

Immunological Diagnostics for Infertility: Cellular, Molecular, and Genetic Comprehensive Review

ARTICLE INFO

Article Type

Review Article

Authors

Sara Rasoul Panah¹, Ali Kolahdoozha¹,
Hamed Mohammadi^{1*}

1- Non-Communicable Diseases, Research
Center, Alborz University of Medical Sciences,
Karaj, Iran

ABSTRACT

Pregnancy represents a unique immunological state where pregnant women develop tolerance mechanisms to avoid fetal rejection. Various mechanisms modulate the maternal immune system to prevent this rejection. Despite these mechanisms, infertility affects approximately 8-12% of reproductive-age couples, particularly those experiencing recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss. Assisted reproductive techniques have significantly advanced in recent decades, yet success rates remain relatively low. Endometrial immune profiling is crucial in understanding infertility and constitutes a distinct microenvironment during pregnancy. Consequently, research has focused on analyzing specific biomarkers, cytokines, and identifying immune system disorders within this context. This approach aims to provide insights for developing personalized treatments. This review examines cellular immune markers, molecular/genetic markers in endometrial studies, and autoantibodies involved in infertility.

Keywords: Immunological Diagnostics, Infertility, Genetic

*Corresponding Authors:

Hamed Mohammadi, PhD
Non-Communicable Diseases Research
Center, Alborz University of Medical
Sciences, Karaj, Iran
Email: mohamadi.h86@gmail.com

Received: 31 July 2024
Accepted: 15 August 2024
e Published: 11 December 2024

Article History

بالینی به سقط جنین ختم می شو [۳-۵]. علل بالقوه از دست دادن خود به خود حاملگی عبارتند از ناهنجاری های متابولیک/غدد درون ریز، عوامل ژنتیکی، مسائل آناتومیک، اختلالات ایمنی، ترومبوفیلی، عوامل مردانه و عوامل روانی [۲، ۶]. در حالی که سقط جنین برخی از زوج ها قابل مدیریت است، حدود ۵۰ درصد موارد هیچ علت بالینی مشخصی ندارند [۷]. با توجه به اینکه جنین از نظر ژنتیکی از مادر متمایز است، رویدادهای ایمنونولوژیکی خاصی باید رخ دهد تا مادر بتواند جنین را تا پایان دوره بارداری حمل کند. اختلال در این مکانیسم های ایمنی می تواند منجر به سقط مکرر شود. کاهش تحمل ایمنی مادر نسبت به جنین ممکن است به سقط مکرر بارداری کمک کند [۴]. ایمنونولوژی راه حل های بالقوه ای را برای مشکلات رایج پزشکی تولید مثلی، از جمله مسائل لانه گزینی، ناباروری، سقط جنین و عوارض بعدی در بارداری ارائه می دهد [۸]. عوامل مختلف ایمنونولوژیک، مانند اتوانتی بادی ها و تغییرات در سطح سلول های ایمنی رحم، در ناباروری مرتبط با ایمنی نقش قابل توجهی دارند. این مقاله به بررسی تست های ایمنونولوژیک موجود در اختلالات تولید مثل و سقط جنین می پردازد تا استراتژی های تشخیصی بهینه را برای بیماران ارائه دهد.

۱- نشانگرهای ایمنی سلولی:

۱-۲ سلول های کشنده طبیعی (NK)

سلول های کشنده طبیعی (NK) که جزء اساسی سیستم ایمنی ذاتی هستند، نقشی اساسی در حفظ تحمل مادر و جنین ایفا می کنند [۹]. این سلول ها در دفع عفونت ها در دوران بارداری بسیار مؤثر هستند [۱۰]. سلول های NK در محیط منحصربه فرد رحم، برای ایجاد یک محیط مناسب در بارداری بسیار حائز اهمیت هستند. آنها عوامل مختلفی را تولید می کنند که برای تنظیم تهاجم جفت و توسعه عروق مادر ضروری هستند. سلول های NK موجود در رحم با فنوتیپ CD16⁺، CD56^{superbright} مشخص می شوند [۱۱ و ۱۲]. این فنوتیپ آنها را از سلول های NK خون محیطی (pbNK) متمایز می کند، که عمدتاً از دو زیر مجموعه تشکیل شده اند: CD56^{dim} (۹۵٪) و CD56^{bright} (۵٪) [۱۴]. شباهت سلول های NK (dNK) به زیرمجموعه های CD56^{bright} از سلول های pbNK نشان دهنده یک رده مشترک است که احتمالاً از سلول های CD56^{bright} زیرمجموعه pbNK به رحم مهاجرت می کنند و در ریزمحیط رحم تحت تمایز قرار می گیرند [۱۵]. در طول مدت لانه گزینی و تشکیل جفت، سلول های NK رحم (موسوم به سلول های uNK) تقریباً ۷۰ درصد از جمعیت لکوسیت ها را تشکیل می دهند و از طریق گیرنده های خاص با لیگاندهای تروفوبلاست تعامل دارند [۱۶].

فعالیت نابجای سلول های uNK می تواند الگو های عروقی را مختل کند، منجر به شرایط ایسکمیک شود و استرس اکسیداتیو را افزایش دهد، که همه این عوامل در طول تهاجم اولیه تروفوبلاست مضر هستند [۱۱ و ۱۷]. سلول های uNK برای ایجاد جفت اولیه طبیعی و تسهیل بازسازی عروق در پایان فرآیند کاشت بسیار مهم هستند. تهاجم ناکافی تروفوبلاست و تغییر در بازسازی عروقی، از جمله ویژگی های پاتولوژیک اولیه

تشخیص ایمنونولوژیک ناباروری: بررسی جامع سلولی، مولکولی و ژنتیکی

سارا رسول پناه^۱، علی کلاهدوزها^۱، حامد محمدی^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

چکیده

بارداری مشتمل بر وضعیت ایمنی منحصر به فردی است که طی آن زنان باردار مکانیسم های تحمل را برای جلوگیری از پس زدن جنین ایجاد می کنند. مکانیسم های مختلفی سیستم ایمنی مادر را تعدیل می کنند تا از این پس زدن جلوگیری کنند. علی رغم این مکانیسم ها، ناباروری تقریباً ۸-۱۲ درصد از زوج های در سن باروری را تحت تأثیر قرار می دهد، به ویژه آنهایی که شکست مکرر لانه گزینی و سقط مکرر بارداری را تجربه می کنند. تکنیک های کمک باروری در دهه های اخیر به طور قابل توجهی پیشرفت کرده اند، اما میزان موفقیت نسبتاً پایین باقی مانده است. پروفاایل ایمنی آندومتر در درک ناباروری بسیار مهم است و یک ریزمحیط متمایز در دوران بارداری را تشکیل می دهد. در نتیجه، تحقیقات بر روی تجزیه و تحلیل نشانگرهای زیستی خاص، سایتوکین ها و شناسایی اختلالات سیستم ایمنی در این زمینه متمرکز شده است. هدف این رویکرد ارائه بینش برای توسعه درمان های شخصی است. این مطالعه با هدف فراهم آوردن آگاهی در زمینه نشانگرهای ایمنی سلولی، نشانگرهای مولکولی/ژنتیکی در مطالعات آندومتر و اتوانتی بادی های دخیل در ناباروری صورت پذیرفته است.

کلیدواژه ها: ناباروری، تشخیص، ایمنونولوژی، ژنتیک

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۲۵

*نویسنده مسئول: حامد محمدی، PhD، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران. ایمیل: mohamadi.h86@gmail.com

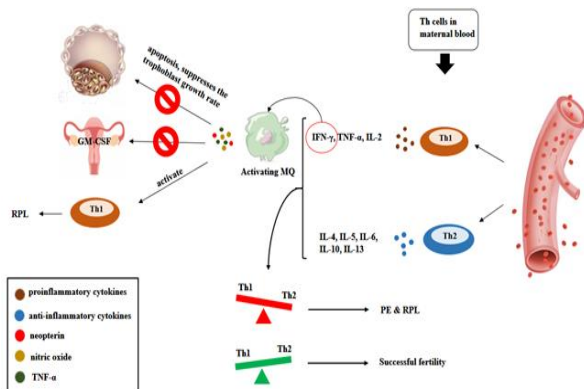
مقدمه

سقط جنین، شایع ترین عارضه بارداری است که اغلب به طور غیرمنتظره رخ می دهد و می تواند اثرات مخرب روحی و جسمی داشته باشد [۱]. گزارش شده است که حدود ۱۰-۲۰ درصد از حاملگی های تایید شده

IL-13 را تولید می کنند^[۳۲]. حاملگی به طور معمول واکنش Th2 را ترویج می کند، در حالی که واکنش Th1 با رد جنین همراه است^[۳۳]. فعالیت بیش از حد Th1 می تواند بقای جنین را به خطر بیندازد و به طور بالقوه منجر به پره اکلامپسی و سقط مکرر بارداری (RPL) شود. افزایش سطح Th1 عمدتاً در زنان با شکست لانه گزینی یا RPL در مقایسه با زنان دارای حاملگی معمولی مشاهده شده است (۳۴). علاوه بر این، غلبه سیتوکین های Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α) در بیماران مبتلا به سقط مکرر بارداری (RPL) از طریق رنگ آمیزی سیتوکین داخل سلولی و تجزیه و تحلیل ریزآرایه شناسایی شده است^[۳۷-۳۵].

افزایش سطح سیتوکین پیش التهابی IL-1 β و کاهش سطح سیتوکین ضد التهابی، موجب تبدیل فاکتور رشد بتا ۱ (TGF- β 1) در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه گزینی (RIF) در مقایسه با گروه های کنترل می شود^[۳۸].

تولید IFN- γ توسط سلول های Th1 باعث تحریک و فعال شدن ماکروفاژها و متعاقب آن انتشار اکسید نیتریک، TNF- α و نئوپترین (Neopterin) می شود. این واسطه ها آپوپتوز را القا می کنند و رشد تروفوبلاست را سرکوب می کنند، در حالی که ترشح فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF) را از اپیتلیوم رحم مهار می کنند که منجر به سمیت و سقط بالقوه می شود^[۳۹ و ۴۰]. نئوپترین (Neopterin) به عنوان یک شاخص پاسخ ایمنی پیش التهابی عمل می کند. سطوح بالای نئوپترین در مایعاتی مانند مایع مغزی نخاعی، ادرار و سرم می تواند سلول های Th1 را فعال کرده، تحریک ایمنی را در دوران بارداری القا کند و از طریق تولید مرتبط با گونه های اکسیژن فعال به RPL کمک نماید^[۴۱ و ۴۲]. اگرچه تکنیک الایزا (ELISA) به ندرت از نظر بالینی برای پایش سطوح نئوپترین مورد استفاده قرار می گیرد، با این حال ارزیابی روتین در دوران بارداری می تواند نتایج پیش آگهی را بهبود ببخشد^[۴۴] (شکل شماره ۱).



شکل ۱. نقش واکنش سلولی Th1 و Th2 در باروری و ناباروری.

۲-۳ برهم کنش های بین Treg/TH17

علیرغم نقش حیاتی سیتوکین های غیر Th1/2 در بارداری، سطوح این سیتوکین ها، مانند آنهایی که توسط سلول های T تنظیمی (Treg) و

نابهنجاری هایی نظیر پره اکلامپسی هستند و تصور می شود که در سقط مکرر بارداری (RPL) نقش دارند^[۱۸]. علاوه بر این، سلول های uNK از تهاجم تروفوبلاست پشتیبانی می کنند و با القای سلول های تروفوبلاست خارج عروقی (EVT)^[۱۹] و سلول های T تنظیم کننده (Treg) (FoxP3+)، بازسازی عروقی را تقویت می کنند و تحمل مادر-جنین را افزایش می دهند.

برهمکنش بین گیرنده های شبه ایمونوگلوبولینی سلول های کشنده مادری (KIRs) بیان شده روی سلول های uNK و آنتی ژن لکوسیت - C انسانی جنین (HLA-C) روی سلول های EVT، تشکیل جفت را تنظیم می کند^[۲۰]. رابطه بین KIR/HLA رابطه ای بسیار پیچیده و فوق العاده پلی مورفیک است و بر حساسیت به بیماری های مختلف از جمله بیماری های عفونی، شرایط خودایمنی، بدخیمی ها و رد پیوند تأثیر می گذارد^[۲۱-۲۴]. ژن های KIR پاسخ ایمنی را در رابط مادر و جنین تعدیل می کنند، در حالی که KIR A فاقد گیرنده های تحریک کننده است و KIR B گیرنده های تحریکی و مهاری را در بر می گیرد. ژنوتیپ KIR AA عمدتاً مهاری است، در حالی که ژنوتیپ های KIR AB و BB ترکیبی از گیرنده های فعال و مهار کننده را بیان می کنند. مطالعات نشان می دهد که هر دو ترکیب فعال کننده و مهار کننده KIR-HLA در سقط دخیل هستند^[۲۵ و ۲۶].

هر بارداری شامل یک تعامل منحصر به فرد بین ژن های KIR به ارث رسیده مادری و گروه های HLA-C پدری بالقوه متغیر است. گروه های بالقوه متفاوت HLA-C حتی از یک پدر نشأت گرفته باشند، تعادلی پویا بین سلول های تروفوبلاست و uNK ایجاد می کنند. تجزیه و تحلیل آماری داده ها و اطلاعات قبلی مربوط به ۲۹۱ زن که تحت ۱۳۰۴ چرخه لقاح آزمایشگاهی (IVF) قرار گرفتند، ارتباط بین هاپلوتایپ KIR AA مهاری، سقط جنین و شکست لانه گزینی پس از انتقال جنین مضاعف را اثبات نمود^[۲۷].

علاوه بر این، افزایش تراکم سلولی uNK در بیوپسی آندومتر بیماران مبتلا به سقط مکرر (RM) در مقایسه با گروه شاهد در چندین مطالعه گزارش شده است^[۲۸-۳۰]. از این رو، ژنوتیپ HLA-C و KIR می تواند برای انتخاب گامت های شخص ثالث یا خانم های باردار برای کاهش عوارض بارداری، از جمله پره اکلامپسی (PE) مفید باشد. از نظر بالینی، پیامدهای پویایی سلول uNK در فرآیند تولید مثل باید برای بیماران در معرض خطر PE در نظر گرفته شود و ممکن است نیاز باشد تعداد معاینات قبل از تولد برای این افراد بیشتر از حد متداول باشد^[۳۱].

۲-۲ تعادل TH1/TH2

سلول های T-helper (Th) که جزء سیستم ایمنی اکتسابی هستند، بر اساس پروفایل های تولید سیتوکین در خون محیطی طبقه بندی می شوند. سلول های Th1 که از نوع پیش التهابی هستند، سیتوکین هایی مانند اینترفرون گاما (IFN- γ)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین-۲ (IL-2) را سنتز می کنند. برعکس، سلول های Th2 که ضد التهابی هستند، اینترلوکین هایی مانند IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 و

آندومتر در آندومتر حلقوی طبیعی است. این سلول‌ها همچنین در بافت آندومتر زنان مبتلا به آندومتریوز، ناباروری، شکست مکرر لانه‌گزینی (RIF)، سقط مکرر بارداری (RPL)، اندومتریوت و سایر شرایط مانند خونریزی غیرطبیعی رحم، پولیپ‌های آندومتر و فیبروم‌های رحمی یافت می‌شوند^[۶۳ و ۶۴].

جدول ۱: نوع نشانگرهای ایمنی سلولی در ناباروری

نشانگرهای ایمنی سلولی	تعریف	مکانیسم عملکرد
سلول کشنده طبیعی (NK)	یکی از سلول‌های ایمنی ذاتی است که در تحمل مادر و جنین شرکت می‌کند و از بارداری در برابر عفونت محافظت می‌کند	- تهاجم جفت و رشد عروقی مادر را تنظیم می‌کند. - بخش اعظم لکوسیت‌هایی را تشکیل می‌دهد که در فرآیند لانه‌گزینی و جفت شدن مشارکت دارند. - ایجاد جفت طبیعی اولیه از طریق بازسازی عروقی. - تهاجم تروفوبلاست را تنظیم می‌کند و بازسازی عروقی ناشی از سلول‌های EVT و Tregs را افزایش می‌دهد. - تنظیم تشکیل جفت را با برهمکنش‌های بین KIR های مادر بیان شده توسط سلول‌های uNK و مولکول‌های HLA-C جنینی بیان شده توسط سلول‌های EVT بر عهده دارد.
TH1/TH2	یک جزء اساسی از سیستم ایمنی اکتسابی در خون محیطی را می‌توان با مشخصات تولید سایتوکین آنها تعریف کرد. سلول‌های Th1 وظیفه تولید $IFN-\gamma$ ، $TNF-\alpha$ و IL-2 را بر عهده دارند و سلول‌های Th2 نیز وظیفه تولید IL-4، IL-5، IL-6، IL-10 و IL-13 را بر عهده دارند.	- بارداری با واکنش Th2 همراه است، در حالی که واکنش Th1 منجر به رد جنین می‌شود. - تولید $IFN-\gamma$ منجر به فعال شدن ماکروفاژها و تولید واسطه‌های سیگنالینگ می‌شود که باعث القای آپوپتوز، سرکوب سرعت رشد تروفوبلاست و مهار ترشح GM-CSF می‌شود و در نتیجه منجر به ختم حاملگی و مسمومیت می‌گردد.
Treg/TH17	سلول‌های Tregs و Th17 دو زیرمجموعه سلول‌های CD4+ T با اثرات آنتاگونیست هستند. سلول‌های Th17 باعث التهاب می‌شوند، در حالی که سلول‌های Tregs در حفظ هموستاز ایمنی حیاتی هستند.	- محصولات سایتوکین آنها در کاشت موفقیت آمیز نقش دارد. - IL-17 تولید شده توسط TH17 ظرفیت ترشح پروژسترون و تهاجم بافتی را افزایش می‌دهد و با تحریک سلول‌های dNK منجر به جذب جنین می‌شود و واکنش عروقی شریان‌های رحمی را مختل می‌کند. - سلول‌های Treg ایمنی ناشی از Th1 و Th17 را سرکوب می‌کنند و منجر به تحمل ایمنی مادر برای جنین می‌گردند.
سلول‌های B	سلول‌های B در پاسخ به آنتی ژن‌ها، آنتی بادی می‌سازند.	شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های B در آندومتر طبیعی و آندومتر به‌دست‌آمده از زنان مبتلا به آسیب تولید مثلی مهم هستند.

سلول‌های Th17 تولید می‌شوند، کمتر اندازه‌گیری می‌شوند. سلول‌های Th17 در برابر پاتوژن‌ها دفاع می‌کنند و در دوران بارداری بسیار مهم هستند. تحریک تولید IL-17 توسط سلول‌های Th17 باعث افزایش ترشح پروژسترون و قدرت تهاجم بافت می‌شود^[۴۳]. سلول‌های Th17 همچنین سلول‌های کشنده طبیعی دسیدوا (dNK) را فعال می‌کنند و واکنش‌پذیری عروقی شریان‌های رحمی را مختل می‌نمایند و به طور بالقوه منجر به جذب جنین می‌شوند^[۴۴]. در زنان مبتلا به RPL، افزایش سطح سلول‌های T⁺ IL-17 مشاهده شده است^[۴۵] و سلول‌های Th17 افزایش بیان IL-6، IL-17 و IL-23 را در آن موارد ناباروری نشان می‌دهند که توضیحی برای آنها ارائه نشده است - موضوعی که ارتباط منفی با پیامدهای باروری دارد^[۴۶].

از سوی دیگر، سلول‌های T تنظیمی یا سلول‌های Treg (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) واسطه سرکوب سیستم ایمنی تحت تأثیر سلول‌های Th1 و Th17 هستند و بالطبع تحمل ایمنی مادر و جنین را تنظیم می‌کنند. این سلول‌ها اغلب در بیماران RPL کاهش می‌یابند^[۴۷]. تفاوت‌هایی در پروفایل‌های ایمنی Treg/Th17 بین زنان مبتلا به شکست مکرر در لانه‌گزینی (RIF) و زنانی مشاهده شده است که به طور معمول باردار می‌شوند. همچنین مشاهده شده است که درمان با پردنیزون (Prednisone) تعادل Treg/Th17 را به سمت تسلط Treg تغییر می‌دهد و نتایج مطلوب بارداری را ارتقا می‌دهد^[۴۸]. اگرچه داده‌های بالینی در مورد نقش Treg و Th17 در باروری محدود است و به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است، ولی امیدها در مورد نقش این دو سلول در باروری بسیار بالاست.

سلول‌های B در بارداری سلول‌هایی بسیار حیاتی هستند و نقش بسیار برجسته‌ای در ایمنی هومورال و تولید آنتی بادی ایفا می‌کنند که توسعه طبیعی بارداری را به دنبال دارند. با این حال، سلول‌های B همچنین می‌توانند به پیامدهای نامطلوب بارداری مانند سقط بارداری، پره اکلامپسی، محدودیت رشد داخل رحمی، مرده‌زایی، و زایمان زودرس منجر شوند که عمدتاً از طریق تولید آنتی‌بادی این عوامل را موجب می‌شوند^[۴۹-۵۱]. علیرغم دخالت شناخته شده اختلال عملکرد سلول B در پاتولوژی‌های خوش خیم تولید مثل زنان مانند آندومتریوز، تحقیقات در درجه اول سلول‌های B محیطی را به جای سلول‌های آندومتر یا بافت‌های خاص مورد بررسی قرار داده است^[۵۲-۵۴].

شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های B آندومتر (آستر رحم) در رشد طبیعی آندومتر یا آستر رحم نقش دارند. در نمونه‌های آندومتر زنان مبتلا به اختلالات تولید مثل نیز سلول‌های B مشاهده شده است. شرایطی مانند ناباروری و آندومتریوز با طیف وسیعی از بیماری‌های خودایمنی مرتبط هستند که عموماً از جمعیت گسترده سلول‌های B خود واکنش‌پذیر ناشی می‌شوند^[۵۵-۵۸]. وجود سلول‌های پلاسمای آندومتر اغلب به عنوان یک نشانگر تشخیصی برای آندومتریوت مزمن (CE) استفاده می‌شود که یک اختلال التهابی آندومتر^[۵۹-۶۲] محسوب می‌شود.

برخلاف تصور رایج که سلول‌های B در آندومتر یا آستر رحم کمیاب هستند یا اصلاً وجود ندارند، مطالعات بیانگر بیان ثابت سلول‌های B

۲- اتوانتی بادی ها

۳-۱ آنتی بادی ضد فسفولیپید (APA)

سندرم آنتی فسفولیپید (APS) یک اختلال خود ایمنی است که مشخصه آن تولید آنتی بادی های آنتی فسفولیپید (aPLs) است و با ترومبوز و پیامدهای نامطلوب بارداری همراه است (۶۵). آنتی بادی های aPL اولیه که در APS شناسایی شده اند عبارتند از آنتی بادی های ضد کاردیولیپین (aCLs)، آنتی بادی های ضد انعقاد لوپوس (LA) و آنتی بادی های ضد β_2 -گلیکوپروتئین I (β_2 GPI). این آنتی بادی ها می توانند فرآیندهای تولیدمثل را با تأثیر بر رشد تخمک، مورفولوژی جنین، پذیرش رحم، و دسیدوالیزه شدن مختل کنند و در نتیجه به ناباروری منجر شوند [۶۶-۶۸]. معیارهای تشخیص سندرم آنتی فسفولیپید (APS) به دو دسته بالینی و آزمایشگاهی تقسیم می شوند. از نظر بالینی، سندرم APS با ترومبوز عروقی یا عوارض خاص حاملگی، مانند مرگ جنین پس از ۱۰ هفته، زایمان زودرس قبل از هفته ۳۴ بارداری، یا سه یا چند سقط متوالی قبل از هفته ۱۰ بارداری نشان داده می شود. معیارهای آزمایشگاهی برای سندرم APS شامل تشخیص ضد انعقاد لوپوس (LA) در پلاسما است که دو بار به فاصله ۱۲ هفته اندازه گیری می شود. سطح آنتی بادی ضد کاردیولیپین در پلاسما بیش از 40 GPL یا MPL، یا بالاتر از نود و نهمین صدک، دو بار با فاصله ۱۲ هفته اندازه گیری می شود. یا سطح آنتی بادی ضد β_2 گلیکوپروتئین I- در پلاسما بالای نود و نهمین صدک، نیز دو بار به فاصله ۱۲ هفته اندازه گیری می شود. تشخیص سندرم APS مستلزم رعایت حداقل یک معیار بالینی و یک معیار آزمایشگاهی است [۶۸].

جدول ۲: معیارهای بالینی آزمایشگاهی در سندرم APS

۱-	تشخیص ضد انعقاد لوپوس (LA) در پلاسما که دو بار به فاصله ۱۲ هفته اندازه گیری می شود
۲-	اندازه گیری سطح آنتی بادی ضد کاردیولیپین در پلاسما بیش از 40 GPL یا MPL، یا بالاتر از نود و نهمین صدک، دو بار با فاصله ۱۲ هفته
۳-	اندازه گیری سطح آنتی بادی ضد β_2 گلیکوپروتئین I- در پلاسما بالای نود و نهمین صدک، دو بار به فاصله ۱۲ هفته

کمپلمان از طریق مسیر کلاسیک توسط aPLها منجر به جذب نوتروفیل و متعاقب آن، آزادسازی سایتوکین های پیش التهابی می شود [۷۲]. سقط جنین یک پیامد رایج از وجود آنتی بادی aPL است [۷۳-۷۵]. در دوران بارداری، تحمل آلوانتی ژن های جنینی توسط سیستم ایمنی مادر، که توسط سلول های Treg تسهیل می شود، برای بقای جنین ضروری است. کاهش سلول های Treg ممکن است منجر به لانه گزینی ناموفق جنین و افزایش تولید سایتوکین های پیش التهابی شود [۷۶]. در مقایسه با زنان سالم، خانم هایی که دارای آنتی بادی aPL هستند سلول های Treg کمتر و سلول های T و بیماری زای B فعال تری را از خود نشان می دهند [۷۸ و ۷۹]. به علاوه، سطوح پایین تر سلول های NK و T NK در زنان دارای آنتی بادی aPL مثبت به تهاجم ناکافی تروفوبلاست و بازسازی شریان ماریچی کمک می کند و وضعیت ایمنی تغییر یافته در این بیماران را تشدید می کند [۷۹].

شیوع به مراتب بالاتری از اتوانتی بادی ها علیه عضله صاف، فسفولیپیدها و آنتی ژن های هسته ای در زنان مبتلا به ناباروری در مقایسه با زنان دارای حاملگی طبیعی مشاهده شده است [۸۰]. افزایش قابل توجه در شیوع اتوانتی بادی های مختلف از جمله آنتی بادی های ضد هسته ای، ضد انعقاد لوپوس، آنتی کاردیولیپین و آنتی بادی های ضد DNA دو رشته ای نیز در بیماران با ناباروری غیرقابل توضیح در مقایسه با بیماران با اختلال تخمک گذاری مشهود است (۵، ۲۰٪ در مقابل ۳، ۳٪) [۸۱]. علاوه بر این، تمام آنتی بادی های aPL آزمایش شده (اعم از آنتی بادی های آنتی کاردیولیپین IgG، IgM و IgA، آنتی فسفاتیدیل اتانول آمین، آنتی فسفاتیدیل اینوزیتول، آنتی فسفاتیدیک اسید، آنتی فسفاتیدیل گلیسرول، آنتی فسفاتیدیل کولین، و آنتی فسفاتیدیل سرین) در زنان با نارسایی بیشتر مشاهده می شود [۸۲]. با وجود این، آزمایش معمول آنتی بادی aPL در بیماران نابارور فاقد داده های حمایتی کافی است. تحقیقات بیشتر در مورد پاتوفیزیولوژی APS برای توسعه راهبردهای درمانی جدید با هدف قرار دادن مسیرهای سیگنالینگ التهابی سیستم ایمنی ضروری است.

۳-۲ آنتی بادی ضد تیروئید (ATA)

اختلال خودایمنی تیروئید (TAI) شایع ترین اختلال خود ایمنی در بین زنان باردار است که بین ۵ تا ۲۰ درصد از این جمعیت را تحت تأثیر قرار می دهد [۸۳ و ۸۴]. مشخصه اختلال TAI وجود اتوانتی بادی های ضد تیروئید در گردش نظیر آنتی بادی های تیروئید پراکسیداز (TPOAb)، آنتی بادی های تیروگلوبولین (TGAb) و آنتی بادی های گیرنده تیروتروپین (TRAb) است که ممکن است عملکرد تیروئید را مختل کند یا نکند [۸۳ و ۸۴].

مطالعات قبلی نشان داده اند که اتوانتی بادی های تیروئیدی در بین زنان در سنین باروری شایع است، و میزان بالایی را در زنان با سابقه ناباروری (با تخمین شیوع بین ۱۰ تا ۳۱٪) [۸۵-۸۷] و سقط مکرر (با برآورد شیوع بین ۱۷ تا ۳۳٪) نشان می دهد [۸۸ و ۸۹].

سنتر هورمون تیروئید برای پیشرفت و حفظ بارداری حیاتی است، که با ناقلین و گیرنده های هورمون تیروئید در بافت های مختلف تولید مثلی از

آنتی بادی های آنتی فسفولیپید (aPL) با فسفولیپیدها و پروتئین های متصل شونده به فسفولیپید، مانند بتا-۲ گلیکوپروتئین ۱، پروتئین C و پروتئین S تداخل کرده و عملکرد این تنظیم کننده های هموستاز را مختل می کنند و مشکلات عروقی و عوارض بارداری را تسریع می بخشند [۶۹]. علاوه بر این، آنتی بادی های aPL سلول های اندوتلیال را فعال می کنند و تولید متابولیت های آراشیدونیک اسید، مولکول های چسبنده و سایتوکین ها را تشدید می کنند و در نتیجه خطر ترومبوازمبولی را افزایش می دهند [۷۰]. آنتی بادی های aPL همچنین مانع تولید هورمون توسط تروفوبلاست ها از جمله هورمون hCG (گنادوتروپین جفتی انسان) می شوند و توانایی تهاجمی تروفوبلاست های موجود در پرزهای خارج سلولی را به دسیدوای مادر محدود می کنند [۷۱]. فعال شدن آبشار

- ارتباط بین آنتی بادی TPOAb و زایمان زودرس یافته های منسجم تری را نشان داده است [۱۰۶].
- وجود اتوآنتی بادی های تیروئید به طور قابل توجهی خطر سقط جنین را در جمعیت های مختلف در مقایسه با زنان فاقد این اتوآنتی بادی ها افزایش می دهد [۱۰۷].

در نتیجه، غربالگری خودایمنی تیروئید به عنوان بخشی از اقدامات تشخیصی برای زنانی که ناباروری یا سقط جنین زودرس را تجربه می کنند، توصیه می شود تا ارزیابی به موقع، تشخیص و به طور بالقوه درمان اولیه برای افزایش نتایج بارداری را تسهیل کند.

۳-۳ آنتی بادی ضد هسته (ANA)

آنتی بادی های ضد هسته (ANA) آنتی ژن های سیتوپلاسمی و هسته ای موجود در تمام سلول های هسته دار را هدف قرار می دهند و شامل گروه گسترده ای می شوند که اجزای سلولی مختلف مانند DNA دو رشته ای (ds-DNA)، مولکول های RNA، آنتی ژن های میتوکندری و پروتئین های مختلف را در سیتوپلاسم، هسته و همچنین کمپلکس های آنها [۱۰۸-۱۱۰] شناسایی می کنند. افزایش تیترا ANA به عنوان نشانگرهای زیستی برای چندین بیماری خودایمنی از جمله لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) و آرتریت روماتوئید عمل می کند. همچنین شواهدی وجود دارد که سطوح بالای ANA را با ناباروری ناشی از ایمونولوژی مرتبط می کند [۱۱۱]. تفاوت های قابل توجهی در مثبت بودن، تیترا و الگوی سرم ANA بین زنان با سقط مکرر بارداری و زنان بدون سقط مکرر بارداری (RPL) مشاهده شده است، به طوری که سطوح ANA در گروه RPL سه برابر بیشتر از گروه کنترل گزارش شده است [۱۱۲].

"درگیر شدن آنتی بادی های ضد هسته ای (ANA) در سقط مکرر بارداری (RPL) موضوع بحث مداوم محافل آکادمیک است و محققان با مطالعات متعدد در تلاش هستند تا تأثیر آنها بر این مسئله تولید مثل معین کنند. تحقیقات نشان می دهد که ANA ها بر نرخ بارداری و لانه گزینی تأثیر منفی می گذارند و در عین حال به طور بالقوه کیفیت تخمک و رشد جنین را تخریب می کنند [۱۱۳]. علاوه بر این، ANA ها می توانند فعال شدن سلول های دندریتیک پلاسما سیتوئید را از طریق گیرنده های شبه Toll-9 آغاز کنند، که تولید سایتوکین های التهابی مانند اینترفرون α را افزایش می دهد، پاسخ ایمنی هومورال را تحریک می کند و منجر به تولید بیشتر ANA می شود [۱۱۴ و ۱۱۵]. علاوه بر این، شواهد نشان می دهد که گروه های ANA مثبت، به میزان قابل توجهی، تخمک های Miosis II، لقاح طبیعی، و نرخ حاملگی و لانه گزینی کمتری را همراه با افزایش نرخ لقاح غیرطبیعی و سقط زودرس نشان می دهند [۱۱۶]. وجود آنتی بادی های ضد dsDNA با التهاب ایمونولوژیک در جفت مرتبط است و بر نتایج بارداری تأثیر منفی می گذارد [۱۱۷]. سطوح بالای ANA با اثرات مضر بر رشد تخمک و جنین همراه است، که با شکست مکرر لانه گزینی (RIF) و سقط مکرر مرتبط است [۱۱۸]. با توجه به نقش ثابت ANA ها در اختلالات مختلف مرتبط با ناباروری، اندازه گیری تیترا

جمله تخمدان، جنین اولیه، آندومتر، رحم و جفت بوجود می آید [۹۰]. اختلال در تنظیم هورمون های تیروئید، اثرات تحریکی گنادوتروپین ها بر روی سلول های گرانولوزا را مختل می کند، تولید هورمون استروئیدی را کاهش می دهد و منجر به بی نظمی های قاعدگی و اختلالات تخمک گذاری می شود [۹۰ و ۹۱]. علاوه بر این، اختلالات تیروئید اثرات مخربی بر فولیکولوژنز، نرخ لقاح، کیفیت جنین و تهاجم تروفوبلاست بر جای می گذارد و در نتیجه احتمال بارداری موفق را کاهش می دهد. لذا حفظ عملکرد صحیح غده تیروئید در دوران بارداری ضروری است [۹۰].

زنان مبتلا به خودایمنی تیروئید (TAI) اغلب به دلیل تداخل آنتی بادی، تولید ناکافی هورمون های تیروئیدی را نشان می دهند که در صورت عدم مدیریت، به طور بالقوه منجر به سقط می شود [۹۲ و ۹۳]. آنتی بادی های تیروئید پراکسیداز (TPO-Ab) با افزایش خطر سقط جنین، جدا شدن جفت و فشار خون بالا ناشی از بارداری همراه هستند [۹۴]. علاوه بر این، آنتی بادی های گیرنده تیروئید (TRAbs) می توانند از سد جفت عبور کرده و بر عملکرد تیروئید مادر و جنین تأثیر منفی بگذارند [۹۴].

علاوه بر این، هورمون محرک تیروئید (TSH) فعال شدن سلول های کشنده طبیعی (NK) را افزایش می دهد و تکثیر و فعالیت سیتوتوکسیک آنها را تقویت می کند [۹۵ و ۹۶]. اتوآنتی بادی های تیروئید همچنین عملکرد سلول های T آندومتر را مختل می کنند و بر سطوح سایتوکین تأثیر می گذارند و بر نتایج بارداری تأثیر منفی بر جای می گذارند [۹۷]. فعالیت سلول های B پلی کلونال در زنان مبتلا به خودایمنی تیروئید مشاهده شده است [۹۸].

تحقیقات نشان می دهد که نسبت سلول های شبه NKT محیطی در زنان مبتلا به تیروئیدیت خودایمن (AIT) افزایش می یابد و به سقط جنین و شکست لانه گزینی کمک می کند [۹۹ و ۱۰۰]. همچنین این نکته نیز گفتنی است که سطوح سرمی اینترلوکین-۲ (IL-2) و اینترلوکین-۱۷ (IL-17) در اوایل بارداری در میان بیماران مبتلا به AIT در مقایسه با گروه شاهد افزایش می یابد [۱۰۱]. سلول های Th1 از طریق تولید IL-2 و اینترفرون گاما (γ -INF)، در میانجی گری شکست لانه گزینی و سقط جنین بسیار مهم هستند. سایتوکاین IL-17، یک سایتوکاین پیش التهابی است که توسط سلول های Th17 تولید می شود و نقش مهمی در پاتوژنز سقط جنین ایفا می کند [۱۰۲].

یافته های جمعی از مطالعات مختلف نشان می دهد که:

- افزایش نرخ سقط جنین و نتایج ضعیف تر زایمان در گروه TPOAb مثبت در قیاس با گروه TPOAb منفی مشاهده گردید [۱۰۳].
- وجود همزمان آنتی بادی های TPOAb و سطوح TSH بالا در اوایل بارداری با افزایش خطر ابتلا به دیابت بارداری مرتبط است [۱۰۳].
- مثبت بودن آنتی بادی های TPOAb با جداشدگی جفت همراه است [۱۰۴].
- بین مثبت بودن آنتی بادی های TPOAb و کم خونی مادر همبستگی وجود دارد [۱۰۵].

ASA طبقه بندی می‌کند^[۱۳۹]. علاوه بر این، وجود ASA به طور قابل توجهی با کاهش تعداد، حیات و تحرک اسپرم ارتباط دارد^[۱۴۱ و ۱۴۲]. همچنین مطالعات و تحقیقات نشان می‌دهد که آستنوزواسپرمی می‌تواند آزمایش ASA را تضمین کند^[۱۴۳].

آنتی بادی‌های ASA در مایع منی عمدتاً شامل دو دسته ایمونوگلوبولین است: IgA و IgG^[۱۳۹]. از نظر بالینی، مقدار IgA قابل توجه تر است، اگرچه بیش از ۹۵٪ از افراد مبتلا به IgA دارای IgG نیز هستند^[۱۳۹]. تشخیص آنتی‌بادی ASA روی اسپرم می‌تواند از طریق دو سنجش مستقیم انجام شود: (۱) آزمایش واکنش آنتی‌گلوبولین مخلوط (MAR) با استفاده از مایع منی تازه، و (۲) آزمایش Immunobead (IB) با استفاده از اسپرم‌های شسته شده^[۱۳۹]. این آزمایش‌ها شامل انکوباسیون نمونه با دانه‌های لاتکس پوشیده شده با آنتی بادی‌های ضد انسانی است^[۱۳۹]. اگر آنتی بادی ASA وجود داشته باشد، این آنتی بادی‌ها به آنتی بادی‌های سطح اسپرم متصل می‌شوند و تحت مشاهده میکروسکوپی، اسپرم‌های متحرک پوشیده شده با مهره‌ها، با شمارش درصد اسپرم‌های متحرک پوشش داده شده شناسایی می‌شوند^[۱۳۹]. تعداد ناکافی اسپرم متحرک (کمتر از ۱۰۰) استفاده از سنجش غیرمستقیم را ضروری می‌نماید^[۱۳۹].

آزمایش‌های مستقیم اطلاعاتی را ارائه می‌دهند که حضور و نوع ایمونوگلوبولین‌ها (IgA یا IgG) و محل خاص آن‌ها را روی سر، قسمت میانی، دم یا کل طول اسپرم تأیید می‌کند^[۱۳۹]. برعکس، سنجش‌های غیرمستقیم ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی اسپرم را در مایعات بدون اسپرم مانند سرم غیرفعال شده با حرارت، پلاسما منی و مخاط دهانه رحم ثابت می‌کنند که با اسپرم اهداکننده فاقد آنتی بادی ASA انکوبه شده‌اند، اسپرمی که قبلاً از مایع منی اصلی شسته شده است، و در این بین لازم است تعامل و برهم کنش بین اسپرم و آنتی‌بادی‌های بالقوه مد نظر قرار گیرد^[۱۳۹].

آزمایش غیرمستقیم در موارد الیگوزواسپرمی یا استنواسپرمی، به تنهایی یا به صورت ترکیبی انجام می‌شوند و گاهی نیز تحت سناریوهای آرواسپرمی اسدادی صورت می‌گیرند یا زمانی انجام می‌شوند که نمونه برای آزمایش در دسترس نباشد. در هر حال توصیه می‌شود که منی را قبل از فرآیند آزمایش منجمد کنید و اجازه ندهید تا زمان تجزیه و تحلیل انجماد آن ذوب شود^[۱۳۹]. علیرغم تحقیقات کامل در مورد ناباروری ایمونولوژیک، ابهام قابل توجهی در مورد استفاده از تست ASA و استراتژی‌های درمانی برای مردان مبتلا به ASA وجود دارد که بر نیاز به تحقیقات بیشتر تأکید می‌کند.

۳- نشانگرهای مولکولی و ژنتیکی برای آنالیز آندومتر

۴-۱ تست پروفایل ایمنی آندومتر (EIP):

تست نمایه یا پروفایل ایمنی آندومتر (EIP) که از واکنش زنجیره ای پلیمرز کمی- تکثیر معکوس (RT-qPCR) استفاده می‌کند، بیان ژن مربوط به مدولاسیون ایمنی در آندومتر را به صورت کمی ارزیابی می‌کند. این ارزیابی شامل ارزیابی اینترلوکین-۱۵ (IL-15)، اینترلوکین-۱۸

ANA توصیه می‌شود. ادامه تحقیقات و کارآزمایی‌ها برای کشف نقش‌های بالقوه و استراتژی‌های درمانی مربوط به ایمنی در افراد مبتلا ضروری است.

۴-۳ آنتی بادی ضد اسپرم (ASA)

در اوایل سال ۱۹۵۴ آنتی‌بادی‌های ضد اسپرم (ASA) در مردان نابارور توسط آقایان Rumke و Wilson شناسایی شدند^[۱۱۹]. آنتی‌بادی‌های ASA ایمونوگلوبولین‌هایی هستند که آنتی ژن‌های اسپرم را هدف قرار می‌دهند و در ترشحات دستگاه تناسلی و خون در هر دو جنس (مرد و زن) وجود دارند. به طور معمول، اسپرم بالغ توسط سد خونی بیضه که اتصالات بین سلولی را محکم نگه می‌دارد، از شناسایی توسط سیستم ایمنی محافظت می‌شود. با این حال، آسیب به بیضه، اپیدیدیم یا مجرای دفران، که اسپرم را در معرض سیستم ایمنی قرار می‌دهد، می‌تواند پاسخ خود ایمنی علیه اسپرم را تحریک کند. شرایطی مانند کارسینوم بیضه^[۱۲۰]، پیچ خوردگی بیضه^[۱۲۱]، اورکیت اپیدیدیم و دو طرفه^[۱۲۲]، واریکوسل^[۱۲۳]، عفونت‌های منی^[۱۲۴]، بیماری‌های مقاربتی^[۱۲۵]، التهاب پروستات^[۱۲۶] و التهاب وزیکول منی می‌توانند باعث افزایش سطوح آنتی‌بادی‌های ASA شوند. به طور مشابه، اختلالات ساختاری در دستگاه تناسلی مردان، وازکتومی، یا اختلال نعوظ^[۱۲۸] با سطوح بالاتر آنتی‌بادی‌های ASA مرتبط است. عفونت‌های باکتریایی مزمن، مانند پروستاتیت مزمن، احتمال ایجاد آنتی‌بادی‌های ASA را در مقایسه با گروه شاهد سه برابر افزایش می‌دهد^[۱۲۹ و ۱۳۰]. یک مطالعه که اخیراً در این زمینه انجام شده است، همچنین عفونت ویروس پاپیلوما انسانی (HPV) در مردان را با افزایش خطر ابتلا به ASA مرتبط دانست^[۱۳۱]. دلیل تنوع در تولید آنتی‌بادی‌های ASA در بین زنان، با برخی از آنتی‌بادی‌های ASA مرتبط است که در حال توسعه هستند در حالی که برخی دیگر اینگونه نیستند. دلیل این امر تا کنون ناشناخته باقی مانده است. سلول‌های اسپرم وارد شده به دستگاه تناسلی تحتانی زن به عنوان آنتی ژن‌های آلونژیک شناخته می‌شوند و باعث ایجاد یک پاسخ التهابی یا آلرژیک می‌شوند که منجر به تولید آنتی‌بادی‌های ASA می‌شود^[۱۳۲ و ۱۳۴]. علیرغم برخی موارد پیرامون وجود آنتی‌بادی‌های ASA ایدیوپاتیک^[۱۳۵]، ASA‌ها باعث اختلال در ظرفیت اسپرم، واکنش آکروزوم، عبور اسپرم از طریق ترشحات دستگاه تناسلی زنان، همجوشی گامت و رشد اولیه جنین می‌شوند^[۱۳۶ و ۱۳۷]. در حالی که آنتی‌بادی‌های ASA بر حجم، زنده ماندن، تحرک پیشرونده یا مورفولوژی اسپرم تأثیر نمی‌گذارند، لیکن به طور قابل توجهی قوام ژل مانند و تحرک اسپرم را کاهش می‌دهند^[۱۲۰].

همانگونه که در مرجع شماره ۱۳۸ نشان داده شده است، آگلوتیناسیون اسپرم به عنوان یک پارامتر مهم در سنجش آنتی‌بادی ضد اسپرم (ASA) عمل می‌کند. اگرچه همبستگی ضعیفی بین آگلوتیناسیون اسپرم و حضور آنتی بادی ASA وجود دارد، عواملی غیر از آنتی‌بادی‌های اسپرم نیز می‌توانند آگلوتیناسیون را القا کنند^[۱۳۹-۱۴۱]. کتابچه راهنمای آزمایشگاهی سازمان بهداشت در سال ۲۰۱۰ برای تجزیه و تحلیل مایع منی انسان، آگلوتینین‌های اسپرم را به عنوان نشانه‌ای از حضور

مضر شود [۱۴۶]. سطوح بالای TWEAK می‌تواند با بیان بیش از حد IL-18 مقابله کند و از تبدیل سلول های uNK به موجودیت های سایتوتوکسیک جلوگیری کند [۱۴۶].

RNA پیام رسان (IL-15/Fn-14 (mRNA به عنوان یک نشانگر زیستی برای ارزیابی فعال شدن و بلوغ سلول های کشنده طبیعی رحم (uNK) عمل می‌کند و حضور سلول های uNK-CD56+ را ارزیابی می‌کند. وضعیت فعال شدن و بلوغ سلول های NK در دوران بارداری بسیار مهم است. از آنجایی که سلول های NK رحم معمولاً نابالغ هستند، این سلول ها در زمانی تحت یک فرآیند بلوغ قرار می‌گیرند که IL-15 نقشی محوری در جذب و توسعه آنها در این فرآیند ایفا می‌کند.

در مطالعه‌ای که به ایمنی آندومتر ۱۰۴ بیمار مبتلا به سقط مکرر حاملگی (RPL) پرداخت، ۷۵ درصد از این بیماران علائم اختلالات ایمنی آندومتر را از خود بروز دادند. در این میان، ۳۱٪ مشخصات ایمنی رحمی ضعیف، ۵۰٪ پروفایل بیش فعال و ۱۹٪ الگوی مختلط را نشان دادند. به طور قابل توجهی، پروفایل ایمنی رحم با نرخ بالاتر تولد زنده (LBR) در هنگام شناسایی اختلال در ارتباط بود [۱۵۴].

بررسی دیگری که بر روی ایمنی آندومتر ۳۹۴ بیمار با نارسایی لانه گزینی مکرر (RIF) انجام شد، فعال شدن بیش از حد را در ۵۶٫۶٪ آنها نشان داد و در ۲۵٪ بقیه فعال سازی کم را شناسایی کرد. نرخ تولد نوزاد زنده (LBR) در میان این بیماران مبتلا به زایمان بی نظم یا بیماران درمان شده در انتقال جنین بعدی آنها ۳۹٫۸٪ بود [۱۵۵]. این یافته ها بر نیاز به تحقیقات بیشتر برای تأیید اثربخشی این ارزیابی ها تأکید می‌کند.

۲-۴ امتیاز دسیدوایی شدن آندومتر (EDS):

دسیدوالیزه شدن شامل تکثیر گسترده، ترشح و پسرقت پوشش داخلی آندومتر در آمادگی برای بارداری است. این فرآیند سلول های استرومایی آندومتر انسان را به سلول های دسیدوا تبدیل می‌کند و بافتی را برای لانه گزینی جنین ایجاد می‌کند [۱۵۶]. دسیدوالیزیشن اصولاً به عمل پروژسترون بر روی گیرنده های پروژسترون اولیه استرادیول در سلول های استرومایی آندومتر متکی است [۱۵۷].

یک واسطه کلیدی سیگنال دهی پروژسترون، پروتئین جعبه سرچنگالی O1 (FOXO1) است که پیری را در زیرمجموعه ای از سلول های استرومایی دسیدوالیزه شده القا می‌کند که برای بازسازی بافت ضروری برای لانه گزینی جنین حیاتی است [۱۵۸]. علاوه بر این، دسیدوایی شدن (decidualization) شامل افزایش بیان بافت هموستاتیک و عوامل سلولی [۱۵۹] و همچنین مولکول های انتقال گلوکز مانند Glut1 و Glut3 در آندومتر انسان است که در طول فاز لوتئال میانی برای حمایت از لانه گزینی و رشد جنین به اوج خود می‌رسند [۱۶۰].

همزمان با این پیشرفت های متابولیک در طول این مرحله، افزایش قابل توجهی در سلول های کشنده طبیعی رحم (NK) در آندومتر وجود دارد [۱۶۱]. این سلول های uNK که عوامل محرک رشد، رگ‌زایی، کموتاکتیک و تنظیم‌کننده ایمنی ترشح می‌کنند، نقش مهمی در رگ‌زایی، رشد جفت و تنظیم تهاجم تروفوبلاست ایفا می‌کنند [۱۶۲ و ۱۶۳]. علاوه بر این، سطح

(IL-18)، القاکننده ضعیف آپوپتوز شبه فاکتور نکروز تومور (TWEAK)، مولکول القایی فاکتور رشد فیبروبلاست ۱۴ (Fn14) و CD56 می‌باشد [۱۶۴].

هدف اصلی از انجام تست EIP، تجزیه و تحلیل آمادگی آندومتر برای لانه گزینی موثر و شناسایی اختلالات بالقوه در این فرآیند است. تحقیقات بر بیان بیومارکرها خاص متمرکز است که بر تعادل TH-2/TH-1، ثبات شریان های ماریچی، و تحرک و بلوغ سلول های کشنده طبیعی رحم (uNK) تأثیر می‌گذارد.

در اسناد و مقالات منتشره به خوبی توضیح داده شده است که پروفایل سلول ایمنی متعادل، به ویژه تعادل بین سلول های TH1 و TH2، همراه با فعالیت و سطوح سمیت سلولی سلول های uNK، برای تقویت تحمل جنین-مادر حیاتی است و هر گونه عدم تعادل می‌تواند به مشکلات تولید مثلی مانند اختلال در فرآیندهای لانه گزینی شود.

تعامل بین القاکننده ضعیف آپوپتوز شبه فاکتور نکروز تومور (TWEAK) و گیرنده آن، Fn14، سمیت سلولی موضعی را کاهش می‌دهد و عملکرد سلول های uNK را تنظیم می‌کند و بر نتایج مختلف فیزیولوژیکی و پاتولوژیک مانند رشد جنینی، رگ‌زایی، التهاب و آپوپتوز تأثیر می‌گذارد [۱۶۵-۱۶۸].

علاوه بر این، فاکتور القاکننده ضعیف آپوپتوز شبه فاکتور نکروز تومور (TWEAK) بیان سایر سایتوکین ها مانند IL-18 و IL-15 را تعدیل می‌کند و در نتیجه نقش مهمی در کنترل سمیت سلولی سلول uNK و ارتقای تحمل مادر نسبت به جنین ایفا می‌کند.

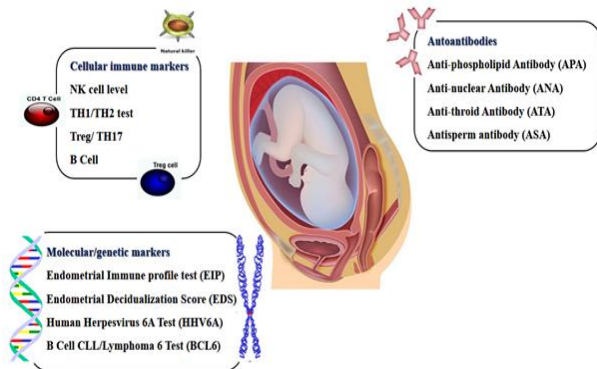
تحقیقات نشان می‌دهد که IL-18 به طور فعال در طول دوره لانه گزینی (WOI) در آندومتر بیان می‌شود و در مدیریت تهاجم تروفوبلاست، مهاجرت و فعالیت سلول های uNK و همچنین ترویج رگ‌زایی جفت که در تبادلات اکسیژن و مواد مغذی بین مادر و جنین ضروری است، نقش ایفا می‌کند [۱۴۹].

بیان بیش از حد یا نامتعادل IL-18 با اختلالات تولید مثل مانند زایمان زودرس، پره اکلامپسی و محدودیت رشد جنین مرتبط است [۱۵۰]. اینترلوکین IL-18 همچنین بر تعادل TH1/TH2 تأثیر می‌گذارد و می‌تواند پاسخ های ایمنی TH1 را تحریک نموده و فعال سازی سلول های T سایتوتوکسیک و تولید سایتوکین های پیش التهابی (مانند TNF و INF) را تحریک کند [۱۵۱]. برعکس، اینترلوکین-۱۸ (IL-18) می‌تواند فعالیت شبه - TH2 را بیان کند، واکنش های ائوزینوفیل و تولید اینترلوکین های IL-5 و IL-13 را افزایش دهد، و در عین حال از پاسخ های TH2 در همکاری با IL-4 پشتیبانی کند [۱۵۲].

اینترلوکین IL-15، یکی دیگر از سایتوکین های حیاتی سیستم ایمنی است که از بقا، تکثیر و بلوغ سلول های ایمنی، از جمله سلول های uNK پشتیبانی می‌کند [۱۵۳].

در تست EIP، نسبت RNA پیام رسان (IL-18/TWEAK (mRNA به عنوان نشانگر زیستی برای رگ زایی و تعادل بین TH1/TH2 عمل می‌کند. بیان بالای IL-18، که معمولاً برای پاسخ ایمنی مفید است، اگر با بیان TWEAK متعادل نشود، می‌تواند با ترویج سمیت سلولی موضعی

می‌کند [۱۸۸]. از نظر تئوری، عفونت با ویروس HHV-6A می‌تواند این تعامل محافظتی را مختل کند، پدیده‌ای که منجر به اختلال در لانه‌گزینی و کمک به ناباروری و پره اکلامپسی اولیه می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد که دئوکسی ریبونوکلیک اسید ویروس هرپس انسانی HHV-6A در ۴۳ درصد از نمونه‌های آندومتر زنان با ناباروری غیرقابل توضیح اولیه، در مقابل ۰ درصد در گروه شاهد بارور یافت می‌شود [۱۷۷]. علاوه بر این، موارد PE شیوع بالاتری از HHV-6A یکپارچه کروموزومی ارثی (HHV-6A) و احتمالاً عفونت‌های اکتسابی را نشان می‌دهند که نشان دهنده حساسیت به PE است [۱۸۹ و ۱۹۰]. شواهد تا کنون قانع‌کننده نبوده و مستلزم بررسی بیشتر است.



شکل ۲: روش‌های مختلف شناسایی اختلالات سیستم ایمنی در ناباروری

۴-۴ تست پروتئین لنفوم لنفوسیت بی (BCL6)

پروتئین ۶ لنفوم لنفوسیت بی (BCL6)، یک پروتئین‌کنون حیاتی است که نقش غالبی در تنظیم ایمنی هومورال و بقای لنفوم ایفا می‌کند [۱۹۱ و ۱۹۲] (شکل ۲). این فاکتور رونویسی سرکوب‌کننده در فرآیندهایی همچون تمایز سلولی، کنترل چرخه سلولی و مهار آپوپتوز نقش دارد [۱۹۳]. افزایش بیان پروتئین‌کنون BCL6 با ناباروری غیر قابل توضیح، ناباروری مرتبط با اندومتریوز و بیماری‌های شایع بارداری مانند پره اکلامپسی (PE) ارتباط دارد [۱۹۴-۱۹۸]. قابل توجه است که BCL6 اغلب در جفت‌های پره اکلامپسی تغییر می‌کند، موضوعی که از طریق متآنالیز سیستماتیک و تجزیه و تحلیل شبکه بیان نشان داده شده است [۱۹۹ و ۲۰۰]. بیان بیش از حد آن باعث تحریک تولید ARNT2 (انتقال دهنده هسته‌ای گیرنده هیدروکربن آریل ۲) می‌شود که با فاکتور 1a القایی هاپوکسی (HIF-1a) برای تأثیرگذاری بر تهاجم تروفوبلاست و کمک به پاتوژن PE مشارکت می‌کند [۲۰۱-۲۰۳]. یک مطالعه نشان داد که ۲۹۷۷ زن غنی شده با مسیرهای مرتبط با متابولیسم و عملکردهای انتقال دهنده، به طور متفاوتی در PE زودرس شدید (EO-PE) بیان می‌شوند، در حالی که ۳۷۵ زن مرتبط با مسیرهای ایمنی در PE دیررس شدید (LO-PE) شایع تر بودند، با این توضیح که BCL6 در هر دو وضعیت

اینترلوکین ۱۵ در آندومتر، که تکثیر و بقای سلول‌های NK را تقویت می‌کند، در طول فاز لوتئال نیز افزایش می‌یابد [۱۶۴ و ۱۶۵]. تشخیص مولکولی با استفاده از توالی یابی RNA هدفمند برای تشخیص بیان‌های ژن در آندومتر انجام می‌شود که برای سیگنال‌دهی پروژسترون و دسیدوالیزه شدن (FOXO1) [۱۶۶ و ۱۶۷]، هموستاز بافتی و سلولی (SLC2A1، SCNN1A، SGK1) [۱۶۸-۱۷۰] و تنظیم ایمنی و بازسازی فاکتورهای بافت (IL-15 و GZMB) حیاتی هستند. این ارزیابی نمایه بیان ژن به عنوان نمره یا امتیاز دسیدوایی شدن (decidualization) نامیده می‌شود.

تحقیقات نشان می‌دهد که در بین زنان مبتلا به نارسایی باروری، ۷۶ درصد دارای نمره EDS کمتر یا مساوی ۴ (≤) و ۱۹ درصد دارای امتیاز یا نمره ۰ بودند، در حالی که ۸۹ درصد و ۱۱ درصد از گروه کنترل بارور به ترتیب دارای نمره $EDS \geq 5$ و ۴ بودند [۱۷۱]. با این حال، مطالعات تکمیلی برای تأیید سودمندی و اثربخشی این امتیاز ضروری است.

۳-۴ تست ویروس هرپس 6A انسانی (HHV6A):

ویروس هرپس 6A انسانی (HHV-6A) در گروه بتا هرپس ویروس‌ها طبقه‌بندی می‌شود و به عنوان بخشی از خانواده ویروس روزوویا [۱۷۲-۱۷۵] شناخته می‌شود. این ویروس تروپیسیم سلولی گسترده‌ای را از خود بروز می‌دهد و انواع سلول‌های متعدد را در بافت‌های مختلف آلوده می‌کند که از جمله آنها می‌توان به این موارد اشاره نمود: (۱) سلول‌های ایمنی متنوع - مانند سلول‌های T نوع $CD4^+$ ، سلول‌های T نوع $CD8^+$ ، و سلول‌های NK، (۲) سلول‌های مختلف سیستم عصبی - مانند آستروسیت‌ها، سلول‌های میکروگلیال، الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های عصبی، (۳) سلول‌های سایر بافت‌ها از جمله سلول‌های کبد، فیبروبلاست‌های انسانی، سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های اندوتلیال [۱۷۴-۱۷۶]. علاوه بر این، ویروس HHV-6A قادر به آلوده کردن سلول‌های مختلف در دستگاه تناسلی زنانه است در کانال واژن، رحم و دهانه رحم از جمله آنهاست [۱۷۷، ۱۷۸ و ۱۷۹]. عفونت ویروسی سلول‌های ایمنی منجر به افزایش تولید سایتوکین‌های پیش‌تهایی از جمله $TNF\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IFN-\gamma$ و $IL-6$ می‌شود، در حالی که به طور همزمان سطح سایتوکین ضد التهابی IL-10 را کاهش می‌دهد. [۱۸۰-۱۸۶]. علاوه بر این، عفونت بوسیله ویروس HHV-6A سمیت سلول‌های NK را در زنان غیرباردار افزایش می‌دهد، به‌ویژه زمانی که سلول‌های اپیتلیال آندومتر درگیر هستند، که این امر منجر به افزایش سطح سایتوکین‌های پیش‌تهایی می‌شود؛ موضوعی که ممکن است لانه‌گزینی را مهار کند [۱۸۷ و ۱۸۸]. این موضوع نشان می‌دهد که آلودگی سلول‌های NK آندومتر در پاتوژن ناباروری اولیه نقش دارد. برعکس، در طول بارداری، سلول‌های NK حساسیت کمتری نسبت به آنتی‌ژن‌های خارجی از خود نشان می‌دهند که دلیل آن برهم‌کنش با HLA-G و HLA-E بر روی سیتوتروفوبلاست‌هاست که حملات علیه آنتی‌ژن‌های پدیری را مهار

۱ - توانایی ویروس در آلوده کردن سلول‌های خاص

3. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Reviews in obstetrics and gynecology*. 2009;2(2):76.
4. Mohamad BN, Alsakkal G. The effect of consanguinity on reproductive outcomes in Maternity Teaching Hospital in Erbil city. *AMJ (Advanced Medical Journal) is the scientific journal of Kurdistan Higher Council of Medical Specialties*. 2023;8(1):54-61.
5. Tasadduq R, Ajmal L, Batool F, Zafar T, Babar A, Riasat A, Shakoori A-R. Interplay of immune components and their association with recurrent pregnancy loss. *Human Immunology*. 2021;82(3):162-9.
6. Medicine PCotASfR. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2012;98(5):1103-11.
7. Daya S, Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertility and sterility*. 1996;66(1):24-9.
8. Norman RJ. Immunology in reproductive medicine: is current testing and therapy justified by science? *Fertility and Sterility*. 2022;117(6):1105-6.
9. Bortolotti D, Gentili V, Caselli E, Sicolo M, Soffritti I, D'Accolti M, et al. DNA sensors' signaling in NK cells during HHV-6A, HHV-6B and HHV-7 infection. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:226.
10. Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Clinical implication of natural killer cells and reproduction. *American journal of reproductive immunology*. 2008;59(5):388-400.
11. Donoghue J, Paiva P, Teh W, Cann L, Nowell C, Rees H, et al. Endometrial uNK cell counts do not predict successful implantation in an IVF population. *Human Reproduction*. 2019;34(12):2456-66.
12. Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, Boyson JE, Orange JS, Schatz F, et al. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *The Journal of experimental medicine*. 2003;198(8):1201-12.
13. Moffett A, Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *Human reproduction*. 2015;30(7):1519-25.
14. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in immunology*. 2001;22(11):633-40.
15. King A, Jokhi P, Burrows TD, Gardner L, Sharkey A, Lore Y. Functions of human decidual NK cells. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1996;35(3):258-60.

تنظیم شده بود [۱۹۶]. بیان نابجای BCL6 حساسیت و ویژگی بالایی را برای تشخیص تمام مراحل آندومتریوز نشان می‌دهد که این خود نشان دهنده پتانسیل آن به عنوان یک نشانگر زیستی است [۲۰۴]. افزایش بیان BCL6 آندومتر در زنان مبتلا به ناباروری غیرقابل توضیح (UI) در ۷۵٫۳٪ و ۸۰٪ زنان گزارش شده است [۱۹۴ و ۱۹۵]. اگرچه پیشرفت‌های زیادی در این حوزه صورت گرفته است، لیکن تحقیقات بیشتر برای روشن شدن کامل مکانیسم‌های مولکولی بایستی انجام شود تا مشخص شود آیا از طریق BCL6 می‌توان عملکردهای متنوع خود را در جفت و آندومتر اعمال نمود یا خیر.

نتیجه گیری پایانی

برقراری بارداری و حفظ آن، شامل حالات پیچیده‌ای است که به شدت توسط روابط پیچیده بین زیر مجموعه‌های مختلف سلولی سیستم ایمنی تنظیم می‌شود. وضعیت ایمنی آندومتر، یک عاملی است که در پزشکی باروری و مدیریت باروری نادیده انگاشته شده است. با این حال، پروفایل ایمنی رحم نشان دهنده یک نوآوری بالینی است که می‌تواند به طور قابل توجهی فناوری کمک باروری مناسب (ART) را از طریق شخصی سازی افزایش دهد. در حال حاضر، ناباروری یک مشکل رو به رشد است که ۸ تا ۱۲ درصد از زوج‌های در سن باروری را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. بنابراین واضح است که در این زمینه نیاز زیادی به پیشرفت در توسعه تست‌های تشخیصی وجود دارد که امکان ارزیابی خطر این ناباروری‌ها مانند RPL و RIF و غیره را فراهم می‌کند.

تاییدیه اخلاقی

این مطالعه مروری بوده و نیاز به تاییدیه اخلاقی نداشته است.

تعارض در منافع

در این مطالعه هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

منابع مالی

هیچ آژانس مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی کمک مالی خاصی برای این تحقیق ارائه نکرد.

منابع

1. Woolner AM, Raja EA, Bhattacharya S, Danielian P, Bhattacharya S. Inherited susceptibility to miscarriage: a nested case-control study of 31,565 women from an intergenerational cohort. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(2):168. e1- e8.
2. RPL EGGo, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human reproduction open*. 2018;2018(2):hoy004.

- cycles in patients with recurrent miscarriages and implantation failure. *Human reproduction*. 2014;29(12):2637-43.
28. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones D, Johnson P, Vince G. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 1999;14(9):2386-91.
29. Tuckerman E, Laird S, Prakash A, Li T. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2007;22(8):2208-13.
30. Clifford K, Flanagan A, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Human reproduction*. 1999;14(11):2727-30.
31. Yang X, Yang Y, Yuan Y, Liu L, Meng T. The roles of uterine natural killer (NK) cells and KIR/HLA-C combination in the development of preeclampsia: a systematic review. *BioMed research international*. 2020;2020.
32. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *American journal of reproductive immunology*. 2010;63(6):601-10.
33. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16:1-18.
34. Ünüvar S, Tanrıverdi Z, editors. Neopterin And Recurrent Spontaneous Abortion (Rsa): The Effect Of Cellular Immune System Activation On Subsequent Pregnancy. *CBU International Conference Proceedings*; 2017.
35. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Pregnancy and obstetrics. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Human Reproduction*. 2000;15(3).
36. Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *American journal of reproductive immunology*. 2013;70(5):398-411.
37. Giannubilo SR, Landi B, Pozzi V, Sartini D, Cecati M, Stortoni P, et al. The involvement of inflammatory cytokines in the pathogenesis of recurrent miscarriage. *Cytokine*. 2012;58(1):50-6.
38. Liang P-Y, Diao L-H, Huang C-Y, Lian R-C, Chen X, Li G-G, et al. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent
16. Sargent I, Borzychowski A, Redman C. NK cells and pre-eclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2007;76(1-2):40-4.
17. Kwak-Kim J, Bao S, Lee SK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress. *American journal of reproductive immunology*. 2014;72(2):129-40.
18. Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nature medicine*. 2013;19(5):548-56.
19. Moffett A, Colucci F. Co-evolution of NK receptors and HLA ligands in humans is driven by reproduction. *Immunological reviews*. 2015;267(1):283-97.
20. Hiby S, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2008;23(4):972-6.
21. McLaren PJ, Carrington M. The impact of host genetic variation on infection with HIV-1. *Nature immunology*. 2015;16(6):577-83.
22. Ahn R, Moslehi H, Martin M, Abad-Santos M, Bowcock A, Carrington M, Liao W. Inhibitory KIR3DL1 alleles are associated with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(2):449-51.
23. Mancusi A, Ruggeri L, Urbani E, Pierini A, Massei MS, Carotti A, et al. Haploidentical hematopoietic transplantation from KIR ligand-mismatched donors with activating KIRs reduces nonrelapse mortality. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(20):3173-82.
24. Hollenbach JA, Pando MJ, Caillier SJ, Gourraud P-A, Oksenberg JR. The killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL1 in combination with HLA-Bw4 is protective against multiple sclerosis in African Americans. *Genes & Immunity*. 2016;17(3):199-202.
25. Yang X, Yang E, Wang W-J, He Q, Jubiz G, Katukurundage D, et al. Decreased HLA-C1 alleles in couples of KIR2DL2 positive women with recurrent pregnancy loss. *Journal of Reproductive Immunology*. 2020;142:103186.
26. Dambaeva SV, Lee DH, Sung N, Chen CY, Bao S, Gilman-Sachs A, et al. Recurrent pregnancy loss in women with killer cell immunoglobulin-like receptor KIR2DS1 is associated with an increased HLA-C2 allelic frequency. *American journal of reproductive immunology*. 2016;75(2):94-103.
27. Alecsandru D, Garrido N, Vicario J, Barrio A, Aparicio P, Requena A, García-Velasco J. Maternal KIR haplotype influences live birth rate after double embryo transfer in IVF

50. Muzzio D, Zenclussen AC, Jensen F. The role of B cells in pregnancy: the good and the bad. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013;69(4):408-12.
51. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(5):525. e1-. e12.
52. Gagné D, Rivard M, Pagé M, Shazand K, Hugo P, Gosselin D. Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis. *Fertility and sterility*. 2003;80(1):43-53.
53. Riccio LG, Baracat EC, Chapron C, Batteux F, Abrão MS. The role of the B lymphocytes in endometriosis: a systematic review. *Journal of reproductive immunology*. 2017;123:29-34.
54. Danaii S, Ghorbani F, Ahmadi M, Abbaszadeh H, Koushaei L, Soltani-Zangbar MS, et al. IL-10-producing B cells play important role in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss. *International Immunopharmacology*. 2020;87:106806.
55. Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2019;25(4):486-503.
56. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojcono A, Zatti S, Andreoli L, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;33(6):101369.
57. Rawlings DJ, Metzler G, Wray-Dutra M, Jackson SW. Altered B cell signalling in autoimmunity. *Nature reviews Immunology*. 2017;17(7):421-36.
58. Hershberg U, Luning Prak ET. The analysis of clonal expansions in normal and autoimmune B cell repertoires. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015;370(1676):20140239.
59. Song D, Li T-C, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, Xiao Y. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertility and sterility*. 2019;111(4):772-9.
60. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M, et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2019;26(7):1346-50.
61. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang C-C, Yu M-Y, Laird S, Li T-C. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility and sterility*. 2018;109(5):832-9.
- implantation failure. *Reproductive biomedicine online*. 2015;31(6):823-6.
39. Todt JC, Yang Y, Lei J, Lauria MR, Sorokin Y, Cotton DB, Yelian FD. Effects of tumor necrosis factor-alpha on human trophoblast cell adhesion and motility. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1996;36(2):65-71.
40. Yui J, Garcia-Lloret M, Wegmann Tea, Guilbert L. Cytotoxicity of tumour necrosis factor-alpha and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts. *Placenta*. 1994;15(8):819-35.
41. Sencan H, Keskin N, Khatib G. The role of neopterin and anti-Mullerian hormone in unexplained recurrent pregnancy loss—A case-control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;39(7):996-9.
42. Wang Z, Dong M, Chu H, He J. Increased serum levels of neopterin and soluble interleukin-2 receptor in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(11):1067-70.
43. Pongcharoen S, Supalap K. Interleukin-17 increased progesterone secretion by JEG-3 human choriocarcinoma cells. *American journal of reproductive immunology*. 2009;61(4):261-4.
44. Travis OK, White D, Pierce WA, Ge Y, Stubbs CY, Spradley FT, et al. Chronic infusion of interleukin-17 promotes hypertension, activation of cytolytic natural killer cells, and vascular dysfunction in pregnant rats. *Physiological Reports*. 2019;7(7):e14038.
45. Lee S, Kim J, Hur S, Kim C, Na B, Lee M, et al. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3+ regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Human reproduction*. 2011;26(11):2964-71.
46. Saifi B, Rezaee SA, Tajik N, Ahmadpour ME, Ashrafi M, Vakili R, et al. Th17 cells and related cytokines in unexplained recurrent spontaneous miscarriage at the implantation window. *Reproductive biomedicine online*. 2014;29(4):481-9.
47. Ozkan ZS, Deveci D, Kumbak B, Simsek M, Ilhan F, Sekercioglu S, Sapmaz E. What is the impact of Th1/Th2 ratio, SOCS3, IL17, and IL35 levels in unexplained infertility? *Journal of reproductive immunology*. 2014;103:53-8.
48. Huang Q, Wu H, Li M, Yang Y, Fu X. Prednisone improves pregnancy outcome in repeated implantation failure by enhance regulatory T cells bias. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021;143:103245.
49. Jensen F, Wallukat G, Herse F, Budner O, El-Mousleh T, Costa S-D, et al. CD19+ CD5+ cells as indicators of preeclampsia. *Hypertension*. 2012;59(4):861-8.

73. Chauleur C, GALANAUD JP, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, BALDUCCHI JP, Marès P, et al. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(4):699-706.
74. Ibrahim I, Mamman A, Adaji S, Hassan A, Babadoko A. Prevalence of lupus anticoagulant in women with spontaneous abortion in Zaria. *Nigerian journal of clinical practice*. 2017;20(9):1145-9.
75. Abdullahi ZG, Abdul MA, Aminu SM, Musa BO, Amadu L, Jibril E-BM. Antiphospholipid antibodies among pregnant women with recurrent fetal wastage in a tertiary hospital in Northern Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2016;15(3):133.
76. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunology letters*. 2014;162(1):41-8.
77. Care AS, Bourque SL, Morton JS, Hjartarson EP, Robertson SA, Davidge ST. Reduction in regulatory T cells in early pregnancy causes uterine artery dysfunction in mice. *Hypertension*. 2018;72(1):177-87.
78. Kwak-Kim J, Chung-Bang H, Ng S, Ntrivalas E, Mangubat C, Beaman K, et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Human reproduction*. 2003;18(4):767-73.
79. Krivonos MI, Kh. Khizroeva J, Zainulina MS, Ereemeeva DR, Selkov SA, Chugunova A, et al. The role of lymphocytic cells in infertility and reproductive failures in women with antiphospholipid antibodies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022;35(5):871-7.
80. Taylor PV, Campbell JM, Scott JS. Presence of autoantibodies in women with unexplained infertility. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;161(2):377-9.
81. Kim CH, Cho YK, Mok JE. The efficacy of immunotherapy in patients who underwent superovulation with intrauterine insemination. *Fertility and sterility*. 1996;65(1):133-8.
82. Coulam CB, Kaider BD, Kaider AS, Janowicz P, Roussev RG. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 1997;14:603-8.
83. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Zarek SM, Perkins NJ, Silver R, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss, or live birth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(6):2358-65.
62. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *American journal of reproductive immunology*. 2014;72(4):386-91.
63. Weisel NM, Weisel FJ, Farber DL, Borghesi LA, Shen Y, Ma W, et al. Comprehensive analyses of B-cell compartments across the human body reveal novel subsets and a gut-resident memory phenotype. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(24):2774-85.
64. Farstad I, Carlsen H, Morton H, Brandtzaeg P. Immunoglobulin A cell distribution in the human small intestine: phenotypic and functional characteristics. *Immunology*. 2000;101(3):354-63.
65. Rodrigues VdO, Soligo AdG, Pannain GD. Síndrome Anticorpo Antifosfolípide e Infertilidade. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2019;41:621-7.
66. Sthoeger ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(14):6464-7.
67. Di Simone N, Meroni P, Del Papa N, Raschi E, Caliendo D, De Carolis S, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered β 2-glycoprotein I. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(1):140-50.
68. Di Simone N, Meroni P, D'Asta M, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Caruso A. Pathogenic role of anti- β 2-glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Human Reproduction Update*. 2007;13(2):189-96.
69. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Does APS impact women's fertility? *Current rheumatology reports*. 2017;19:1-9.
70. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(4):1008-12.
71. Tong M, Viall C, Chamley L. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Human reproduction update*. 2015;21(1):97-118.
72. Abrahams VM, Chamley LW, Salmon JE. Antiphospholipid syndrome and pregnancy: pathogenesis to translation. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(9):1710.

murine spleen lymphocytes by thyrotropin. *International journal of immunopharmacology*. 1992;14(5):865-70.

96. Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Kaneda T, Nasu M, Mitsuda N, et al. Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 1992;11(4):239-46.

97. Kim NY, Cho HJ, Kim HY, Yang KM, Ahn HK, Thornton S, et al. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011;65(1):78-87.

98. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993;168(3):837-41.

99. Svensson J, Oderup C, Åkesson C, Uvebrant K, Hallengren B, Ericsson U, et al. Maternal autoimmune thyroid disease and the fetal immune system. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2011:445-50.

100. Miko E, Meggyes M, Doba K, Farkas N, Bogar B, Barakonyi A, et al. Characteristics of peripheral blood NK and NKT-like cells in euthyroid and subclinical hypothyroid women with thyroid autoimmunity experiencing reproductive failure. *Journal of reproductive immunology*. 2017;124:62-70.

101. Iyidir OT, Degertekin CK, Sonmez C, Yucel AA, Erdem M, Akturk M, Ayvaz G. The effect of thyroid autoimmunity on T-cell responses in early pregnancy. *Journal of reproductive immunology*. 2015;110:61-6.

102. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Human reproduction*. 2005;20(6):1529-33.

103. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(12):4464-72.

104. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(2 Part 1):381-6.

105. Meena M, Chopra S, Jain V, Aggarwal N. The effect of anti-thyroid peroxidase antibodies on pregnancy outcomes in euthyroid women. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(9):QC04.

84. Cueva S, Burks C, McQueen D, Barkoff MS, Stephenson MD. Maternal antithyroid antibodies and euploid miscarriage in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2018;110(3):452-8.

85. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid*. 2000;10(10):871-87.

86. Sakar M, Unal A, Atay A, Zebitay A, Verit F, Demir S, et al. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(2):213-7.

87. Muller A, Verhoeff A, Mantel M, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1999;71(1):30-4.

88. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Human reproduction*. 1995;10(11):2938-40.

89. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott Jr RT. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertility and sterility*. 1999;71(5):843-8.

90. Vissenberg R, Manders V, Mastenbroek S, Fliers E, Afink G, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human reproduction update*. 2015;21(3):378-87.

91. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical endocrinology*. 2007;66(3):309-21.

92. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Human reproduction update*. 2014;20(6):884-904.

93. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, Friis-Hansen L, Tabor A, Feldt-Rasmussen U. Thyroid function and autoimmunity in Danish pregnant women after an iodine fortification program and associations with obstetric outcomes. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(6):709-18.

94. Tierney K, Delpachitra P, Grossmann M, Onwude J, Sikaris K, Wallace EM, et al. Thyroid function and autoantibody status among women who spontaneously deliver under 35 weeks of gestation. *Clinical endocrinology*. 2009;71(6):892-5.

95. Provinciali M, Di Stefano G, Fabris N. Improvement in the proliferative capacity and natural killer cell activity of

117. Tanacan A, Beksac MS, Orgul G, Duru S, Sener B, Karaagaoglu E. Impact of extractable nuclear antigen, anti-double stranded DNA, antiphospholipid antibody, and anticardiolipin antibody positivity on obstetrical complications and pregnancy outcomes. *Human antibodies*. 2019;27(2):135-41.
118. Ying Y, Zhong Y-p, Zhou C-q, Xu Y-w, Wang Q, Li J, et al. Antinuclear antibodies predicts a poor IVF-ET outcome: impaired egg and embryo development and reduced pregnancy rate. *Immunological investigations*. 2012;41(5):458-68.
119. Wilson L. Sperm agglutinins in human semen and blood. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1954;85(4):652-5.
120. AS V, Dhama K, Chakraborty S, Abdul Samad H, K. Latheef S, Sharun K, et al. Role of antisperm antibodies in infertility, pregnancy, and potential for contraceptive and antifertility vaccine designs: Research progress and pioneering vision. *Vaccines*. 2019;7(3):116.
121. Sinisi AA, FINIZIO BD, Pasquali D, Scurini C, D'apuzzo A, Bellastella A. Prevalence of antisperm antibodies by SpermMARtest in subjects undergoing a routine sperm analysis for infertility. *International journal of andrology*. 1993;16(5):311-4.
122. Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, Diemer T, Weidner W. Are antisperm antibodies really associated with proven chronic inflammatory and infectious diseases of the male reproductive tract? *European urology*. 2009;56(4):708-15.
123. Mazumdar S, Levine AS. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Fertility and sterility*. 1998;70(5):799-810.
124. Eggert-Kruse W, Rohr G, Probst S, Rusu R, Hund M, Demirakca T, et al. Antisperm antibodies and microorganisms in genital secretions—a clinically significant relationship? *Andrologia*. 1998;30(S1):61-71.
125. Eggert-Kruse W, Buhlinger-Göpfarth N, Rohr G, Probst S, Aufenanger J, Näher H, Runnebaum B. Immunology: Antibodies to Chlamydia trachomatis in semen and relationship with parameters of male fertility. *Human reproduction*. 1996;11(7):1408-17.
126. Kortebani G, Gonzales G, Barrera C, Mazzolli A. Leucocyte populations in semen and male accessory gland function: relationship with antisperm antibodies and seminal quality. *Andrologia*. 1992;24(4):197-204.
127. Komori K, Tsujimura A, Miura H, Shin M, Takada T, Honda M, et al. Serial follow-up study of serum testosterone and antisperm antibodies in patients with non-obstructive azoospermia after conventional or microdissection testicular sperm extraction. *international journal of andrology*. 2004;27(1):32-6.
106. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Endocrinology in pregnancy: thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of endocrinology*. 2012;167(4):455-64.
107. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *Bmj*. 2011;342.
108. Xu L, Chang V, Murphy A, Rock JA, Damewood M, Schlaff W, Zacur HA. Antinuclear antibodies in sera of patients with recurrent pregnancy wastage. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(5):1493-7.
109. 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.
110. Derksen R, Bast E, Strooisma T, Jacobs J. A comparison between the Farr radioimmunoassay and a new automated fluorescence immunoassay for the detection of antibodies against double stranded DNA in serum. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(12):1099-102.
111. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female infertility and serum auto-antibodies: a systematic review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017;53:78-86.
112. Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, Pietropolli A, Bernardini S, Ria F, et al. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;64(6):384-92.
113. Reimand K, Talja I, Metsküla K, Kadastik Ü, Matt K, Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *Journal of Reproductive Immunology*. 2001;51(2):167-76.
114. Zeng M, Wen P, Duan J. Association of antinuclear antibody with clinical outcome of patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment: A meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019;82(3):e13158.
115. Papadimitraki ED, Choulaki C, Koutala E, Bertsias G, Tsatsanis C, Gergianaki I, et al. Expansion of toll-like receptor 9-expressing B cells in active systemic lupus erythematosus: Implications for the induction and maintenance of the autoimmune process. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(11):3601-11.
116. Zhu Q, Wu L, Xu B, Hu M-H, Tong X-H, Ji J-J, Liu Y-S. A retrospective study on IVF/ICSI outcome in patients with anti-nuclear antibodies: the effects of prednisone plus low-dose aspirin adjuvant treatment. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013;11(1):1-9.

- the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Asian journal of andrology. 2010;12(1):47.
140. Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, Strohmaier WL, Engelmann UH. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. American Journal of Reproductive Immunology. 1994;31(2-3):69-76.
 141. Dimitrov D, Urbanek V, Zvěřina J, Madar J, Nouza K, Kinský R. Correlation of asthenozoospermia with increased antisperm cell-mediated immunity in men from infertile couples. Journal of reproductive immunology. 1994;27(1):3-12.
 142. Verón GL, Molina RI, Tissera AD, Estofan GM, Marín-Briggiler CI, Vazquez-Levin MH. Incidence of sperm surface autoantibodies and relationship with routine semen parameters and sperm kinematics. American Journal of Reproductive Immunology. 2016;76(1):59-69.
 143. Cui D, Han G, Shang Y, Liu C, Xia L, Li L, Yi S. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. Clinica Chimica Acta. 2015;444:29-36.
 144. Lédée N, Petitbarat M, Prat-Ellenber L, Dray G, Cassuto G, Chevrier L, et al. The uterine immune profile: A method for individualizing the management of women who have failed to implant an embryo after IVF/ICSI. Journal of Reproductive Immunology. 2020;142:103207.
 145. Qi X, Lei M, Qin L, Xie M, Zhao D, Wang J. Endogenous TWEAK is critical for regulating the function of mouse uterine natural killer cells in an immunological model of pregnancy loss. Immunology. 2016;148(1):70-82.
 146. Petitbarat M, Rahmati M, Sérazin V, Dubanchet S, Morvan C, Wainer R, et al. TWEAK appears as a modulator of endometrial IL-18 related cytotoxic activity of uterine natural killers. PLoS One. 2011;6(1):e14497.
 147. Petitbarat M, Serazin V, Dubanchet S, Wayner R, de Mazancourt P, Chaouat G, Lédée N. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)/fibroblast growth factor inducible-14 might regulate the effects of interleukin 18 and 15 in the human endometrium. Fertility and sterility. 2010;94(3):1141-3.
 148. Winkles JA. The TWEAK–Fn14 cytokine–receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. Nature reviews Drug discovery. 2008;7(5):411-25.
 149. Croy B, Gambel P, Rossant J, Wegmann T. Characterization of murine decidual natural killer (NK) cells and their relevance to the success of pregnancy. Cellular immunology. 1985;93(2):315-26.
 150. Chaouat G, Ledee-bataille N, Zourbas S, Dubanchet S, Sandra O, Martal J, et al. Implantation: can immunological
 128. Kendirci M, Hellstrom WJ. Antisperm antibodies and varicocele. Southern medical journal. 2006;99(1):13-5.
 129. Jiang Y, Cui D, Du Y, Lu J, Yang L, Li J, et al. Association of anti-sperm antibodies with chronic prostatitis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Reproductive Immunology. 2016;118:85-91.
 130. Condorelli R, Russo GI, Calogero A, Morgia G, La Vignera S. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. Journal of Endocrinological Investigation. 2017;40:1209-18.
 131. Piroozmand A, Nasab SDM, Erami M, Hashemi SMA, Khodabakhsh E, Ahmadi N, Vahedpoor Z. Distribution of human papillomavirus and antisperm antibody in semen and its association with semen parameters among infertile men. Journal of Reproduction & Infertility. 2020;21(3):183.
 132. Zini A, Fahmy N, Belzile E, Ciampi A, Al-Hathal N, Kotb A. Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. Human reproduction. 2011;26(6):1288-95.
 133. Zini A, Lefebvre J, Kornitzer G, Bissonnette F, Kadoch IJ, Dean N, Phillips S. Anti-sperm antibody levels are not related to fertilization or pregnancy rates after IVF or IVF/ICSI. Journal of reproductive immunology. 2011;88(1):80-4.
 134. Clarke GN. Etiology of sperm immunity in women. Fertility and sterility. 2009;91(2):639-43.
 135. Djaladat H, Mehraei A, Rezazade M, Djaladat Y, Pourmand G. Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction? Southern medical journal. 2006;99(1):44-7.
 136. Marín-Briggiler CI, Vazquez-Levin MH, Gonzalez-Echeverría F, Blaquier JA, Miranda PV, Tezón JG. Effect of antisperm antibodies present in human follicular fluid upon the acrosome reaction and sperm–zona pellucida interaction. American Journal of Reproductive Immunology. 2003;50(3):209-19.
 137. Taneichi A, Shibahara H, Takahashi K, Sasaki S, Kikuchi K, Sato I, Yoshizawa M. Effects of sera from infertile women with sperm immobilizing antibodies on fertilization and embryo development in vitro in mice. American Journal of Reproductive Immunology. 2003;50(2):146-51.
 138. Francavilla F, Santucci R, Barbonetti A, Francavilla S. Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update. Frontiers in Bioscience-Landmark. 2007;12(8):2890-911.
 139. Menkveld R. Clinical significance of the low normal sperm morphology value as proposed in the fifth edition of

162. Rätsep MT, Felker AM, Kay VR, Tolusso L, Hofmann AP, Croy BA. Uterine natural killer cells: supervisors of vasculature construction in early decidua basalis. *Reproduction*. 2015;149(2):R91-R102.
163. Gaynor LM, Colucci F. Uterine natural killer cells: functional distinctions and influence on pregnancy in humans and mice. *Frontiers in immunology*. 2017;8:467.
164. Kitaya K, Yasuda J, Yagi I, Tada Y, Fushiki S, Honjo H. IL-15 expression at human endometrium and decidua. *Biology of reproduction*. 2000;63(3):683-7.
165. Okada S, Okada H, Sanezumi M, Nakajima T, Yasuda K, Kanzaki H. Expression of interleukin-15 in human endometrium and decidua. *Molecular human reproduction*. 2000;6(1):75-80.
166. Kajihara T, Brosens JJ, Ishihara O. The role of FOXO1 in the decidual transformation of the endometrium and early pregnancy. *Medical molecular morphology*. 2013;46:61-8.
167. Vasquez YM, Wang X, Wetendorf M, Franco HL, Mo Q, Wang T, et al. FOXO1 regulates uterine epithelial integrity and progesterone receptor expression critical for embryo implantation. *PLoS genetics*. 2018;14(11):e1007787.
168. Ruan YC, Guo JH, Liu X, Zhang R, Tsang LL, Da Dong J, et al. Activation of the epithelial Na⁺ channel triggers prostaglandin E2 release and production required for embryo implantation. *Nature medicine*. 2012;18(7):1112-7.
169. Salker MS, Christian M, Steel JH, Nautiyal J, Lavery S, Trew G, et al. Deregulation of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the endometrium causes reproductive failure. *Nature medicine*. 2011;17(11):1509-13.
170. von Wolff M, Ursel S, Hahn U, Steldinger R, Strowitzki T. Glucose transporter proteins (GLUT) in human endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(8):3885-92.
171. Dambaeva S, Bilal M, Schneiderman S, Germain A, Fernandez E, Kwak-Kim J, et al. Decidualization score identifies an endometrial dysregulation in samples from women with recurrent pregnancy losses and unexplained infertility. *F&S Reports*. 2021;2(1):95-103.
172. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(2):313-35.
173. Braun DK, Dominguez G, Pellett PE. Human herpesvirus 6. *Clinical microbiology reviews*. 1997;10(3):521-67.
- parameters of implantation failure be of interest for pre-eclampsia? *Journal of reproductive immunology*. 2003;59(2):205-17.
151. 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. *Fertility and sterility*. 2005;83(3):598-605.
152. Zhao Y, Niu C, Cui J. Gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells: friend or foe in cancer development? *Journal of translational medicine*. 2018;16(1):1-13.
153. Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, Sela HY, Stern-Ginossar N, Lankry D, et al. Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *The Journal of Immunology*. 2008;181(3):1869-76.
154. Cheloufi M, Kazhalawi A, Pinton A, Rahmati M, Chevrier L, Prat-Ellenber L, et al. The endometrial immune profiling may positively affect the management of recurrent pregnancy loss. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:656701.
155. Lédée N, Petitbarat M, Chevrier L, Vitoux D, Vezmar K, Rahmati M, et al. The uterine immune profile may help women with repeated unexplained embryo implantation failure after in vitro fertilization. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75(3):388-401.
156. Okada H, Tsuzuki T, Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reproductive medicine and biology*. 2018;17(3):220-7.
157. Brar AK, Frank GR, Kessler CA, Cedars MI, Handwerger S. Progesterone-dependent decidualization of the human endometrium is mediated by cAMP. *Endocrine*. 1997;6:301-7.
158. Brighton PJ, Maruyama Y, Fishwick K, Vrljicak P, Tewary S, Fujihara R, et al. Clearance of senescent decidual cells by uterine natural killer cells in cycling human endometrium. *elife*. 2017;6:e31274.
159. Feroze-Zaidi F, Fusi L, Takano M, Higham J, Salker MS, Goto T, et al. Role and regulation of the serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 in fertile and infertile human endometrium. *Endocrinology*. 2007;148(10):5020-9.
160. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010;298(2):E141-E5.
161. Russell P, Sacks G, Tremellen K, Gee A. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges. *Pathology*. 2013;45(4):393-401.

- cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6A. *Journal of neuroimmunology*. 2005;164(1-2):37-47.
187. Rizzo R, Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, Di Luca D, Caselli E. HHV-6A/6B infection of NK cells modulates the expression of miRNAs and transcription factors potentially associated to impaired NK activity. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:2143.
188. Rizzo R, Di Luca D. Human herpesvirus 6A and 6B and NK cells. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2018;65(2):119-25.
189. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, Sovio U, Dopierala J, Gong S, et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nature microbiology*. 2020;5(7):901-8.
190. Miura H, Kawamura Y, Ohye T, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. *The Journal of infectious diseases*. 2021;223(10):1717-23.
191. Bunting KL, Melnick AM. New effector functions and regulatory mechanisms of BCL6 in normal and malignant lymphocytes. *Current opinion in immunology*. 2013;25(3):339-46.
192. Cardenas MG, Oswald E, Yu W, Xue F, MacKerell Jr AD, Melnick AM. The expanding role of the BCL6 oncoprotein as a cancer therapeutic target. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(4):885-93.
193. Shaffer A, Yu X, He Y, Boldrick J, Chan EP, Staudt LM. BCL-6 represses genes that function in lymphocyte differentiation, inflammation, and cell cycle control. *Immunity*. 2000;13(2):199-212.
194. Evans-Hoeker E, Lessey BA, Jeong JW, Savaris RF, Palomino WA, Yuan L, et al. Endometrial BCL6 overexpression in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2016;23(9):1234-41.
195. Almquist LD, Likes CE, Stone B, Brown KR, Savaris R, Forstein DA, et al. Endometrial BCL6 testing for the prediction of in vitro fertilization outcomes: a cohort study. *Fertility and sterility*. 2017;108(6):1063-9.
196. Ren Z, Gao Y, Gao Y, Liang G, Chen Q, Jiang S, et al. Distinct placental molecular processes associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Theranostics*. 2021;11(10):5028.
197. Guo F, Zhang B, Yang H, Fu Y, Wang Y, Huang J, et al. Systemic transcriptome comparison between early-And late-onset pre-eclampsia shows distinct pathology and novel biomarkers. *Cell Proliferation*. 2021;54(2):e12968.
174. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(1):217-45.
175. Komaroff AL, Rizzo R, Ecker JL. Human Herpesviruses 6A and 6B in reproductive diseases. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:648945.
176. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human herpesviruses 6a and 6b in brain diseases: Association versus causation. *Clinical microbiology reviews*. 2020;34(1):10.1128/cmr.00143-20.
177. Marci R, Gentili V, Bortolotti D, Lo Monte G, Caselli E, Bolzani S, et al. Presence of HHV-6A in endometrial epithelial cells from women with primary unexplained infertility. *PloS one*. 2016;11(7):e0158304.
178. Okuno T, Oishi H, Hayashi K, Nonogaki M, Tanaka K, Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. *Journal of clinical microbiology*. 1995;33(7):1968-70.
179. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Lofthus G, McDermott MP. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women. *The Journal of infectious diseases*. 2007;196(9):1296-303.
180. Flamand L, Gosselin J, D'addario M, Hiscott J, Ablashi D, Gallo R, Menezes J. Human herpesvirus 6 induces interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, in peripheral blood mononuclear cell cultures. *Journal of virology*. 1991;65(9):5105-10.
181. TAKAHASHI K, SEGAL E, MUKAI T, MORIYAMA M, TAKAHASHI M, YAMANISHI K. Interferon and natural killer cell activity in patients with exanthem subitum. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(5):369-73.
182. Arena A, Capozza A, Di Luca D. Role of IFN gamma on TNF alpha, IL-1 beta and IL-6 release during HHV-6 infection. *The New microbiologica*. 1996;19(3):183-91.
183. Mayne M, Cheadle C, Soldan SS, Cermelli C, Yamano Y, Akhyani N, et al. Gene expression profile of herpesvirus-infected T cells obtained using immunomicroarrays: induction of proinflammatory mechanisms. *Journal of virology*. 2001;75(23):11641-50.
184. Tallóczy Z, Virgin I, Herbert, Levine B. PKR-dependent xenophagic degradation of herpes simplex virus type 1. *Autophagy*. 2006;2(1):24-9.
185. Flamand L, Stefanescu I, Menezes J. Human herpesvirus-6 enhances natural killer cell cytotoxicity via IL-15. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(6):1373-81.
186. Meeuwssen S, Persoon-Deen C, Bsibsi M, Bajramovic JJ, Ravid R, De Bolle L, van Noort JM. Modulation of the

198. Waldmann H, Melton PE, Manfredi AA, Than NG, Romero R, Papp Z, et al. integrated systems Biology approach identifies novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Fetal-Maternal Immune Interactions in Pregnancy*. 2020.
199. Brew O, Sullivan MH, Woodman A. Comparison of normal and pre-eclamptic placental gene expression: a systematic review with meta-analysis. *PloS one*. 2016;11(8):e0161504.
200. Vaiman D, Calicchio R, Miralles F. Landscape of transcriptional deregulations in the preeclamptic placenta. *PloS one*. 2013;8(6):e65498.
201. Maltepe E, Keith B, Arsham AM, Brorson JR, Simon MC. The role of ARNT2 in tumor angiogenesis and the neural response to hypoxia. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;273(1):231-8.
202. Chakraborty D, Cui W, Rosario GX, Scott RL, Dhakal P, Renaud SJ, et al. HIF-KDM3A-MMP12 regulatory circuit ensures trophoblast plasticity and placental adaptations to hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(46):E7212-E21.
203. Rosario GX, Konno T, Soares MJ. Maternal hypoxia activates endovascular trophoblast cell invasion. *Developmental biology*. 2008;314(2):362-75.
204. Nezhat C, Rambhatla A, Miranda-Silva C, Asiaii A, Nguyen K, Eyvazzadeh A, et al. BCL-6 overexpression as a predictor for endometriosis in patients undergoing in vitro fertilization. *JSL: Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons*. 2020;24(4).
205. Prapas Y, Goudakou M, Matalliotakis I, Kalogeraki A, Matalliotaki C, Panagiotidis Y, et al. History of endometriosis may adversely affect the outcome in menopausal recipients of sibling oocytes. *Reproductive biomedicine online*. 2012;25(5):543-8.