: Causes, evaluation and ... [2] The clinical use of karyotyping spontaneous ... [3] Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage ... [4] An update in recurrent spontaneous ... [5] Immune etiology of recurrent pregnancy loss ... [6] Inflammation and the balance of Treg and Th17 cells in transplant rejection ... [7] Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy ... [8] Reproductive ... [9] Immune profiling in patients with recurrent ... [10] Autoantibodies and prediction of reproductive ... [11] Autoimmunity and recurrent pregnancy ... [12] Mixed lymphocyte reaction blocking factors (MLR-Bf) as potential biomarker for indication and efficacy of paternal lymphocyte immunization in recurrent ... [13] Joining the immunological dots in recurrent ... [14] Changes and clinical significance of peripheral blood helper T lymphocyte and natural killer (NK) cells in unexplained ... [15] Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent ... [16] The Th1/Th2/Th17/Treg paradigm induced by ... [17] IL-10-producing macrophages preferentially clear ... [18] The balance of the immune system between T cells and NK cells in ... [19] The deregulation of regulatory T cells on interleukin-17-producing T helper cells in patients with unexplained early ... [20] Variations in T-helper 17 and Regulatory T Cells during ... [21] A physiological role for inducible ... [22] An imbalance in interleukin-17 ... [23] Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory ... [24] Combined oral prednisolone and ... [25] Low-molecular-weight heparin ... [26] Low molecular weight heparin ... [27] Treatment options and pregnancy outcome in ... [28] Aspirin plus heparin or aspirin ... [29] Progesterone supplementation in women ... [30] The basis and value of currently used ... [31] Intravenous immunoglobulin (IVIG) and ... [32] The effects of immunotherapy ... [33] Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: Is paternal ... [34] Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous ... [35] Lymphocyte immunotherapy and its probable ... [36] Human leukocyte antigen may predict outcome of primary ... [37] Possible mechanisms of immunotherapy for maintaining pregnancy in recurrent spontaneous ...

جنین توسط سیستم ایمنی مادر رد می‌شود. در سال‌های متمادی، اساس مولکولی سازگاری یا رد پیوند مورد مطالعه قرار گرفته است. مولکول‌هایی که توسط ژن‌های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کد می‌شوند، به‌عنوان عامل اصلی تنظیم‌کننده در موفقیت یا عدم موفقیت پیوند شناسایی شده‌اند<sup>[6]</sup>. پیوند نیمه‌بیگانه جنین به سبب وجود مکانیزم‌های حفاظتی متعدد، در سطح تماس مادر و جنین طی بارداری حفظ می‌شود.

بارداری از دیدگاه ایمونولوژیک به‌دنبال ایجاد التهاب کنترل‌شده طی لانه‌گزینی و تولرانس ایمنی در این دوره رخ می‌دهد<sup>[7]</sup>. فاکتورهای مهمی برای حفظ جنین از سیستم ایمنی مادر وجود دارد. این در حالی است که پاسخ ایمونولوژیک نامناسب در مراحل مختلف بارداری منجر به شکست این فرآیند و سقط می‌شود.

در این مطالعه بیش از ۴۰ مقاله پیرامون فاکتورهای ایمونولوژیک دخیل در سقط مکرر خودبه‌خودی مطالعه و بررسی شده است. با توجه به مطالعات صورت‌گرفته در زمینه ایمونولوژی سقط مکرر خودبه‌خودی، فاکتورهای متعددی در این عارضه دخیل‌اند که در ذیل به آنها می‌پردازیم.

### فاکتورهای اتوایمیون

فاکتورهای اتوایمیون، در پی ایجاد پاسخ سیستم ایمنی مادر نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی او تولید می‌شوند. این عوامل سبب شکست تحمل به خود و در نتیجه ایجاد پاسخ ایمونولوژیک مادر به جنین شده که عامل ۳۰٪ سقط‌های مکرر خودبه‌خودی است<sup>[8]</sup>. اتوآنتی‌بادی‌های متعددی مانند آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی (APA)، آنتی‌بادی ضد هسته (ANA)، آنتی‌بادی ضد تیروئید (ATA)، آنتی‌بادی ضد پروتئین پروکسی ردوکسین-۴ و آنتی‌بادی ضد سلول‌های اندوتلیال می‌توانند موجب افزایش پاسخ سیستم ایمنی مادر شوند. ترشح این اتوآنتی‌بادی‌ها در بارداری نرمال توسط سلول‌های NK، مهار می‌شود. این سلول‌ها با شناسایی مولکول HLA-G توسط گیرنده مهاری خود، از فعالیت سلول B برای ترشح اتوآنتی‌بادی‌ها جلوگیری می‌کنند<sup>[4]</sup>.

### آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید (APA)

انواع آنتی‌بادی ضدفسفولیپیدهای مختلف نظیر آنتی‌کاردیولیپین (ACA)، آنتی‌فسفاتیدیل‌سرین و آنتی‌فسفاتیدیل‌اتانول‌آمین در زنان با سقط مکرر خودبه‌خودی یافت شده است. این گروه از آنتی‌بادی‌ها با اثر مستقیم بر سلول‌های تروفوبلاست، تغییر در الگوی سایتوکاینی سلول‌های ایمنی دسیدوا، افزایش بیان و ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر IL-6، IL-1 و TNF، فعال‌سازی سلول‌های NK و تخریب جفت، در رد جنین دخالت دارند<sup>[9]</sup>. سندروم آنتی‌بادی ضدفسفولیپید (APS) ۲٪ تا ۱۵٪ موارد RSA را در بر می‌گیرد.

### آنتی‌بادی ضد هسته (ANA)

این آنتی‌بادی‌ها در بیماری‌های خودایمن نظیر لوپوس و نیز در افراد سالم دیده می‌شوند. آنتی‌بادی علیه هستون‌ها به معنی پاسخ ایمنی مادر علیه DNA است، اما مکانیزم دقیق عملکرد ANA در رد جنین هنوز به‌درستی شناسایی نشده است. میزان ANA در زنان با سقط مکرر با علت نامشخص شیوع بالایی دارد<sup>[10]</sup>.

### آنتی‌بادی ضد تیروئید (ATA)

اتوآنتی‌بادی علیه تیروئیدپراکسیداز یا تیروگلوبولین، شایع‌ترین خودایمنی است که در حدود ۵٪ تا ۲۰٪ زنان باردار سالم مشاهده می‌شود. سطوح بالای آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین و

### نرگس رومنده MSc

پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

### احد زارع\* PhD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

### ابوطالب صرمی MD

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم"، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

### چکیده

**مقدمه:** سقط مکرر خودبه‌خودی (RSA) از جمله مشکلات متداول در سنین باروری است. علل متعددی نظیر اختلالات ژنتیک، آناتومیک، اندوکرینولوژی، عفونت، عوامل محیطی و عوامل ایمونولوژیک در ایجاد این عارضه دخیل هستند. در سقط‌هایی که علت آنها تشخیص داده می‌شود، به‌دنبال رفع عامل آسیب‌زا می‌توان شانس موفقیت بارداری را افزایش داد، اما در افراد با سابقه سقط‌های مکرر خودبه‌خودی یا علت نامشخص، حالت عدم تعادل در مکانیزم‌های تنظیمی سلول‌های ایمنی وجود دارد و حتی الگوی سلول‌های ایمونولوژیک در این افراد دچار تغییر می‌شود. در حقیقت پاسخ ایمنی نامناسب اغلب با شکست بارداری همراه است. با استفاده از روش‌های تشخیصی و مطالعات متعدد، عوامل ایمونولوژیک دخیل در بیماران RSA به‌تدریج شناسایی شده است. مطالعه حاضر، با هدف مروری بر ایمونولوژی سقط مکرر خودبه‌خودی و یافته‌های جدید در این زمینه تدوین یافت. در این مطالعه، بیش از ۴۰ مقاله پیرامون فاکتورهای ایمونولوژیک دخیل در سقط مکرر خودبه‌خودی مورد بررسی قرار گرفت.

**نتیجه‌گیری:** طبق یافته‌های موجود مرتبط با ایمونولوژی بارداری، به‌دلیل گستردگی نقش فاکتورهای ایمونولوژیک در این عارضه، شناسایی هر چه بیشتر و دقیق‌تر نقش عملکردی هر یک از آنها بیش از پیش اهمیت می‌یابد. همچنین راهکارهای درمانی جدیدی مبتنی بر تغییر در عملکرد سیستم ایمنی، پیش روی محققان در این عرصه خواهد گذاشت.

**کلیدواژه‌ها:** سقط مکرر خودبه‌خودی، عوامل ایمونولوژیک، پاسخ ایمنی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۴/۰۵

\*نویسنده مسئول: ahadzr@gmail.com

### مقدمه

سقط مکرر خودبه‌خودی (RSA)، به‌صورت سه یا بیش از سه سقط مکرر قبل از هفته ۲۰ بارداری تعریف می‌شود که به میزان ۵٪ در زوج‌های بارور رخ می‌دهد<sup>[1, 2]</sup>. عوامل متعددی مانند ناهنجاری‌های کروموزومی، جفتی، ژنتیک، آناتومیک، اندوکرینولوژی، عفونت، عوامل محیطی و ایمونولوژیک را در ایجاد این عارضه دخیل می‌دانند<sup>[3]</sup> که در ۶۹٪ موارد علت آن ناشناخته گزارش می‌شود. در این میان، فاکتورهای خودایمن (اتوایمیون) و الوایمیون نقش مهمی ایفا می‌کنند<sup>[4]</sup>. بیماران با سابقه سقط مکرر خودبه‌خودی، کلیه بارداری‌های آنها به سقط منجر شده و هیچ فرزند زنده‌ای ندارند. بیماران با سقط مکرر اولیه و بیماران که حداقل یک بارداری موفق دارند، بیماران با سقط مکرر ثانویه نامیده می‌شوند<sup>[5]</sup>. با توجه به اینکه مکانیزم‌های ایمونولوژیک و پاسخ ایمنی مناسب مادر به جنین در موفقیت بارداری نقش بسزایی ایفا می‌کند، عوامل ایمونولوژیک دخیل در بیماران RSA به‌تدریج شناسایی شده است. بر این اساس اختلالات ایمونولوژیک همراه با این عارضه به دو گروه فاکتورهای اتوایمیون و الوایمیون تقسیم می‌شود.

طی بارداری، جنین نیمه‌آلوتنیک از سوی سیستم ایمنی مادر مورد تهاجم قرار نمی‌گیرد. در صورتی که اگر ایمنی پیوند حاکم شود،

خون محیطی افزایش گرایش به سمت ایمنی نوع Th1 را نشان می‌دهد. سلول‌های NK، سلول‌های Th1 را برای ترشح سایتوکاین‌های توکسیک تروفوبلاست، فعال می‌کنند. همچنین فعالیت سلول NK تحت تاثیر الگوی سایتوکاینی Th1 تغییر می‌کند. از این رو سلول‌های NK نقش مهمی در دفاع و تنظیم ایمونولوژیک بارداری دارند و در بررسی‌ها، فعالیت بالای این سلول‌ها در زنان با RSA مشاهده شده است، در حالی که فعالیت سلول‌های NK خون محیطی در اوایل بارداری به‌طور قابل توجهی در مقایسه با حالت غیربارداری و نیز در سه‌ماهه سوم بارداری نرمال، کاهش می‌یابد<sup>[13]</sup>. یافته‌ها نشان می‌دهد که درصد سلول‌های NK خون محیطی در بیماران RSA در مقایسه با زنان سالم به‌طور قابل توجهی بالاتر است<sup>[14]</sup>. همچنین نسبت سلول‌های uNK/pNK در خون محیطی این بیماران در مقایسه با زنان سالم پایین‌تر است<sup>[8]</sup>.

#### تعادل سلول‌های Th1/Th2

اساساً حضور Th1 در حد فاصل مادر و جنینی زنان دارای سابقه RSA، با افزایش تولید سایتوکاین‌های Th1 و پاسخ التهابی همراه است و بیشتر ایمنی نوع Th1 در سقط مکرر مشاهده شده است. همچنین نسبت سایتوکاین‌های Th1/Th2 در بیماران RSA به‌طور قابل توجهی در مقایسه با زنان باردار سالم بیشتر نشان داده می‌شود<sup>[15]</sup>. سلول‌های Th1 با تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-2، TNF و IFN $\gamma$ ، پاسخ التهابی ایجاد می‌کنند که منجر به مرگ سلول‌های تروفوبلاست می‌شود. سطح بالای IL-12 نیز در RSA مشاهده می‌شود که ترشح سایتوکاین‌های نوع Th1 را القا و ترشح سایتوکاین‌های نوع Th2 را مهار کرده که در رد جنین نقش دارد. بنابراین افزایش تعداد سلول‌های Th1 و کاهش میزان سلول‌های Th2 در RSA نقش بسزایی دارد<sup>[4]</sup>. اما با توجه به گزارش‌های اخیر مبنی بر غالب بودن نوع Th2 در سقط مکرر خودبه‌خودی و نقش سلول‌های Th17 و Treg در کنترل پاسخ Th1 و Th2، تعادل میان سلول‌های Th1/Th2 به سمت بررسی الگوی سلولی Th1/Th2/Th17 و Treg سوق پیدا کرده است<sup>[16]</sup>.

#### سایتوکاین‌ها

سایتوکاین‌ها نقش اساسی در همه مراحل بارداری ایفا می‌کنند. مدل دقیق عدم تعادل میان سلول‌های Th1/Th2 به‌عنوان شرط لازم در ایجاد سقط مکرر از طریق بررسی سایتوکاین‌های ترشح شده سلول‌های T و نیز سلول‌های NK مطرح شده است. سایتوکاین‌ها عملکردهای متفاوتی دارند و مطالعات نشان می‌دهد که تغییر تعادل Th1/Th2 به سمت سلول‌های Th1 در RSA دخیل است. افزون بر این به‌سبب آنکه سلول‌های Th17 با تولید سایتوکاین‌هایی نظیر IL-17 در القای التهاب و رد الوگرافت با سلول‌های Th1 همراهی می‌کنند، بررسی سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های Th17 نیز اهمیت یافته است.

سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های Th1 شامل TNF $\alpha$ ، TNF $\beta$ ، IFN $\gamma$  و IL-2 می‌توانند به‌طور مستقیم به جفت آسیب بزنند یا به‌صورت غیرمستقیم از طریق فعال‌سازی سلول‌های ایمنی اصلی عمل کنند. فاکتور TNF $\alpha$  می‌تواند با ایجاد نکرورز در رویان و افزایش انقباض رحم موجب دفع جنین شود. عامل IFN $\gamma$  موجب مهار ترشح GM-CSF می‌شود که برای تمایز و رشد سلول‌های تروفوبلاست در بارداری نرمال اهمیت دارد و عدم ترشح GM-CSF می‌تواند به RSA منجر شود. سایتوکاین‌های ترشح شده از

تیروئیدپراکسیداز با افزایش تعداد سقط همراه است و تقریباً در ۳۱٪ زنانی که RSA را تجربه کرده‌اند برای یک یا هر دو آنتی‌بادی مثبت خواهد بود، بنابراین میزان آنتی‌بادی‌های مذکور به‌طور معمول برای این بیماران مورد ارزیابی قرار می‌گیرد<sup>[11]</sup>.

#### آنتی‌بادی ضد پروکسی ردوکسین ۴

با توجه به یافته‌های اخیر، اتوآنتی‌بادی ضد پروتئین‌های جنینی، به‌خصوص Prx4 که فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارند در بیماران دارای سابقه سقط مکرر خودبه‌خودی یافت می‌شوند.

#### فاکتورهای الوایمیون

مکانیزم‌های الوایمیون بیانگر پاسخ ایمونولوژیک مادر در برابر جنین آلوژنیک است. موفقیت بارداری به میزان زیادی با جفت مرتبط است که به‌عنوان سد ایمونولوژیک عمل می‌کند. توانایی سلول‌های تروفوبلاست به‌منظور حفاظت از سیستم ایمنی مادر، ابتدا به‌خاطر طبیعت غیرآنتی‌ژنیک آن مورد توجه قرار گرفت، اما با توجه به بیان برخی آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی (HLA) بر سطح این سلول‌ها، فاکتورهای الوایمیون برای حفظ تولرانس ایمونولوژیک مادر مورد نیاز خواهند بود<sup>[4]</sup>.

#### الوآنتی‌بادی‌ها

طی فرآیند بارداری، سیستم ایمنی مادر، HLA پدری را به‌عنوان آنتی‌ژن بیگانه تلقی نموده و موجب القای بیان الوآنتی‌بادی‌های مختلفی می‌شود، از جمله این آنتی‌بادی‌ها می‌توان به آنتی‌بادی‌های بلوکان شامل MLR-Bf، Ab2 و APCA اشاره نمود که جنین را پوشانده و در برابر پاسخ ایمنی سایتوتوکسیک مادری محافظت می‌کند. کاهش این آنتی‌بادی‌ها می‌تواند به RSA منجر شود<sup>[4]</sup>. همچنین افزایش تشابه HLA مادری با آنتی‌ژن‌های HLA پدری، تولید آنتی‌بادی‌های بلوکان توسط سیستم ایمنی مادر را مهار می‌کند. در مطالعات متعددی کاهش سطح این آنتی‌بادی‌ها در زنان با RSA در مقایسه با زنان نرمال نشان داده شده است. آنتی‌بادی ضد HLA، Ab2، گیرنده‌های الوآنتی‌ژن‌ها را روی سلول T مادر شناسایی و سبب مهار پاسخ الوایمیون سلول‌های T مادری طی بارداری نرمال می‌شود. فاکتور MLR-Bf نیز به میزان ۸۲٪ در زنان باردار نرمال و ۱۰٪ در بیماران RSA یافت شده است. میزان این آنتی‌بادی در سه‌ماهه اول بارداری حداکثر و به‌تدریج کاهش می‌یابد. این آنتی‌بادی در RSA به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد که نقش آن را در حفظ بارداری نشان می‌دهد<sup>[4]</sup>. تولید MLR-Bf، در نتیجه حضور آنتی‌ژن واکنشگر متقاطع لنفوسیت تروفوبلاست (TLX) رخ می‌دهد که در اسپرم وجود دارد و دارای شاخص‌های آنتی‌ژنیک مشترک با مولکول‌های HLA و اپی‌توپ‌های آنتی‌ژن تروفوبلاست است. در پاسخ به این آنتی‌ژن‌ها، آنتی‌بادی‌های بلوکان از کلاس IgG ساخته می‌شوند که به گیرنده FC در سطح سلول‌های تروفوبلاست اتصال یافته و بدین ترتیب جنین را از حمله سلول‌های ایمنی مادر حفظ می‌نمایند. در اکثریت موارد بیماران دارای سابقه سقط مکرر خودبه‌خودی، سطح پایین MLR-Bf گزارش می‌شود. کاهش سطح این آنتی‌بادی می‌تواند به‌علت افزایش سازگاری HLA زوجین باشد که به پاسخ ایمنی ضعیف منجر می‌شود<sup>[12]</sup>.

#### فعالیت سلول

فعالیت، بلوغ و تکثیر سلول‌های NK تحت تاثیر سایتوکاین‌های متعدد از جمله IL-2، IL-18، IL-15 و IFN $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ ) افزایش می‌یابد. به این ترتیب بررسی سلول‌های NK فعال شده در

ایمونولوژیک از جمله تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی یا IVIG، آنتی-G-CSF، TNF- $\alpha$  و لنفوسیت‌تراپی اشاره کرد [24].

#### درمان‌های دارویی

درمان با هپارین از جمله درمان‌های اولیه برای سقط‌های مکرر با علل ترومبوفیلیک است. به دلیل آن که اختلالات ترومبوفیلیک با افزایش سقط مکرر در اوایل بارداری همراه است، هپارین توانایی بالقوه‌ای برای بهبود لانه‌گزینی و تشکیل جفت، عملکرد ضدالتهابی و میانجی‌گری ایمنی دارد و مصرف آن در بارداری برای مادر و جنین آسیبی در پی نخواهد داشت [25]. اما میزان موفقیت به‌کارگیری هپارین در درمان سقط مکرر خودبه‌خودی در نتیجه مشکلات انعقادی همچنان بحث‌برانگیز است. از یک سو نقش عامل ضدانعقادی در این بیماران به‌درستی مشخص نشده است و از سوی دیگر تعداد بیمارانی که در کارآزمایی‌های بالینی برای بررسی اثر این مداخله وارد مطالعه می‌شوند، کافی نبوده و تعداد بیشتری نمونه نیاز است تا گزارش صحیحی از نتایج حاصل ارایه شود [26]. راه‌های درمانی متعددی برای بیماران دارای سابقه RSA مورد ارزیابی قرار گرفته است. اکثر این موارد روی استفاده از هپارین به‌تنهایی یا در ترکیب با پردنیزولون، آسپیرین یا پروژسترون تمرکز یافته‌اند [27].

همانند هپارین، آسپیرین نیز به‌عنوان داروی ضدانعقاد می‌تواند در درمان RSA با علل ترومبوفیلیک به کار رود، اما یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که درمان با آسپیرین به‌تنهایی یا در ترکیب با هپارین در درمان بیماران RSA با علت ناشناخته موثر نبوده و میزان تولد نوزاد زنده را افزایش نمی‌دهد [28].

گلوکوکورتیکوئیدها که به‌عنوان درمان استروئیدی بیماران RSA به کار می‌روند در کاهش التهاب و مهار فعالیت انواع مختلف سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های T نقش داشته و این ویژگی را در نتیجه اتصال به گیرنده خود و مهار فاکتور نسخه‌برداری NF- $\kappa$ B دارند. همچنین مصرف همزمان پردنیزولون به‌همراه هپارین و آسپیرین با دوز کم در درمان این بیماران، احتمالاً به دلیل مهار کشندگی سلول‌های NK، می‌تواند موثر واقع شود [24].

پروژسترون به‌عنوان هورمون مهم بارداری و به‌عنوان دارو در درمان بیماران دارای سابقه RSA به کار می‌رود. با توجه به نقش پروژسترون در تنظیم مدیاتورهای التهابی به‌منظور حفظ بارداری با کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی، این دارو می‌تواند دارویی موثر باشد و بررسی اثر آن بر این بیماران، کاهش میزان سقط مکرر خودبه‌خودی را نشان می‌دهد [29]. اما کارآزمایی‌های بالینی متعدد با حجم نمونه بیشتر برای تکمیل نتایج به‌دست‌آمده، مورد نیاز است.

#### درمان‌های ایمونولوژیک G-CSF

فاکتور G-CSF عضوی از خانواده سایتوکاینی فاکتورهای محرک کلنی است که طی بارداری توسط سلول‌های دسیدوا و جفت ترشح می‌شود و غلظت بالای آن احتمال لانه‌گزینی را افزایش می‌دهد. با توجه به اینکه سایتوکاینی موثر در رشد جنین محسوب می‌شود، به‌عنوان هدفی برای درمان بیماران مبتلا به RSA به کار می‌رود. نتایج حاصل از بررسی، اثر این سایتوکاین در میزان موفقیت بارداری و کاهش میزان سقط را پس از درمان بیماران، نشان می‌دهد. فاکتور TNF- $\alpha$  نقش اساسی در تهاجم تروفوبلاست و تکامل جنین ایفا می‌کند و توسط سلول‌های NK رحمی و سلول‌های تروفوبلاست تولید و ترشح می‌شود [30].

سلول‌های Th2 شامل 4-IL، 5-IL و 13-IL است [4]. اینترلوکین 4-IL می‌تواند موجب مهار سلول‌های Th1 و ماکروفاژها و تحریک تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B و مانع رد جنین شود. این سایتوکاین به‌واسطه مهار تولید TNF $\alpha$ ، IFN $\gamma$  و 2-IL نقش مهمی در ایمونولوژی بارداری ایفا می‌کند. همان گونه که کاهش این سایتوکاین در زنان RSA، در مقایسه با زنانی که بارداری طبیعی را تجربه کرده‌اند، نشان داده شده است، 5-IL نیز به‌عنوان یک سایتوکاین ضدالتهابی عمل می‌کند. اینترلوکین 13-IL، سایتوکاین ضدالتهابی است که بسیاری از فعالیت‌های آن مشابه 4-IL است و در تکامل طبیعی جفت و تنظیم تهاجم تروفوبلاست در سه ماه اول بارداری نقش دارد [17]. اینترلوکین 17-IL، توسط سلول‌های Th17 ترشح شده که سلول‌های TCD4<sup>+</sup> در خون محیطی و دسیدوا هستند و بیان مدیاتورهای التهابی را القا می‌کند [18]. این سایتوکاین خاصیت پلی‌تروپیک دارد که منجر به القای بیان سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی و در نهایت تخریب بافت می‌شود [19]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد سطح این سایتوکاین در زنان RSA در مقایسه با زنان سالم به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد [20]. اینترلوکین 10-IL نیز به‌عنوان یک سایتوکاین ضدالتهابی و مهاری توسط سلول‌های Treg ترشح می‌شود و با کاهش فعالیت ماکروفاژهای رحمی طی بارداری و انحراف پاسخ‌های ایمنی موضع بارداری به سمت Th2، در ایمونوبیولوژی بارداری نقش مهمی ایفا می‌کند و در کنترل واکنش‌های ایمنی ذاتی و ایمنی سلولی دخیل است. همچنین TGF $\beta$  به‌عنوان سایتوکاین مهاری ترشح‌شده از سلول‌های T تنظیمی از طریق اعمال مهاری خود، در کنترل پاسخ‌های ایمنی و التهابی، مهار ترشح 17-IL توسط سلول‌های Th17، لانه‌گزینی بلاستوسیت، تکامل جفت، کنترل تهاجم تروفوبلاست و تشکیل رویان نقش بسزایی دارد [19].

#### سلول‌های Treg (T regulatory)

فعالیت سلول‌های T اجرایی نظیر Th1، Th2 و Th17 توسط سلول‌های Treg تنظیم می‌شود، این سلول‌ها در حفظ تولرانس بارداری نقش دارند. بیماران با RSA، سطح پایینی از سلول‌های T تنظیمی در گردش را طی بارداری و نیز پس از سقط دارند. این کاهش با افزایش سلول‌های Th17 در خون و دسیدوا رابطه عکس دارد. همچنین در سلول‌های Treg در زنان با RSA، توانایی مهار سلول‌های Th17 کاهش یافته است [19، 21]. بنابراین نقص در میزان عملکرد سلول‌های Treg در ایجاد سقط مکرر خودبه‌خودی می‌تواند نقش تأثیرگذاری داشته باشد [22]. سلول‌های TCD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> دسیدوا و خون محیطی، سلول‌های CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> را بی‌پاسخ (انرژیک) و مهار می‌کنند. حضور ایمونوگلوبولین درون‌رگی با سلول‌های T تنظیمی CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> انسان در محیط کشت، به‌طور قابل توجهی بیان Foxp3، TGF- $\beta$  و 10-IL را افزایش می‌دهد [23]. براساس یافته‌های موجود، کاهش تعداد و عملکرد ناقص سلول‌های T تنظیمی در زنان با این عارضه، شکست بارداری را در پی خواهد داشت.

#### درمان‌های رایج بیماران سقط مکرر خودبه‌خودی

تاکنون درمان‌های متعددی به‌صورت تجربی برای بیماران RSA به کار رفته است که می‌توان به درمان‌های دارویی نظیر آسپیرین، هپارین، پروژسترون، استروئیدها و همچنین درمان‌های

می‌شود که به‌طور اختصاصی به TCR اتصال یافته و پاسخ ایمنی مادر علیه جنین را مهار می‌کند [37]. بنابراین اثرات سودمند این فرآیند در ابتدا به القای آنتی‌بادی‌های متعدد معطوف شد که مکانیزم‌های رد ایمنولوژیک جنین را مهار نموده و به لانه‌گزینی و رشد جنین کمک می‌کند.

همچنین اثرات مفید درمان لنفوسیتی شامل مهار اختصاصی و غیراختصاصی سلول‌های T، کاهش سطح گیرنده 2-IL که پاسخ ایمنی را به نوع Th2 سوق می‌دهد، کاهش فعالیت سلول NK و مهار عمل کشندگی آنها است، اما همچنان میزان اثربخشی این شیوه درمانی در درمان سقط مکرر خودبه‌خودی مورد تردید است.

### نتیجه‌گیری

با توجه به این که علت سقط مکرر خودبه‌خودی تقریباً در ۵۰٪ موارد شناخته نشده است، در این موارد عوامل ایمنولوژیک را دخیل دانسته و یافته‌های متعددی پیرامون نقش فاکتورهای ایمنولوژیک به دست آمده است. همچنین درمان‌های ایمنولوژیک سقط مکرر خودبه‌خودی رو به گسترش است. بر این اساس، شناسایی و بررسی هر چه بیشتر نقش فاکتورهای ایمنولوژیک در سقط مکرر خودبه‌خودی اهمیت بسزایی دارد.

**تشکر و قدردانی:** موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

**تاییدیه اخلاقی:** موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

**تعارض منافع:** موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

**منابع مالی:** مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم منابع مالی این پژوهش را تامین کرده است.

**سهم نویسندگان:** نرگس رومنده (نویسنده اول)، نگارنده مقاله / پژوهشگر اصلی / نگارنده بحث (۳۰٪)؛ احد زارع (نویسنده دوم)، نگارنده مقاله / روش‌شناس / پژوهشگر اصلی / نگارنده بحث (۳۵٪)؛ ابوطالب صارمی (نویسنده سوم)، نگارنده مقاله / پژوهشگر اصلی / نگارنده بحث (۳۵٪)

### منابع

- Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: Causes, evaluation and management. *Postgrad Med J*. 2015;91(1073):151-62.
- Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(2):397-400.
- Christiansen OB, Nielsen HS, Kolte AM. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(1):71-83.
- Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272(2):95-108.
- Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(4):319-25.
- Hanidziar D, Koulmanda M. Inflammation and the balance of Treg and Th17 cells in transplant rejection and tolerance. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(4):411-5.
- Sharma S. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. *Int J Dev Biol*. 2014;58(2-4):219-29.
- Christiansen OB. Reproductive immunology. *Mol Immunol*. 2013;55(1):8-15.

### ایمونیزاسیون غیرفعال با ایمونوگلوبولین داخل‌وریدی (IVIG)

IVIG یکی از روش‌های درمانی سندروم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی و بیماران دارای سابقه RSA است که در واقع IgG انسانی به‌دست‌آمده از ترکیب چندین پلاسما خون افراد نرمال است. با توجه به اینکه سقط مکرر خودبه‌خودی ممکن است به‌دنبال پاسخ‌های ایمنولوژیک یا التهابی نابجا مانند پاسخ سایتوکاینی یا خودایمنی رخ دهد، IVIG می‌تواند در درمان این عارضه موثر باشد [31]. آنتی‌بادی‌های موجود در IVIG قادرند اتوانتی‌بادی‌های آسیب‌رسان را خنثی کنند. به‌علاوه، این آنتی‌بادی‌ها گیرنده‌های FCγ بر سطح سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های B و سلول NK مهار می‌کنند و بدین طریق عملکرد سلول B، تولید آنتی‌بادی و فعالیت کشندگی سلول NK را کاهش می‌دهند [30]. اما یافته‌های مربوط به چندین کارآزمایی بالینی در زمینه بررسی اثربخشی IVIG در درمان بیماران دارای سابقه RSA، به‌صورت یک مطالعه مرور سیستماتیک گزارش شده است که نشان می‌دهد میزان بارداری موفق و تولد نوزاد زنده به‌دنبال تزریق IVIG در مقایسه با گروه کنترل "که دارونما دریافت کرده‌اند" افزایش قابل توجهی نداشته است [32].

### لنفوسیت‌تراپی

ایمونیزاسیون توسط لکوسیت‌های پدري (PLI) یا درمان لنفوسیتی (LIT) به‌طور گسترده برای درمان سقط مکرر خودبه‌خودی با علت الوایمیون به کار می‌رود و درمان فرعی برای این بیماران تزریقی ایمونوگلوبولین داخل‌وریدی (IVIG) است [33]. از آنجایی که شناسایی ایمونولوژیک آنتی‌ژن‌های پدري و پاسخ ایمنی مناسب برای حفظ جنین نیمه‌آلوژنیک ضروری است، لذا لنفوسیت‌تراپی با سلول‌های پدري یا سوم‌شخص به‌منظور تحریک پاسخ ایمنی اختصاصی مادر به الوانتی‌ژن‌های پدري به کار می‌رود [12]. در اوایل دهه ۱۹۸۰ میلادی ایمونوتراپی اغلب با لنفوسیت‌های آلوژن انجام شده و کارآزمایی‌های بالینی متعددی در این زمینه صورت گرفته است. اولین کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده توسط مووبری و همکاران انجام شد. آنها در زنان تحت درمان لنفوسیتی نسبت به بیماران که با لنفوسیت‌های خود ایمونیزه شده بودند به موفقیت بالاتری دست یافتند [34].

افزایش بهبود نتیجه بارداری بعد از LIT بیماران دارای سابقه RSA در بسیاری از مطالعات گزارش شده است [35]، اما مشاهدات متضادی حاکی از عدم موفقیت این شیوه درمانی بوده و لذا میزان اثربخشی آن همچنان مورد تردید است. همین امر باعث شده است اداره غذا و داروی آمریکا (FDA)، با انجام این درمان در این کشور مخالفت کند [33].

مکانیزم‌های دقیق لنفوسیت‌تراپی هنوز به‌طور کامل شناسایی نشده است، اما مطالعات اولیه در مورد این شیوه درمانی تشابه آنتی‌ژن‌های HLA زوجین را بررسی می‌کند. یافته‌ها نشان می‌دهد که تشابه بالای HLA زنان دارای سابقه RSA با HLA همسرشان سبب کاهش تولید آنتی‌بادی‌های بلوکان و در نتیجه رد جنین می‌شود [36]. برخی محققان معتقدند لنفوسیت‌تراپی ممکن است به‌عنوان ایمونوژن عمل کرده و سبب افزایش پاسخ ایمنی مادر و القای تولید آنتی‌بادی‌های متعدد شود که در تنظیم ایمنولوژیک و حفظ بارداری نقش دارد [35]. الوانتی‌بادی‌ها در نتیجه ایمونوتراپی با لنفوسیت‌های همسر تولید می‌شوند که می‌توانند آنتی‌ژن‌های HLA پدري را پوشانده و آنها را از حمله سلول‌های T مادری حفظ نمایند. آنتی‌بادی ضد TCR نیز به‌دنبال این نوع درمان تولید

- the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290(4): 757-62.
- 25- Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jan;293(1):81-6.
- 26- Yuksel H, Kayatas S, Boza AT, Api M, Ertekin AA, Cam C. Low molecular weight heparin use in unexplained recurrent miscarriage. *Pak J Med Sci*. 2014; 30(6): 1232-7.
- 27- Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: A randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(1):33-8.
- 28- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1586-96.
- 29- Hussain M, El-Hakim S, Cahill DJ. Progesterone supplementation in women with otherwise unexplained recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(3):248-51.
- 30- Bansal AS, Bajardeen B, Thum MY. The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2012;93(1):41-51.
- 31- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Intravenous immunoglobulin (IVIg) and recurrent spontaneous pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2004;82 Suppl 1:s199-200.
- 32- Egerup P, Lindschou J, Gluud C, Christiansen OB. The effects of immunotherapy with intravenous immunoglobulins versus no intervention, placebo, or usual care in patients with recurrent miscarriages: A protocol for a systematic review with meta-analyses, trial sequential analyses, and individual patient data meta-analyses of randomised clinical trials. *Syst Rev*. 2014;3:89.
- 33- Takeshita T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: Is paternal lymphocyte immunization a relic of the past?. *J Nippon Med Sch*. 2004;71(5):308-13.
- 34- Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H, Reginald PW, Underwood JL, Beard RW. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet*. 1985;1(8435):941-3.
- 35- Pandey MK, Thakur S, Agrawal S. Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;269(3):161-72.
- 36- Kano T, Mori T, Furudono M, Ishikawa H, Watanabe H, Kikkawa E, et al. Human leukocyte antigen may predict outcome of primary recurrent spontaneous abortion treated with paternal lymphocyte alloimmunization therapy. *Am J Reprod Immunol*. 2007;58(4):383-7.
- 37- Ito K, Tanaka T, Tsutsumi N, Obata F, Kashiwagi N. Possible mechanisms of immunotherapy for maintaining pregnancy in recurrent spontaneous aborters: Analysis of anti-idiotypic antibodies directed against autologous T-cell receptors. *Hum Reprod*. 1999;14(3):650-5.
- 9- Kuon RJ, Strowitzki T, Sohn C, Daniel V, Toth B. Immune profiling in patients with recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2015;108:136-41.
- 10- Shoenfeld Y, Carp HJ, Molina V, Blank M, Cervera R, Balasch J, et al. Autoantibodies and prediction of reproductive failure. *Am J Reprod Immunol*. 2006;56(5-6):337-44.
- 11- Cervera R, Balasch J. Autoimmunity and recurrent pregnancy losses. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;39(3):148-52.
- 12- Khonina NA, Broitman EV, Shevela EY, Pasman NM, Chernykh ER. Mixed lymphocyte reaction blocking factors (MLR-Bf) as potential biomarker for indication and efficacy of paternal lymphocyte immunization in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(4):933-7.
- 13- Bansal AS. Joining the immunological dots in recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64(5):307-15.
- 14- Zhu LY, Chen X, Xu ZZ, Xu L, Mao T, Zhang H. Changes and clinical significance of peripheral blood helper T lymphocyte and natural killer (NK) cells in unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) patients after abortion and successful pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(1):62-6.
- 15- Yuan J, Li J, Huang SY, Sun X. Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol*. 2015;110:81-8.
- 16- Li X, Wang B, Li Y, Wang L, Zhao X, Zhou X, et al. The Th1/Th2/Th17/Treg paradigm induced by stachydrine hydrochloride reduces uterine bleeding in RU486-induced abortion mice. *J Ethnopharmacol*. 2013;145(1):241-53.
- 17- Xu W, Roos A, Schlagwein N, Woltman AM, Daha MR, van Kooten C. IL-10-producing macrophages preferentially clear early apoptotic cells. *Blood*. 2006;107(12):4930-7.
- 18- Nakashima A, Shima T, Inada K, Ito M, Saito S. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(4):304-10.
- 19- Wang WJ, Hao CF, Qu QL, Wang X, Qiu LH, Lin QD. The deregulation of regulatory T cells on interleukin-17-producing T helper cells in patients with unexplained early recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2010;25(10):2591-6.
- 20- Sereshki N, Gharagozloo M, Ostadi V, Ghahiri A, Roghaei MA, Mehrabian F, et al. Variations in T-helper 17 and Regulatory T Cells during The Menstrual Cycle in Peripheral Blood of Women with Recurrent Spontaneous Abortion. *Int J Fertil Steril*. 2014;8(1):59-66.
- 21- Arruvito L, Sotelo AI, Billordo A, Fainboim L. A physiological role for inducible FOXP3(+) Treg cells. Lessons from women with reproductive failure. *Clin Immunol*. 2010;136(3):432-41.
- 22- Lee SK, Kim JY, Hur SE, Kim CJ, Na BJ, Lee M, et al. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3(+) regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2011;26(11):2964-71.
- 23- Kessel A, Ammuri H, Peri R, Pavlotzky ER, Blank M, Shoenfeld Y, et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol*. 2007;179(8):5571-5.
- 24- Gomaa MF, Elkholy AG, El-Said MM, Abdel-Salam NE. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: