مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
سال ۱۵، شماره ۱، صفحات ۳۱ تا ۳۵ (بهار ۸۴)

Original Article

عوامل موثر بر میزان موفقیت ایمن سازی لکوسیتی درسقط راجعه

دکتر شهلا چایچیان[۱]، دکتر شروان شعاعی[۲]، دکتر ستاره پدر[۱]، دکتر ابوطالب صارمی[۲]

[۱] گروه زنان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
[۲] مرکز ناباروری صارم

چکیده

سابقه و هدف: *سقط خودبخودی شایعترین عارضه بارداری است. ایمن سازی با سلولهای تک هسته ای پدری به عنوان یک درمان مطرح شده است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی سودمندی این روش و تولید آنتی بادیهای anti-paternal به عنوان یکی از رویکردهای درمانی درسقط راجعه، طراحی شد.*

مواد و روشها: *در این مطالعه که به صورت historical cohort طراحی شده بود، پرونده ۵۴۹ بیمار که به دلیل سقط راجعه به مدت ۲سال، در مرکز ناباروری صارم تحت ایمن سازی لکوسیتی قرارگرفته بودند، بررسی شد. دو هفته پس از آخرین تزریق، آزمون WBC Crossmatch جهت یافتن آنتی بادی سیتوتوکسیک ضد پدری(APCA) صورت گرفت. با استفاده از پرسشنامه های از پیش طراحی شده، اطلاعات دموگرافیک و سایر اطلاعات ضروری از طریق پرونده، یا تماس تلفنی جمع آوری شد.*

یافته ها: *نتایج حاصل از WBC Crossmatch در۹۳ بیمار (۱۶/۹درصد) مثبت و در ۴۵۶ بیمار (۸۳/۱درصد) منفی بود. از ۹۳ بیماری که نتیجه WBC Crossmatch آنها مثبت بود، وقوع بارداری در ۶۰ بیمار (۶۴/۵درصد) از طریق سنجش میزان ß-HCG به اثبات رسید. از این تعداد ۴۹ بیمار (۸۱/۷ درصد) به موفقیت بالینی (حاملگی حداقل ۲۸ هفته) نیز دست یافتند. تعداد فرزند دارای بیشترین تاثیر مثبت و نسبت فامیلی زوجین دارای بیشترین تاثیر منفی در مثبت شدن WBC Crossmatch می باشد.*

نتیجه گیری: *نتایج نشان داد تولید APCA متعاقب ایمن سازی، با افزایش احتمال زایمان زنده همراه بوده است. پاسخ درمانی در این مطالعه در حد قابل قبول بود. انجام مطالعات وسیعتر با گروه کنترل توصیه می شود.*

واژگان کلیدی: *ایمن سازی لکوسیتی، سقط راجعه.*

مقدمه

سقط خودبخودی شایعترین عارضه بارداری است و استرس قابل توجهی را بر زوجهای طالب بچه دارشدن وارد می کند (۱).

طبق تعریف سقط خودبخودی اشاره به ۳ یا بیش از ۳ مورد ختم حاملگی خودبخودی قبل از هفته ۲۰ یا حتی ۲۸ حاملگی است (۲). البته در این تعریف گروه وسیعی از بیماران با طیف گسترده ای از علل سقط قرار می گیرند. چنانچه این بیماران را به عنوان یک گروه واحد در نظر بگیریم درکل از پیش آگهی خوبی برخوردار هستند. به طوریکه زنده زایی به رقمی درحدود ۷۰-۶۰ درصد نزدیک می شود (۳).

علل سقط راجعه خودبخودی مولتی فاکتوریال می باشد ولی می توان آنها را به دو دسته عمده جنینی (ناشی از کاریوتیپهای غیرطبیعی) یا مادری تقسیم کرد. درمورد علل مادری سقط راجعه می توان به اختلالات انعقادی، اختلالات غدد درون ریز و نقصهای اندومتریال اشاره کرد. اخیراً به نقش عوامل ایمونولوژیک نیز در این خصوص اشاره شده است (۴، ۵). در کل درحدود نیمی از موارد سقط راجعه، غیرقابل توجیه می باشند که نقش علل ایمونولوژیک دراین بین بیش از سایر علل مطرح می باشد (۶). چنین به نظر می رسد که زوجهای دچار سقطهای راجعه غیرقابل توجیه، به نوعی اختلال آلوایمیون مبتلا باشند که از ایجاد واکنشهای ایمنی لازم در

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، ذفتر معاونت پژوهشی، دکتر شهلا چایچیان (**email**: drchaichian@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۸/۱۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸٤/۱/۲۷

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

مادر برای بقای جنین جلوگیری می کند. درچنین شرایطی ایمن سازی با سلولهای تک هسته ای پدری به عنوان یک درمان مطرح شده است (۷). اولین گزارشها از ایمن سازی با سلولهای لکوسیتی پدری به سال ۱۹۸۱ برمی گردد. در آن سال Beer و همکاران از به اشتراک گذاشتن آنتی ژنهای HLA بین زوجین بعنوان معیاری برای ایمن سازی بهره جستند (۸). به نظر می رسد اشتراک (sharing) بیش از حد در زوجهایی که دچار سقط راجعه هستند، افزایش یافته و همین امر دلیلی برای پاسخ دهی کم به آنتی ژنهای پدری و در نتیجه سقط جنین باشد (۲). Mowbray و همکاران این پاسخ دهی کم را به صورت کاهش بروز آنتی بادی anti-paternal در زوجهای دچار سقط راجعه مطرح کردند (۹). این در حالیست که برخی از محققین هیچ اعتقادی به این نظریه نداشته و تا به امروز نیز بحث و جدل در این زمینه ادامه دارد (۲). به نظر می رسد عوامل مداخله گر مختلفی تجزیه و تحلیل داده های مطالعات پیشین را مخدوش کرده و نیاز به مطالعات وسیعتر و شناسایی افرادی که ممکن است از این رویکرد درمانی سود ببرند، بیش از پیش احساس می شود. متاسفانه تاکنون هیچ روش درمانی اثبات شده ایی برای این گونه افراد ارائه نشده است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی سودمندی روش ایمن سازی لکوسیتی و تولید آنتی بادیهای anti-paternal به عنوان یکی از رویکردهای درمانی درسقط راجعه، طراحی شد. در این بین نقش عوامل مختلف بر میزان موفقیت این روش مورد تجزیه و تحلیل قرارگرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه که به صورت historical cohort طراحی شده بود، پرونده ۵۴۹ بیمار که به دلیل سقط راجعه به مدت ۲سال، شهریور ۱۳۸۰ تا مهر ۱۳۸۲، درمرکز ناباروری صارم تحت ایمن سازی لکوسیتی قرارگرفته بودند، بررسی شد. کلیه این بیماران مطابق پروتکل زیر تحت ایمن سازی لکوسیتی قرارگرفته بودند:

از خون شوهر هریک از بیماران، یک سی سی لنفوسیت جدا شده و در۲ نوبت به فاصله ۳ هفته و در هر نوبت به میزان ۰/۵سی سی به صورت زیرپوستی در بازو یا ساعد بیمار تزریق می شد. دو هفته پس از آخرین تزریق، آزمون WBC Crossmatch جهت یافتن آنتی بادی سیتوتوکسیک ضد پدری (Anti-paternal cytotoxic antibody=APCA) صورت گرفت.

چنانچه میزان APCA بالای ۳۰ درصد باشد، ایمن سازی از نظر آزمایشگاهی موفق درنظر گرفته شده و اجازه بارداری به زن داده می شد. چنانچه وقوع بارداری از طریق سنجش ß-HCG به اثبات می رسید، دوز یادآور (لنفوسیت) قبل از پایان ماه سوم بارداری تزریق می شد. بنابراین بیماران به دو گروه WBC Crossmatch مثبت و منفی تقسیم شدند و با استفاده از پرسشنامه های از پیش طراحی شده، اطلاعات دموگرافیک و سایر اطلاعات ضروری از طریق پرونده، یا تماس تلفنی جمع آوری شد. در گروه WBC Crossmatch مثبت، وقوع بارداری و موفقیت آن (ادامه بارداری تا هفته ۲۸ یا بیشتر) نیز پیگیری شد.

کلیه داده ها در نرم افزار آماری SPSS (Ver 11.5) وارد شد و برای آنالیزهای آماری از آزمونهایt-test وchi-square و برای بررسی اثر متغیرهای مداخله گر از logistic regression استفاده شد. $p<0/05$ به عنوان سطح معنی دار در آنالیزهای آماری در نظر گرفته شد. مراحل مختلف این تحقیق به تایید کمیته اخلاق دانشگاه رسیده بود.

یافته ها

در مجموع اطلاعات مربوط به ۵۴۹ زن با شکایت سقط راجعه جمع آوری شد. میانگین سنی (± انحراف معیار) بیماران۵/۳±۳۲/۴ سال (۴۵-۱۹ سال) بود، این درحالیست که میانگین سنی همسران آنها ۵/۰±۳۸/۱ سال (۵۳-۲۷ سال)بود. نتایج حاصل از WBC Crossmatch در۹۳ بیمار (۱۶/۹درصد) مثبت و در ۴۵۶ بیمار (۸۳/۱درصد) منفی بود. ۴۷۹ بیمار(۸۷/۲درصد) فاقد فرزند، ۶۷ بیمار یک فرزند (۱۲/۴درصد)و دو بیمار (۰/۴درصد) دارای ۲ فرزند بودند.

از ۵۴۹ بیمار مورد بررسی سابقه بیماریهای عفونی در ۱۶۲ نفر(۲۹/۵درصد)، بیماریهای ایمونولوژیک در ۲۷۵ نفر (۵۰/۱درصد)، بیماریهای غدد درون ریز در ۲۹۴ نفر(۵۳/۶درصد)، سابقه اختلالات سرویکس و رحم در ۳۴۸ نفر (۶۳/۴درصد) و سابقه جراحی در ۴۸۰ نفر (۸۷/۴درصد) وجود داشت. لازم به ذکر است دربین بیماریهای عفونی توکسوپلاسما(۳۷/۶درصد)، دربین بیماریهای ایمونولوژیک مثبت شدن آنتی کاردیولیپین (۳۰/۹درصد)، در بین بیماریهای غدد درون ریز PCOD (۵۰/۳درصد) و در بین اختلالات سرویکس و رحم، نارسایی سرویکس (۳۹/۹درصد) شایعترین بیماریهای گزارش شده بودند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

از ۹۳ بیمـاری که نتیجه WBC Crossmatch آنها مثبت بود، وقوع بـارداری در ۶۰ بیمـار (۶۴/۵درصـد) از طریـق سـنجش میزان ß-HCG به اثبات رسید. از این تعـداد ۴۹ بیمـار (۸۱/۷ درصد) به موفقیت بـالینی (حـاملگی حـداقل ۲۸ هفتـه) نیـز دست یافتند. بنابراین میزان موفقیت بالینی درافـراد بـا وقـوع بارداری ۸۱/۷ درصد و درکل بیماران با موفقیـت آزمایـشگاهی ۵۲/۷ درصد بود. در ۴۹ بیماری که موفقیـت بـالینی حـاملگی داشـتند، فراوانـی نـسبی بیماریهـای عفـونی ۲۰/۴درصـد، بیماریهای ایمونولوژیک ۲۲/۴درصد، بیماریهای غدد درون ریـز ۱۸/۴درصد و اختلالات رحم و سرویکس ۵۵/۱ درصد بود.

یافته های حاصل از مقایسه خصوصیات مختلف بـین دو گـروه WBC Crossmatch مثبت و منفی درجـدول زیـر آورده شـده است.

جدول ۱- مقایسه خصوصیات مختلف بین گروهها براساس نتایج WBC Crossmatch

خصوصیات	WBC Crossmatch(+) (n=۹۳)	WBC Crossmatch(-) (n=۴۵۶)	p-value
سابقه بیماری عفونی	۱۳(۱۴)*	۱۴۹(۳۲/۷)	<۰/۰۰۰۱
سابقه جراحی	۶۴(۶۸/۸)	۴۱۶(۹۱/۲)	<۰/۰۰۰۱
بیماریهای ایمونولوژیک	۲۳(۲۴/۷)	۲۵۱(۵۵/۰)	<۰/۰۰۰۱
بیماری غدد درون ریز	۲۹(۳۱/۲)	۲۶۵(۵۸/۱)	<۰/۰۰۰۱
اختلالات سرویکس ورحم	۳۹(۴۱/۹)	۳۰۹(۶۷/۸)	<۰/۰۰۰۱
وجود نسبت فامیلی بین زوجین	۱۵(۱۶/۱)	۱۳۵(۲۹/۶)	<۰/۰۰۰۷
سن بیمار(سال)	۳۰/۵ ±۴/۹#	۳۲/۸±۵/۳	<۰/۰۰۰۱
سن همسر بیمار(سال)	۳۶/۹±۴/۵	۳۸/۴±۵/۱	<۰/۰۰۸
تعداد فرزندان	۰/۲±۰/۴	۰/۱±۰/۴	NS
تعداد سقط	۳/۰± ۱/۴	۳/۶±۱/۴	<۰/۰۰۰۱

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد است

اعداد به صورت میانگین± انحراف معیار آورده شده است

همانطور که جدول شماره یک نشان می دهد تفـاوت بـین دو گـروه WBC Crossmatch مثبـت و منفـی از نظـر سـابقه بیماریهای عفونی، بیماریهـای ایمونولوژیـک، بیماریهـای غـدد درون ریز، جراحی قبلی، بیماریهای سرویکس و رحـم، نـسبت فامیلی بین زوجین، میانگین سنی بیمار و همسراو و همچنین تعداد سقطها معنی دار بود.

درجدول شماره ۲، خصوصیات مختلف بین دو گروه با و بـدون موفقیت بالینی در بـارداری مقایـسه شـده اسـت. همانطورکـه ملاحظه می شود تنها سابقه بیماریهـای غـدد درون ریـز و تـا حدودی سابقه بیماریهای ایمونولوژیـک بـین دو گـروه تفـاوت آماری معنی داری را نشان می دهند.

در پایان برای حذف نقش مداخلـه گـری متغیرهـای مـستقل پژوهش از مدل logistic regression استفاده شد. در این مدل متغیرهای مستقل سن بیمار، سـن همـسربیمار، تعـداد سـقط پیشین، تعداد فرزندان، نسبت فامیلی زوجین، سابقه جراحی و سـابقه بیماریهـای عفـونی، ایمونولوژیـک، انـدوکرین و نارسایی های سرویکس و رحم و متغیر وابسته نتیجـه آزمـون WBC Crossmatch درنظر گرفته شد. یافته های ایـن آنـالیز آماری در جدول ۳ خلاصه شده است.

جدول ۲- مقایسه خصوصیات مختلف بین دو گروه با و بدون موفقیت بالینی در بارداری

خصوصیات	موفقیت بالینی بارداری		p_{value}
	مثبت (n=۴۹)	منفی (n=۱۱)	
سابقه بیماریهای عفونی	*۱۰(۲۰/۴)	۱(۹/۱)	NS
سابقه بیمارهای ایمونولوژیک	۱۱(۲۲/۴)	۶(۵۴/۵)	P=۰/۰۵۹
سابقه بیماریهای غدد درون ریز	۹(۱۸/۴)	۶(۵۴/۵)	p<۰/۰۲
سابقه عمل جراحی	۳۲(۶۵/۲)	۷(۶۳/۶)	NS
سابقه اختلالات سرویکس ورحم	۲۲(۴۴/۹)	۵(۴۵/۵)	NS
وجود نسبت فامیلی بین زوجین	۶(۱۲/۲)	۲(۱۸/۲)	NS
سن بیمار (سال)	۲۹/۹±۴/۳	#۲۹/۰±۵/۵	NS
سن همسربیمار(سال)	۳۶/۲ ±۴/۳	۳۶/۶ ±۴/۳	NS
تعداد سقط	۲/۹±۱/۰	۳/۴±۱/۸	NS
وجود فرزند	۹(۱۸/۴)	۱(۹/۱)	NS

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد است

اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار آورده شده است

جدول ۳- یافته های مربوط به آنالیز logistic Regression دربیماران با سابقه سقط راجعه

متغیر	ضریب B	EXP(B)	P_{-Value}
سن بیمار(سال)	-۰/۰۹	۰/۹۱۴	<۰/۰۰۱
تعداد فرزند	۰/۸۶۸	۲/۳۸۱	<۰/۰۱۹
نسبت فامیلی زوجین	-۱/۲۲۹	۰/۲۹۳	<۰/۰۰۱
سابقه بیماریهای عفونی	-۰/۰۸۴	۰/۹۱۹	<۰/۰۰۰۱
سابقه بیماریهای درون ریز	-۰/۰۷۰	۰/۹۳۲	<۰/۰۰۰۱
سابقه جراحی	-۰/۱۰۸	۰/۸۹۸	<۰/۰۰۰۱
بیماریهای ایمونولوژیک	-۰/۰۹۵	۰/۹۱۰	<۰/۰۰۰۱
اختلالات رحم وسرویکس	-۰/۰۵۲	۰/۹۴۹	<۰/۰۰۰۱

در این خصوص ابتدا کلیه متغیرها وارد مدل شد کـه از میـان آنها سن همسر بیمار و تعداد سقط پیشین ارتباط معنـی داری

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

را نشان نداد. بنابراین در جدول ۳ یافته های مربوط به این دو متغیر آورده نشده است.

همانطور که ملاحظه می شود تعداد فرزند دارای بیشترین تاثیر مثبت و نسبت فامیلی زوجین دارای بیشترین تاثیر منفی در مثبت شدن WBC Crossmatch می باشد، البته تاثیر مثبت تعداد فرزند به مراتب قویتر از تاثیر منفی نسبت فامیلی زوجین است.

بحث

در این مطالعه اثر ایمن سازی لکوسیتی و حضور آنتی بادیهای anti-paternal در ثمره بارداریهای متعاقب، در زنان مبتلا به سقط راجعه تحت بررسی قرارگرفت. پس از انجام ایمن سازی لکوسیتی حضور APCA و یا بعبارت دیگر بروز موفقیت آزمایشگاهی در ۹۳ بیمار مشاهده گردید. دراین بین وقوع بارداری در ۶۰ مورد رخ داد که از آنها ۴۹ بیمار به موفقیت بالینی دست یافتند (۸۱/۷٪). بعبارت دیگر، تولید APCA متعاقب ایمن سازی، با افزایش احتمال زایمان زنده همراه بوده است. این یافته ها با نتایج مطالعات انجام شده توسط Tsunehisa Makiro در ژاپن (۱۰) و Orgad و همکارانش (۲) مطابقت دارد. این درحالی است که Adachi و همکاران در ژاپن به این نتیجه رسیدند که ایمن سازی با لکوسیتهای همسر (درخانمهای با سقط راجعه) تنها در صورت منفی بودن Mixed-lymphocyte reaction blocking anti bodies سودمند بوده و می توان از آن بعنوان یک روش درمانی بهره جست (۱۱). از طرف دیگر، نتایج حاصل از این بررسی، با نتایج بدست آمده از تحقیق Ober و همکاران در آمریکا متفاوت است (۱۲). در مطالعه Ober میزان موفقیت پس از ایمن سازی لکوسیتی درگروه درمان شده ۳۲٪ و در گروه کنترل (دریافت Placebo) ۴۲٪ بود. Illeri و همکارانش نیز تاثیر مثبتی از ایمن سازی با لکوسیتهای پدری را در زنان مبتلا به سقط راجعه نیافتند (۱۳). در توجیه تناقض نتایج می توان گفت درمطالعات Ober و Illenr نتایج بارداری درکل بیماران ایمن شده، بدون در نظرگرفتن تولید APCA و وقوع موفقیت آزمایشگاهی، مورد بررسی قرارگرفته است در حالیکه در مطالعه ما وقوع بارداری و بدنبال آن موفقیت بالینی مد نظر بوده است.

درمدل logistic regression از بین متغیرهای مستقل مختلف تنها تاثیر سن همسر و تعداد سقط پیشین در مثبت شدن WBC Crossmatch از نظر آماری معنی دار نبوده است، این درحالی است که در مطالعه Orgad تعداد سقط پیشین در بروز موفقیت در درمان موثر شناخته شده است ولی سن مادر تاثیر معنی داری در این خصوص نشان نداده است (۲).

این مطالعه علیرغم برخورداری از حجم نمونه بالا، واجد محدودیتهایی نیز می باشد که می توان به نداشتن گروه کنترل (پلاسبو)، تعداد کم بیماران با عدم موفقیت بالینی درگروه با موفقیت آزمایشگاهی (n=۱۱) و ماهیت historical cohort بودن و bias ایجاد شده در امر گردآوری اطلاعات اشاره کرد.

به نظر می رسد یک کارآزمایی بالینی placebo controlled قادر خواهد بود پاسخ بسیاری از سوالات در خصوص سودمندی روش درمانی ایمن سازی لکوسیتی در زنان مبتلا به سقط راجعه را نشان دهد.

REFERENCES

1. Jonathan BS, et al, editors. Novak`s Gynecology. 13th ed. Philadelphia; WB Saunders: 2002. p.1067-95.
2. Orgad S, Hoewenthal R, Gazit E, Sadetzki S, Novikov I, Carp H. The prognostic value of anti-paternal antibodies and leukocyte immunizations on the proportion of live birth in couples with consecutive recurrent miss carriages. Hum Reprod 1999; 14(12): 2974-79.
3. Clifford K, Rai R, Regan L. Future Pregnancy outcomes in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Hum Reprod 1997; 12: 387-89.
4. Aplin J. Maternal influences on placental development. Semin Cell Biol 2000; 11: 115-25.
5. Li TC, MaKris M, Tomsu M, Tuclcerman EM, Laird M. Recurrent miscarriage, etiology, management and prognosis. Hum Reprod Update 2002; 8: 463-81.
6. Laird SM, TucKerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AIF, Lit C. A review of immune cell and molecular in women with recurrent miscarriage. Hum Reprod Update 2003; 9: 163-74.
7. Heveno KJ, Cunningham FG, Gant NF, et al, editors. William`s Obstetrics. 21st ed. New York; Mc Graw-Hill. 2003.
8. Beer AE, Quebbman JF, Ayres JWT. Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune response and chronic habitual miscarriages. Am J Obstet Gynecol 1981; 141; 987-99.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

9. Mowbray JF, Gibbings CR, Sidgwick AS. Effect of transfusions in women with recurrent spontaneous abortion. Transplant Proc 1983; 15: 896-99.

10. MakinoT . Recurrent reproductive wastage and immunologic factor. Am J Reprod Immunol 2002; 48: 266-68.

11. Adachi H, Takalcowa K, Mitsui T, Ishi I. Results of immunotherapy for patient with unexplained secondary recurrent abortions. Clin Immunol 2003; 106: 175-80.

12. Ober C, Karrison T, Odem R. Mononuclear cell immunization in proportion of recurrent miscarriages. Lancet 1999; 354: 365-69.

13. Illeni MT, Morelli G, Farazzim F. Immunotherapy and recurrent abortion. Hum Reprod 1994; 9:1247-9.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]