

## مطالعه سلول‌های CD45RB مثبت در اندومتريوم زنان مبتلا به سقط خودبخودی مکرر

دکتر مهري غفوريان بروجردنيا، دکتر ايران رشیدی، دکتر فاطمه قلمبر دزفولی،  
معصومه خالو\*\*\*

### خلاصه

مطالعات اخير نشان می‌دهد که فاکتورهای ایمونولوژیکی احتمالاً در پروسه سقط مکرر دخالت قابل توجهی دارند. لکوسیت‌ها بعنوان سلول‌های صلاحیت دار ایمنی درصد عمده‌ای از سلولهای استرومای اندومتريوم رحمی را تشکیل می‌دهند که نسبت آن در طی مراحل سیکل قاعدگی و دوران حاملگی تغییر می‌کند. هدف از این مطالعه مشخص شدن نقش ایمونولوژیکی جمعیت لکوسیتی (سلول‌های CD45RB مثبت) در بافت‌های دسیدوای زنان مبتلا به سقط مکرر (گروه آزمون) با استفاده از مقایسه این جمعیت سلولی در بافت‌های دسیدوای زنان در سقط درمانی (گروه شاهد) است تا روشن گردد آیا تفاوتی در توزیع و تعداد کل جمعیت لکوسیتی در این دو گروه وجود دارد.

مقاطع مختلف بافتی پارافینی از بافت‌های دسیدوای زنان مبتلا به سقط خود بخودی مکرر (۳۰ نمونه پاتولوژیکی) و سقط درمانی (۳۰ نمونه نرمال) در سه ماهه اول حاملگی تهیه و با آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی CD45RB بر علیه کل جمعیت لکوسیتی با روش ایمونوهیستوشیمیایی استرپت آویدین - بیوتین - پراکسیداز رنگ‌آمیزی شدند. سلولهای رنگ‌آمیزی شده با مارکر CD45RB (سلول‌های قهوه‌ای رنگ) در هشت فیلد میکروسکوپی بسا بزرگنمایی ۴۰۰ شمارش شدند. آزمون آماری Z جهت مقایسه تعداد جمعیت‌های مختلف لکوسیتی در دو گروه آزمون و شاهد بکار برده شد.

رنگ‌آمیزی با مارکر CD45RB بر روی مقاطع بافت‌های نرمال و پاتولوژیکی نشان داد که اختلاف قابل توجهی در توزیع لکوسیت‌ها وجود ندارد بطوریکه لکوسیت‌ها در لابلاهی سلولهای استرومای دسیدوا بطور پراکنده توزیع شده‌اند و نیز توده‌هایی را در بین سلولهای استروما، اطراف عروق خونی و اطراف سلولهای اپی‌تلیال غدد تشکیل داده‌اند، ولیکن تعداد آنها در بافت‌های دسیدوای سقط مکرر در مقایسه با بافت‌های دسیدوای طبیعی کاهش قابل توجهی نشان داد ( $p=0.033$ ). نتیجتاً کاهش لکوسیتها در بافت‌های دسیدوای زنان مبتلا به سقط مکرر می‌تواند بیانگر نقش اساسی آنها در نگهداری و حفظ حاملگی باشد.

واژه‌های کلیدی: جمعیت لکوسیتی CD45RB مثبت، سقط خودبخودی مکرر، سه ماهه اول حاملگی، دسیدوا.

مقدمه  
سقط خودبخودی شایعترین عارضه حاملگی است که موجب دیسترس روحی شدید در زوج‌های علاقمند به فرزند می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد که تقریباً ۱۰٪ الی ۲۰٪ حاملگی‌ها در سه ماهه اول منجر به سقط می‌شوند (۱). سقط خودبخودی به چند دسته

\* استادیار ایمنی‌شناسی، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

\*\* متخصص زنان، گروه زنان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

\*\*\* مربی بافت شناسی، گروه بافت شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

دریافت مقاله: ۸۱/۴/۲۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۳/۱/۱۸ اعلام قبولی: ۸۳/۱/۲۲

هیداتیفرم (۷) دچار تغییرات قابل توجهی می‌شوند. مطالعات کمی تاکنون کل جمعیت لکوسیتی از نظر توزیع آنها و تعداد آنها در بافت دسیدوا زنان مبتلا به سقط مکرر را مورد بررسی قرار داده است (۸). مطالعه حاضر قصد دارد به منظور مشخص شدن نقش ایمونولوژیکی جمعیت لکوسیتی (سلول‌های CD45RB مثبت) در سقط مکرر، این جمعیت سلولی را در بافت‌های دسیدوای زنان مبتلا به سقط خودبخودی (گروه آزمون) - که حداقل سه سقط پشت سر هم داشتند و بچه زنده هم نداشتند - و سقط درمانی (گروه شاهد) در سه ماهه اول حاملگی مورد مقایسه و آنالیز کمی قرار دهد تا روشن گردد آیا تفاوتی در توزیع و تعداد کل جمعیت لکوسیتی در این دو گروه وجود دارد.

#### مواد و روش‌ها

**آنتی‌بادی اولیه:** آنتی‌بادی مونوکلونال تهیه شده از شرکت Dako بر علیه شاخص عمومی لکوسیت‌ها (CD45RB) مورد استفاده قرار گرفت. CD45RB ایزوفرمی از شاخص آنتی‌ژنی CD45 می‌باشد که با اکثر لکوسیت‌های انسانی شامل سلول‌های لنفوسیت B، زیر جمعیت‌های لنفوسیت T، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و بطور ضعیف با گرانولوسیت‌ها واکنش می‌دهد (۹). این آنتی‌بادی در غلظت‌های مختلف روی بافت کنترل (لوزه) مورد آزمایش قرار گرفت تا بهترین رقت جهت کاربرد انتخاب گردد.

**آنتی‌بادی ثانوی:** این آنتی‌بادی بیوتینه شده و در خرگوش بر علیه ایمونوگلوبولین موش از شرکت Dako تهیه شده است.

کمپلکس استرپت آویدین - بیوتین پراکسیداز: این کمپلکس ۳۰ دقیقه قبل از مصرف مطابق با بروشور

تقسیم می‌شود: تهدید به سقط، سقط غیرقابل اجتناب، سقط ناقص، سقط کامل، سقط فراموش شده، و سقط مکرر. تعریف مرسوم سقط مکرر عبارت است از تشخیص بالینی وقوع سه یا بیش از آن سقط خود به خودی - با یا بدون سابقه حاملگی - منجر به تولد زنده که تقریباً از هر ۳۰۰ مورد حاملگی یک مورد رخ می‌دهد (۲).

مطالعات گوناگونی در جهت روشن کردن علل سقط خودبخودی مکرر در اوایل دوران حاملگی صورت گرفته است و دخالت فاکتورهای ایمونولوژیکی بعنوان یکی از علل اساسی مطرح شده است. در این راستا بافت اندومترיום دوران حاملگی (دسیدوا) که در ارتباط با واحد جفتی - جنینی می‌باشد مورد توجه زیادی قرار گرفته است. جمعیت لکوسیتی قابل توجهی در استروما دسیدوا موجود است که نسبت آن در طی مراحل سیکل قاعدگی و دوران حاملگی تغییر می‌کند. تحقیقات انجام شده با روش ایمونوهیستوشیمیایی با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال بر علیه آنتی‌ژن سطحی مشترک لکوسیت‌ها CD45/eLA<sup>1</sup> یا گلبول‌های سفید نشان داده است که لکوسیت‌ها در مرحله تکثیری ۸٪، مرحله ترشحی ۲۳٪ و در سه ماهه اول حاملگی به ۴۰-۳۰ درصد از سلول‌های استروما را تشکیل می‌دهد (۳). آنالیز نتایج بوسیله فلوسیتومتری در این خصوص نشان داده است که لکوسیت‌ها با مارکر CD45 تقریباً ۷۵٪ از سوسپانسیون تهیه شده از دسیدوای سه ماهه اول حاملگی را تشکیل می‌دهد (۴).

مطالعات اخیر نشان داده است که جمعیت لکوسیتی بافت دسیدوا در وضعیت‌های پاتولوژیکی از جمله حاملگی خارج رحمی (۵)، پری‌اکلامسی (۶) و مول

**بافت لوزه:** نمونه‌هایی از بافتهای لوزه به عنوان کنترل مثبت از اتاق عمل بیمارستان امام خمینی اهواز تهیه گردید و در بافر فرمالین ۱۰٪ فیکس گردید.

از بافتهای فوق پس از فیکس شدن مقاطع بافتی پارافینی به ضخامت ۳ میکرون جهت بررسی میکروسکوپی تهیه گردید. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انوزین بر روی مقاطع بافتی جهت حذف نمونه‌های بافتی که دچار التهاب و نکروز شده بودند انجام شد.

#### رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی

رنگ‌آمیزی با روش استریت آویدین - بیوتین - پراکسیداز بر روی مقاطع بافتی پارافینی دسیدوا جهت مشخص شدن جمعیت کل لکوسیت‌ها در نمونه‌های طبیعی و پاتولوژیک انجام شد. ابتدا مقاطع بافتی پارافینی پس از آبدار شدن در متانول ۳٪ پراکسید اینکوبه گردیدند. پس از شستشو مقاطع بافتی با آب مقطر مراحل اینکوباسیون را بترتیب با سرم نرمال خرگوش (۲۰ دقیقه)، آنتی‌بادی مونوکلونال (یک ساعت)، آنتی‌بادی ثانویه (نیم ساعت)، کمپلکس استریت آویدین - بیوتین پراکسیداز (نیم ساعت) طی کردند. شستشو کوتاه با بافر نمکی تریس بعد از هر اینکوباسیون انجام شد. سپس مقاطع بافتی در معرض محلول کروموزن (۳،۳ دی‌آمینو بنزادین تترآ هیدروکلراید) جهت تولید رنگ قهوه‌ای در محل مارکر CD45RB قرار گرفتند. مقاطع بافتی بعد از شستشو با آب مقطر توسط هماتوکسیلین جهت مشخص شدن هسته سلولها رنگ‌آمیزی گردید. سرانجام مقاطع بافتی پس از آبگیری و شفاف شدن بوسیله لامل به کمک چسب انتلان پوشانده شدند تا بتوانند مورد استفاده میکروسکوپی قرار گیرند.

کیت تهیه گردید. این ریجنت از شرکت Dako تهیه گردید.

#### بافت‌های قابل استفاده

**نمونه‌های شاهد:** با توجه به اینکه سقط داوطلبی در کشورمان غیرقانونی است. ۴۸ نمونه از بافتهای جفت و دسیدوا خانمهایی که بطور انتخابی در سه ماه اول حاملگی تحت عمل سقط درمانی در بیمارستان امام خمینی اهواز در طی مدت سه سال قرار گرفته بودند، جمع‌آوری و مورد بررسی قرار گرفت. از بین نمونه‌ها سی مورد نمونه بین ۸ الی ۱۲ هفتگی که حاملگی طبیعی داشتند و علت سقط آنها مربوط به بیماریهایی بود که روی بافت دسیدوا تاثیری نداشته است، انتخاب گردید. اکثر این افراد صاحب بچه بودند و سقط خودبخودی نداشتند. قطعات دسیدوا پس از تشخیص ظاهری از محتویات حاملگی جدا گردید و در بافر فرمالین ۱۰٪ فیکس گردید.

**نمونه‌های پاتولوژیک:** ۸۷ نمونه بطور تصادفی از بافتهای جفت و دسیدوا خانمهایی که در سه ماه اول حاملگی دچار سقط خود بخودی شده بودند در بیمارستان امام خمینی اهواز در طی مدت سه سال جمع‌آوری شد و مورد بررسی قرار گرفت. از بین نمونه‌ها سی مورد نمونه از زنانی که سه مورد پشت سر هم یا بیشتر دچار سقط خودبخودی شده بودند و بچه زنده هم نداشتند بین ۸ الی ۱۲ هفتگی انتخاب گردید. این زنان فاقد ناهنجاری آناتومی و یا عفونت رحمی بودند و علت سقط آنها نامشخص بود. قطعات دسیدوا پس از تشخیص ظاهری از محتویات حاملگی جدا گردید و در بافر فرمالین ۱۰٪ فیکس گردید.

## چگونگی آنالیز نتایج

شمارش سلول‌های مثبت بر روی تمام نمونه‌های نرمال و پاتولوژیکی انجام گردید. برای این کار بر روی هر کدام از مقاطع بافتی رنگ‌آمیزی شده با مارکر CD45RB هشت فیلد میکروسکوپی با بزرگنمایی ۴۰۰ انتخاب و سلول‌های مثبت (سلول‌های قهوه‌ای رنگ) شمارش کمی شدند. تعداد سلول‌های مثبت برای هر مورد طبیعی و پاتولوژیک مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بدین معنی که میانگین و خطای استاندارد میانگین (SEM) مشخص گردید. سپس از آزمون مقایسه بین میانگین‌های دو جامعه نرمال استفاده شد (آزمون Z). سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در آزمون استفاده گردید.

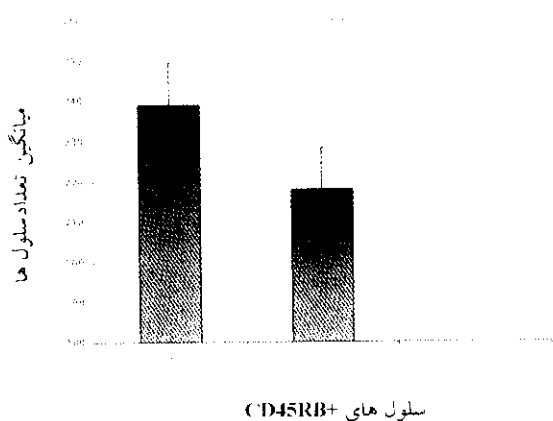
## یافته‌ها

نتایج رنگ‌آمیزی ایمنو‌هیستوشیمیایی بر روی بافت‌های پارافینی لوزه و نمونه‌های دسیدوا نرمال و سقط خودبخودی نشان داد که جمعیت لکوسیتی در همه آنها با تعداد متفاوت به شرح زیر حضور دارد:

رنگ‌آمیزی مقاطع لوزه: رنگ‌آمیزی مقاطع لوزه با روش استریت آویدین - بیوتین - پراکسیداز بدون آنتی‌بادی اولیه نشان داد که هیچ سلولی مثبت نشده است. اما رنگ‌آمیزی با آنتی‌بادی اختصاصی بر علیه شاخص عمومی لکوسیت‌ها (CD45RB) نشان داد که همه لکوسیت‌ها در فولیکول‌های لنفاوی و اطراف آنها رنگ شده‌اند.

رنگ‌آمیزی بدون آنتی‌بادی اولیه: مقاطع بافتی از نمونه‌های نرمال و پاتولوژیکی رنگ‌آمیزی شده با روش استریت آویدین - بیوتین - پراکسیداز بدون آنتی‌بادی اولیه نشان داد که هیچ سلولی مثبت نشده است. رنگ‌آمیزی با CD45RB (مارکر عمومی لکوسیت‌ها): رنگ‌آمیزی با مارکر CD45RB بر روی مقاطع بافتی نرمال و پاتولوژیکی نشان داد که اختلاف

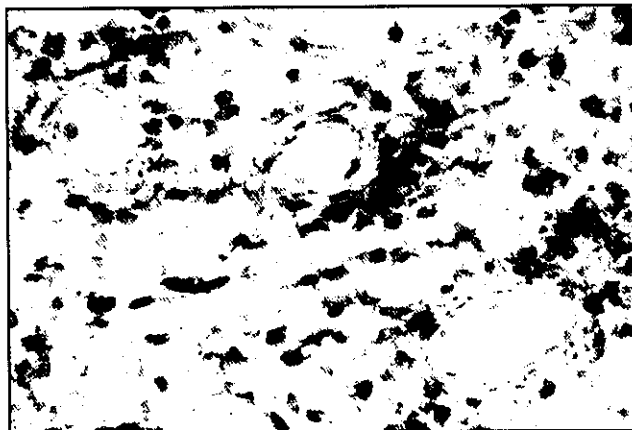
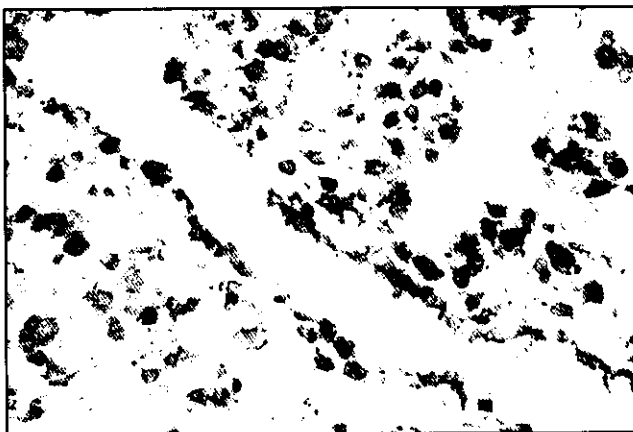
قابل توجهی در توزیع لکوسیت‌ها وجود ندارد. تعداد بسیار زیادی از سلول در بافت‌های دسیدوا با این مارکر رنگ‌آمیزی شده بودند. سلول‌های مثبت مابین سلول‌های استروما بطور پراکنده پخش بودند ( $7/65 \pm$  ۲۳۹ در طبیعی،  $5/46 \pm 218$  در دسیدوا پاتولوژیک). لکوسیت‌ها همچنین تشکیل توده‌هایی در بین سلول‌های استروما، اطراف غدد و عروق داده بودند (تصویر ۱). توده‌هایی از سلول‌های مثبت در بین سلول‌های استروما، اطراف غدد و عروق داده بودند (تصویر ۱). توده‌هایی از سلول‌های مثبت در بین سلول‌های استروما نیز تشخیص داده شد. لابلای سلول‌های اپی‌تلیال غدد لنفوسیت‌ها مشاهده شدند. تعداد لکوسیت‌ها بطور قابل توجهی در دسیدوا پاتولوژیکی کاهش پیدا کرده بود ( $p=0.033$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱: سلول‌های CD45RB مثبت در بافت دسیدوا زنان سقط درمانی (ستون ۱) و بافت دسیدوا زنان مبتلا به سقط خودبخودی مکرر (ستون ۲)، هر ستون نشانگر میانگین سلول‌های مثبت در هشت فیلد میکروسکوپی SEM  $\pm$  (بزرگنمایی ۴۰۰×) می‌باشد. اختلاف قابل ملاحظه‌ای در تعداد سلول‌های CD45RB مثبت در بافت دسیدوا بین حاملگی طبیعی و حاملگی منجر به سقط مشاهده گردید ( $p=0.00$ ).

## بحث

لکوسیت‌ها یک ترکیب عمده‌ای از سلولهای استرومای اندومتریوم رحمی را تشکیل می‌دهند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که جمعیت لکوسیت‌ها در دسیدوا زنان مبتلا به سقط خودبخودی کاهش چشمگیری نسبت به دسیدوا طبیعی دارد ( $p=0.00$ ). شبیه این نتیجه در بعضی از مطالعات نشان داده شده است (۸). کاهش جمعیت لکوسیتی می‌تواند بدلیل کم شدن بعضی از زیر مجموعه‌های آن ناشی از فعالیت فاکتورهای دخالت کننده در پروسه سقط باشد. سه جمعیت اساسی لکوسیتی شامل ماکروفاژها، لنفوسیت T و لنفوسیت‌های گرانوله اندومتریومی (eGL) که دارای فتوتیپ غیر معمول هستند در این بافت دیده می‌شود. سلولهای کشنده طبیعی<sup>۱</sup> (NK) کلاسیک که مارکر CD16 و CD57 را دارند، سلولهای B و گرانولوسیت‌های پلی مرفونوکلستر به تعداد کمی در بافت دسیدوای سه ماهه اول حاملگی موجود می‌باشد (یکی از جمعیت‌های اساسی لکوسیت‌ها در استروما دسیدوا ماکروفاژها می‌باشد. ماکروفاژها ۳۵٪ تا ۴۰٪ از سلولهای CD45 مثبت را در سه ماهه حاملگی تشکیل می‌دهند (۱۰). در موشهای آزمایشگاهی ماکروفاژهای دسیدوا در اوائل حاملگی بعنوان سلولهای ترشح کننده پروستاگلندین E2 در نظر گرفته می‌شود (۱۱). تحقیقات نشان داده است که پروستاگلندین E2 موجود در مایع حاصل از کشت دسیدوای انسانی سه ماهه اول حاملگی خاصیت مهار ایمنولوژیکی دارد (۱۲). افزایش سطح پروستاگلندین در زنان مبتلا به سقط خودبخودی در



تصاویر ۱: مقاطع تهیه شده از بافت دسیدوا طبیعی سه ماهه اول حاملگی که با آنتی‌بادی مونوکلونال بر علیه مارکر CD45RB به روش ایمونوهیستوشیمیایی استرپت آویدین - بیوتین - پراکسیداز رنگ‌آمیزی شدند. جمعیت لکوسیتی بطور پراکنده در بینابین سلولهای استرومای دسیدوا، اطراف غدد (تصویر بالا) و اطراف عروق (تصویر پایین) مشاهده می‌شود. این نوع توزیع لکوسیت‌ها در دسیدوا مبتلا به سقط خودبخودی سه ماهه اول حاملگی نیز دیده شد (بزرگنمایی  $\times 200$ ).

بوسیله TNF آلفا موجود در سرم زنان مبتلا به سقط مکرر نشان داده‌اند (۱۸). کاهش لنفوسیت‌های T همراه با تغییر آنها بسمت Th1 و تولید زیاد IFN گاما، IL-6<sup>۱</sup> و IL-10<sup>۲</sup> در دسیدوای زنان مبتلا به پری‌اکلامپسی نیز مشاهده شده است (۱۹).

دسته سوم جمعیت لکوسیتی لنفوسیت‌های گرانوله اندومتریومی (eGL) می‌باشد که حدود ۶۰٪ از لکوسیت‌های دسیدوا سه ماهه اول را در حاملگی طبیعی تشکیل می‌دهد. گرانول‌های این سلولها حاوی پرفرورین سیتولیتیک و گرانزیم A می‌باشد (۲۰). این سلولها مولکولهای CD3، CD4، CD5 و معمولا CD8 را اکسپرس نمی‌کنند. این سلولها بشدت مولکول CD56 مارکر شناسایی سلولهای NK را اکسپرس می‌کنند (۲۱). بعضی محققان با روش ایمونوهیستوشیمیایی نشان داده‌اند که توزیع قابل توجهی بین سلولهای CD56 مثبت در دسیدوا نرمال و پاتولوژیک وجود ندارد (۲۲). تا کنون عملکرد این سلولها بخوبی مشخص نشده باشد. با توجه به فنوتایپ و سیتوپلاسم گرانول‌دار این سلولها ممکن است یکی از نقش‌های عملکردی سلول‌های eGL این باشد که شبیه سلولهای NK عمل کنند که نیاز به بررسی بیشتری دارد.

تعداد بسیار کمی از سلولهای NK کلاسیک (سلولهای CD57 مثبت و CD56 مثبت) در دسیدوای سه ماهه اول حاملگی تشخیص داده شده است. بعضی از مطالعات افزایش سلولهای NK CD57 مثبت را در دسیدوای سقط خودبخودی گزارش دادند (۸). آنالیز فنوتایپینگ بوسیله فلوسیتومتری بر روی لکوسیت‌های اندومتریومی نشان داد که سلولهای NK در سقط‌های مکرر و طبیعی یکسان هستند، اما

هفته‌های ۸ الی ۱۰ در مقایسه با حاملگی طبیعی گزارش شده است (۱۳). در صد بالای سقط خودبخودی ممکن است نتیجه واکنش ماکروفاژهای تولید کننده TNF آلفا<sup>۱</sup> در دسیدوا باشد (۱۴). مطالعات کمی تغییر نکردن جمعیت ماکروفاژها را در دسیدوای سقط مکرر در مقایسه با دسیدوای طبیعی نشان داده است (۸) که نیاز به تحقیق بیشتری می‌باشد.

لنفوسیت‌های T حدود ۱۶٪-۱۵٪ لکوسیت‌های استروما دسیدوا نرمال را تشکیل می‌دهد (۳). بیش از ۷۵٪ لنفوسیت‌های T در بافت دسیدوا برخلاف خون محیطی مارکر CD8 را دارند. در خون محیطی اکثر لنفوسیت‌های T مارکر CD4 را دارند (۱۰). بعضی از مطالعات نشان می‌دهد تعداد لنفوسیت‌های T به میزان قابل توجهی در دسیدوای پاتولوژیک نسبت به نمونه‌های نرمال کاهش می‌یابد (۴). محققان دیگر با روش فلوسیتومتری نشان دادند جمعیت لنفوسیت‌های CD8 مثبت که خاصیت مهار کننده دارد بطور قابل ملاحظه‌ای در دسیدوای سقط مکرر کاهش پیدا می‌کند و در نتیجه نسبت CD4/CD8 افزایش می‌یابد (۱۵). تحقیقات اخیر نشان داده است سیتوکاین‌های سلول‌های Th1 نسبت به Th2<sup>۲</sup> افزایش قابل توجهی در سقط مکرر نسبت به حاملگی طبیعی نشان می‌دهد (۱۶). غیرطبیعی بودن پاسخ ایمنی سلولی Th1 برای رشد جنین و سلولهای تروفوبلاست توکسیک می‌باشد. بکار بردن IL-2<sup>۳</sup>، TNF آلفا و IFN گاما<sup>۴</sup> در موش حامله طبیعی منجر به سقط می‌شود (۱۷). دیگر محققان آپوپتوزیس در حد بالایی را در رویان و جنین

1- Tumore necrosis Factor alpha

2- Thelper1 cells

3- Thelper 2 cells

4- Interleukin-2

5- Interferon Gamma

6- Znterleukin-6

7- Znter leukin-10

- 4- Starkey PM, Sargent IL, Redman CWG: Cell populations in human early pregnancy decidua: Characterization and isolation of large granular lymphocytes by flow cytometry. *Immunology* 1988;65: 129-134.
- 5- Vassiliadou N, Bulmer JN: Decidual leukocyte populations in ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1997, 68 (6): 1103-7.
- 6- Wilezynski JR, Tchorzewski H, Banasik M, Golowacka E: lymphocyte subsets distribution and cytokine secretion in the trimester decidua pregnancy and preeclampsia. *Eur J obstet* 2003; 109(1): 8-15.
- 7- Wongweragiat SS, Searle RF, Bulmer JN: Decidual T lymphocyte activation in hydatiform mole. *J Clin Pathol* 1999; 52(12) : 888-94.
- 8- Vassiliadou N, Bulmer JN: Immunohistochemical evidence for increased numbers of classic CD57+ natural killer cells in the endometrium of women suffering spontaneous early pregnancy loss. *Human Reproduction* 1996; 11(7): 101-106.
- 9- Streuli M, Morimoto C, Schriaber M, Schiösmann SF, Saito H: Characterization of CD45 and CDR monoclonal antibodies using transfected mouse cell line that express individual human leukocyte common antigens. *J Immunol*; 1988: 141-148.
- 10- Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, Ritson A: Leukocytes in human decidua: Investigation of surface markers and function. *Colloque INSERM* 1999; 212:189-196.
- 11- Lala PK, Kennedy TG, Parhar: Suppression of lymphocyte alloreactivity by early gestational human decidua. II: Characterisation of the suppressor mechanism. *Cell Immunol* 1988; 16: 411-422.
- 12- Ghafourian Boroujerdnia M, Chinipardaz R: Prostaglandin E2 in soluble factor-mediated immune suppression by first trimester decidua cells. *Iran Biomed J* 1999,3(1&2): 41-45.
- 13- Morozowa MS, Goncharova VN, Astakhova TN: prostaglandin content tissue of women in spontaneous abortion. *Akush Gineko Mosk* 1994; 1: 14-16.
- 14- Lea RG, McIntyre S, Baird JD, Clark DA: Tumor necrosis factor-mRNA-positive cells in spontaneous resorption in rodents *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 50-57.
- 15- Lachspelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC: Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. *J Immunol* 1996; 56: 4027-4034.

سلولهای NK که CD16 منفی و CD56 هستند در سیدوا نرمال عمدتاً زیاد هستند ولی در سقط‌های عادت کاهش نشان می‌دهند (۱۵).  
نتیجتاً، کاهش لکوسیت‌ها در بافت سیدوای سه ماهه اول حاملگی زنان مبتلا به سقط مکرر می‌تواند بیسانگر نقش اساسی آنها در نگهداری و حفظ حاملگی باشد. مطالعات بیشتری در رابطه با کل جمعیت لکوسیتی و زیر جمعیت‌های آن همراه با عملکرد آنها در حاملگی‌های پاتولوژیک دیگر لازم است تا نقش آنها در فرایند حاملگی طبیعی و بدنبال آن بکار بردن درمان مناسب‌تر روشن‌تر گردد.

#### تقدیر و تشکر

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب شماره ۱۰۰ دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز می‌باشد که در گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز انجام شد. مجری طرح بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه مذکور که هزینه انجام این پروژه را تأمین نمودند تشکر و قدردانی می‌نماید. همچنین از همکاری جناب آقای عبدالکریم نیسی تکنیسین گروه ایمونولوژی در کارهای عملی این پروژه تشکر و قدردانی می‌شود.

#### منابع:

- 1- Edker JK, Laufer MR, Hill JL: Measurement of embryotoxic factors in predictive of pregnancy outcome in women with a history of recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1993; 81:84-87.
- 2- Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JK: Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril*, 38:447-453.
- 3- Klentzeris LD, Bulmer JN, Warren A, Morrison L, Li TC, Cooke ID: Endometrial lymphoid tissue in the timed endometrial biopsy: Morphometric and immunohistochemical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 667-674.

- 20- King A, Loke YW: on the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunol Today* 1991; 12:432-434.
- 21- King A, Welling V, Gardener L, Loke YW: Immunocytochemical characterization of the unusual large granular lymphocytes in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Human Immunol* 1989; 24: 195-205.
- 22- Arck PC, Hertwig K, Hagen E, Hildebrandt M, Klap BF : pregnancy as a model of controlled invasion might be attributed to the ratio of CD3/CD8 to CD56. *Am J Reprod Immunol* 200; 44(1): 1-8.
- 16- Hill JA, Choi BC: Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *J Reprod Fertil Suppl.* 2000; 55: 97-91.
- 17- Chaout G, et al: Control of fetal survival in CBA/J and DBA/2 mice by lymphokine therapy. *J Reprod Fertil*, 1990; 89: 447- 453.
- 18- Crap H: Hormones, cytokines and fetal anomalies in habitual abortion. *Gynecol Endocrinol*, 2001; 6: 427-483.
- 19- Daniel T : Cytokines expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T helper cells in patient with preeclampsia. *J Reprod Immunol*; 2001; 54: 133-142.