

Immunology of Endometriosis; a Systematic Review

ARTICLE INFO

Article Type

Systematic Review

Authors

Roumandeh N.¹ Msc

Saremi A.¹ MD

Zare A.* PhD

How to cite this article

Roumandeh N, Saremi A, Zare A. Immunology of Endometriosis; a Systematic Review. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2019 ;3(1):25-31.

*"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Women Hospital, Tehran, Iran
¹"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Women Hospital, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
zare-a@alumnus.tums.ac.ir

Article History

Received: July 12, 2017

Accepted: September 28, 2017

ePublished: January 4, 2019

ABSTRACT

Background Endometriosis is a common and gynecologic illness affecting women in reproductive age and characterized by the growth of endometrial-like tissue and stroma outside the uterine cavity. It is also a significant cause of infertility. The cause of endometriosis is still unclear but an increasing number of studies have been investigated the role of immune system in its etiology and pathogenesis. So, it is well known that endometriosis is an inflammatory disease and has dysfunction in patient's immune response. The development of endometriosis may be influenced by immune factors including formation of autoantibodies, impaired immune recognition and clearance of ectopic endometrial cells. In this review, we will summarize the current knowledge about immunological factors in women with endometriosis that provide the basis for developing new approaches to patient management.

In this review, the basic contents were obtained from textbooks and new surveys were searched from pubmed, science direct and google scholar in the period of 1980-2015.

Conclusion Immunological factors have been considered as important factors in the prevention and treatment of endometriosis. In addition, clinical studies are recommended to understanding the mechanism and the role of immunological factors in the prevention and treatment of endometriosis.

Keywords Endometriosis; Immunology

CITATION LINKS

[1] Immunology of endometriosis [2] Natural killer cells: Key players in endometriosis [3] Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis [4] Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes in patients with endometriosis [5] Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor- α in women with endometriosis [6] Immunological aspects of endometriosis [7] Atherosclerosis, oxidation and endometriosis [8] The development of cytotoxicity in peritoneal macrophages from women with endometriosis [9] Modulation of neutrophil apoptosis by plasma and peritoneal fluid from patients with advanced endometriosis [10] Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis [11] Immunobiology of endometriosis [12] Targeting mast cells in endometriosis with janus kinase 3 inhibitor, JANEX-1 [13] Clinical immunological aspects of genital endometriosis [14] The effect of estradiol on the production and secretion of complement component 3 by the rat uterus and surgically induced endometriotic tissue [15] Is endometriosis an autoimmune disease? [16] Autoimmunity in infertile patients with endometriosis [17] Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? [18] Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis [19] Autoimmunity in endometriosis: Relevance to infertility [20] Is adenomyosis an immune disease? [21] The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates [22] Treating endometriosis as an autoimmune disease [23] Deficient cellular immunity in endometriosis [24] Immunological aspects of endometriosis: A review [25] T regulatory lymphocytes in patients with endometriosis [26] Interleukin-17 and type 17 helper T cells [27] Th17 cells in human disease [28] Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 β -, TNF- α -, and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells [29] Immunological aspects of endometriosis : an update

ایمونولوژی سیستماتیک آندومتریوز؛ مطالعه مروری

بیماری نقش بالقوه اجزای ایمونولوژیک را شرح داده‌ایم. هدف از مطالعه حاضر، مرور نظام‌مند مطالعات گذشته و حال، در بررسی اهمیت سیستم ایمنی در پاتوژنز آندومتریوز بود.

اطلاعات و روش‌ها

مطالب پایه و مفاهیم اصلی و اساسی از کتاب‌های مرجع استخراج شد. به منظور دستیابی به یافته‌های جدید در زمینه اهمیت سیستم ایمنی در پاتوژنز آندومتریوز، مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های آندومتریوز، سیستم ایمنی و ایمونولوژی در محدوده زمانی ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۶ در پایگاه‌های Elsevier, Pubmed, Science Direct, Google Scholar مورد جست‌وجو قرار گرفتند. از این میان مقالات پژوهشی اصیل و مقالات مروری سیستماتیک که نقش عوامل ایمونولوژیک را در پاتوژنز و درمان آندومتریوز بررسی کرده بودند، وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها

ایمنی ذاتی

سلول‌های ایمنی و محصولات آنها کلید شناسایی و پاکسازی سلول‌های غیرطبیعی هستند. پاسخ ایمنی مختل شده باعث حذف ناکافی بقایای قاعدگی برگشتی می‌شود که این فرآیند در مجموع، به عنوان یک مکانیزم احتمالی در پاتوفیزیولوژی آندومتریوز پیشنهاد می‌شود. قرارگیری نابه‌جای بافت آندومتر در خارج از حفره رحم باعث ایجاد التهاب قابل توجه، همراه با افزایش سطح سلول‌های ایمنی فعال و انتشار گسترده سیتوکین‌های التهابی در بافت آندومتر و مایع صفاقی زنان مبتلا به آندومتریوز می‌شود^[۱].

ماکروفاژها

ماکروفاژها ۸۵٪ و سلول‌های ریزش‌کرده و لنفوسیت‌ها ۱۵٪ از سلول‌های مایع صفاقی را تشکیل می‌دهند. مونوسیت‌های خون محیطی و ماکروفاژها، اجزای سلولی کلیدی سیستم ایمنی در مایع صفاقی هستند^[۳]. بنابراین در چنین شرایطی، مایع پریتونال، خود را برای دفاع علیه حملات آماده کرده است. تعداد ماکروفاژها طی سیکل قاعدگی متغیر است؛ و این تعداد در دوره‌ی یایسگی به اوج خود می‌رسد. ماکروفاژها برای پاک‌سازی ریزش‌های آندومتر، اسپرماتوزوای پیر و سلول‌های فولیکولی از حفره‌ی صفاقی ضروری هستند. این سلول‌ها به سیستم‌های مختلفی مجهز هستند که در رهاسازی سایتوکاین‌ها، فاگوسیتوز و سایتوتوکسیسیتی مداخله می‌کنند. ماکروفاژهای صفاقی، فعالیت آنزیمی بیشتری نسبت به مونوسیت‌های در گردش دارند. در زنان مبتلا به آندومتریوز، ماکروفاژها افزایش می‌یابند و در سطح بالای فعالیت خود قرار دارند. ترشح فاکتورهای C3 و C4، کمپلمان و فسفولیپاز لیپوزومی، با اثرگذاری بر فسفولیپید غشاء، منبع اسید آراشیدونیک در مسیر سنتز پروستاگلاندین‌ها است. بیان آنزیم‌های لیپوزومی و غشایی (اسیدفسفاتاز، اسیدیدرولاز و پروتياز) و متابولیت‌های اکسیژن و بیان مارکرهای اختصاصی (CD14 و HLA-DQ) در ماکروفاژهای بیماران آندومتریوز افزایش می‌یابد^[۴]. از سوی دیگر ماکروفاژهای صفاقی در حذف گلبول‌های قرمز، اجزا بافت آسیب‌دیده و سلول‌های اپوپتوتیک از حفره صفاقی نقش دارند. در شرایط آزمایشگاهی، مونوسیت/ماکروفاژهای اتولوگ بیماران آندومتریوز و محصولات ترشح‌شده از آنها، تکثیر سلول‌های آندومتر خارجی و عادی (Eutopic) را تحریک می‌کنند و سبب کاهش اپوپتوز سلول‌های آندومتر می‌شوند^[۵]. فاکتورهای متعددی از جمله قاعدگی عقب‌گرد، آنتی‌ژن‌های اسپرم، عفونت‌های لگنی،

نرگس رومنده MSc

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

ابوطالب صارمی MD

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

احد زارع PhD

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

چکیده

مقدمه: آندومتریوز بیماری شایع زنان در سنین باروری است که با رشد بافت شبه آندومتر و استرومایی خارج از حفره رحمی شناخته می‌شود. این عارضه یکی از علل مهم ناباروری نیز محسوب می‌گردد. علت آندومتریوز به طور کامل مشخص نمی‌باشد، اما مقالات متعددی سیستم ایمنی را در پاتوژنز این بیماری دخیل می‌دانند. همچنین آندومتریوز به عنوان یک بیماری التهابی شناخته شده است و نقص در عملکرد و پاسخ سیستم ایمنی در آن مشهود است. بر این اساس، گسترش آندومتریوز ممکن است توسط فاکتورهای ایمونولوژیک متعددی نظیر ایجاد اتوآنتی‌بادی، عدم شناسایی و پاکسازی سلول‌های آندومتر خارج رحمی توسط سیستم ایمنی، تحت تأثیر قرار گیرد. در مقاله حاضر، دانش اخیر پیرامون نقش عوامل ایمونولوژیک در زنان با عارضه آندومتریوز مطرح می‌گردد که مبنایی برای توسعه روش‌های جدید مدیریت و درمان بیماران مذکور خواهد بود. در این مطالعه مروری، مطالب پایه از کتب مرجع و مطالب جدید از پایگاه اطلاعاتی Pubmed, Science Direct, Google Scholar در محدوده زمانی ۱۹۸۰-۲۰۱۵ جستجو شدند.

نتیجه‌گیری: عوامل ایمونولوژیک می‌توانند به عنوان فاکتورهای حائز اهمیت در پیشگیری و درمان در آندومتریوز مطرح شوند. همچنین انجام مطالعات بالینی می‌تواند به درک بهتر مکانیسم اثر و نقش فاکتورهای ایمونولوژیک در پیشگیری و درمان بیماری آندومتریوز کمک نماید.

کلیدواژه‌ها: آندومتریوز، ایمونولوژی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۴/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۷/۰۶

*نویسنده مسئول: zare-a@alumnus.tums.ac.ir

مقدمه

ایجاد بافت آندومتر، طی فرآیند آندومتریوز، اغلب به سبب بیان عقب‌گرد سلول‌های آندومتر (Endometrial Cells) و انتشار قطعات بافت آندومتر در جایگاهی خارج از محل کاشت، به وجود می‌آید. بدن زنان سالم، این سلول‌ها را به شکل طبیعی از جایگاه خارج رحمی حذف می‌کند. در حذف سلول‌های آندومتر خارجی، سیستم دفع ایمنی، سلول‌هایی که دچار مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شوند را حذف می‌کند؛ نقص در سیستم ایمنی سلولی یا کاهش اپوپتوز سلول‌های آندومتری خارجی، ممکن است به بقا و لانه‌گزینی سلول‌های نابه‌جا منجر شود. به دنبال رشد آندومتر خارج از رحم، اینفیلتراسیون سلول‌های ایمنی نیز افزایش می‌یابد^[۱]. مراقبت ایمنی ناقص در زنان مبتلا به آندومتریوز موجب پایداری و پیشرفت بافت آندومتریوز خارج از رحم می‌شود. سیستم ایمنی در هومیوستاز حفره صفاقی نقش دارد و تغییر در عملکرد این سیستم در آندومتریوز حایز اهمیت است. این بیماری هزینه‌های بسیار زیادی را در سراسر دنیا برای جوامع به بار می‌آورد. گزینه‌های درمانی متعددی برای این اختلال وجود دارد؛ از جمله درمان‌های هورمونی و جراحی که هیچ‌یک درمان قطعی محسوب نمی‌شوند.

در این مقاله، ارتباط میان سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی با آندومتریوز را به طور مختصر تبیین کرده‌ایم و در سیر بهبود این

همچنین کاهش فعالیت سیتوتوکسیک سلول NK علیه سلول آندومتر اتولوگ، ممکن است مقاومت افزایش یافته این سلول‌ها نسبت به سیتولیز وابسته به سلول NK را منعکس کند. این موضوع نشان می‌دهد که در عارضه آندومتریوز، تغییر در پاسخ ایمنی، همزمان با ناهنجاری‌های آندومتر رخ می‌دهد. اگر فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های NK، یکی از اجزای سیستم ایمنی دفاعی بقایای قاعدگی باشد، بنابراین کمبود و نقص سلول‌های NK ممکن است در ایجاد آندومتریوز نقش داشته باشند. قابلیت لیز سلول‌های آندومتر توسط سلول‌های NK به طور عمیقی با بیان مولکول‌های HLA (Human Leukocyte Antigen) کلاس I مرتبط است. تعداد مولکول‌های MHC کلاس I در سلول‌های نابجا (Ectopic) نسبت به سلول‌های عادی (Eutopic) بیشتر است. تنظیم کاهشی مولکول‌های MHC کلاس I، قابلیت لیز شدن آنها را افزایش می‌دهد. بیان MHC-I، هم شناسایی توسط مکانیزم NK، با واسطه‌ی سایتوکاین (به صورت موضعی، نظیر IFN γ که بیان MHC-I را افزایش می‌دهد و هم مکانیزم‌های با واسطه‌ی هورمون، می‌توانند برای تنظیم بیان این مولکول‌های غشایی لازم باشند)^[6].

سلول‌های NK رحمی، آندومتریوز و ناباروری

سلول‌های uNK (Uterin Natural Killer Cells)، جمعیت سلولی NK مجزا، در آندومتر رحمی هستند و نقش خاصی برای این محیط زیستی ایفا می‌کنند. سلول‌های uNK از نظر تعداد، در طول فاز تکثیری، در چرخه قاعدگی تراکم کمی دارند اما در فاز ترشحي پس از تخمک‌گذاری، تکثیر می‌یابند. در این مرحله از سیکل قاعدگی، تعداد سلول‌های uNK، با مهاجرت از خون محیطی و تمایز از سلول‌های بنیادی خون‌ساز، افزایش می‌یابد و تداوم و تکثیر سلول‌های uNK رخ می‌دهد. اگر لانه‌گزینی موفق و بارداری متعاقب آن رخ دهد، در اوایل بارداری سلول‌های uNK به عنوان یک ارتشاح متراکم، اطراف سلول‌های تروفوبلاست، جایگیری و تجمع می‌کنند. بنابراین، سلول‌های uNK به عنوان یکی از عوامل مهم بارداری موفق توصیف شده‌اند و در مطالعات ناباروری به عنوان یک موضوع اصلی، مورد پژوهش قرار می‌گیرند. به احتمال زیاد به همین دلیل است که نقص در فعالیت سلول‌های NK که به پاتوژن آندومتریوز کمک می‌کند، به گونه قابل توجهی بر باروری تاثیر می‌گذارد. برای موفقیت لانه‌گزینی و بارداری، داخل رحم پذیرنده، یک آندومتر مورد نیاز است. با توجه به اینکه سلول‌های عملکردی uNK برای لانه‌گزینی و بارداری موفق، حیاتی هستند، پس تغییر در فعالیت آنها ممکن است کلیدی برای فهم ناباروری مرتبط با آندومتریوز باشد.

ماست سل‌ها

شواهد، حاکی از وجود التهاب آلرژیک، در عارضه آندومتریوز است. تعداد زیاد ماست سل‌های فعال شده در آندومتریوز، به شدت بر هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین و اوروکورتین اثر مثبت دارد که هر دو آنها می‌توانند ماست سل را فعال نموده و در طول فرایند آندومتریوز به شکل فیبروز و التهاب دخالت کنند^[12].

ماست سل‌ها که از پیش‌سازهای مغز استخوان مشتق می‌شوند، به عنوان سلول‌های اجرایی اصلی در واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع I یا آلرژیک نقش دارند. به دنبال اتصال متقاطع گیرنده‌های IgE در سطح ماست سل‌ها، مدیاتورهای پیش‌التهابی از پیش ساخته شده (نظیر هیستامین، سروتونین و پروتيازها)، متابولیت‌های اسیداراشیدونیک (لکوترین C4، PGD-2 و PAF) و

ضایعات آندومتریوتیک و برخی مواد شیمیایی، می‌توانند ماکروفاژهای صفاقی را فعال کنند^[6]. عملکرد فاگوسیتوز ماکروفاژها برای حذف ضایعات قاعدگی در زنان سالم ضروری به نظر می‌رسد. ماکروفاژها از طریق گیرنده‌های رفتگر، این عملکرد را برعهده دارند؛ گیرنده‌های مذکور، از طریق سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد متعددی، تنظیم می‌شوند. بنابراین افزایش ماکروفاژهای صفاقی غیرچسبده و بدون گیرنده رفتگر، ممکن است در پاتوژن آندومتریوز دخیل باشند^[7]. به علاوه، کشندگی (Cytotoxicity) ماکروفاژهای صفاقی در آندومتریوز شدید، به صورت وابسته به پروستاگلاندین کاهش می‌یابد^[8].

نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها به عنوان اولین سلول حاضر در التهاب، طول عمر کوتاهی دارند. میزان اپوپتوز نوتروفیل‌های جدا شده از زنان سالم در صورت انکوبه با پلازما یا مایع صفاقی بیماران مبتلا به آندومتریوز، کاهش می‌یابد^[9].

سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک (Dendritic Cells) نوعی از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (Antigen Presenting Cells; APCs) به شمار می‌روند که پردازش و عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T بکر را برعهده دارند. این سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی و در حضور IL-4/GM-CSF همانند ماکروفاژها، از مونوسیت‌ها مشتق شده و در صورت مواجهه با آنتی‌ژن و عرضه آن بالغ می‌شوند. بنابراین سلول‌هایی قدرتمند در شناسایی و عرضه آنتی‌ژن به منظور آغاز پاسخ ایمنی آدپتیو به شمار می‌روند. این سلول‌ها همچنین با عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T در تیموس، در جلوگیری از خودایمنی نقش دارند. سلول‌های دندریتیک نابالغ در ضایعات آندومتریوتیک و اطراف پرده صفاقی بیماران مبتلا به آندومتریوز یافت می‌شوند. به علاوه تعداد سلول‌های دندریتیک بالغ به میزان قابل توجهی در لایه‌های پایه و عملکردی آندومتر زنان با این عارضه کاهش می‌یابد^[10].

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

سلول‌های NK، حدود ۱۰٪ لنفوسیت‌های گردش خون را تشکیل می‌دهند؛ لنفوسیت‌ها، سلول‌های لنفوییدی ذاتی با توانایی کشتن سلول‌های بدخیم یا آلوده، بدون حساسیت قبلی هستند. عملکرد این سلول‌ها توسط سیگنال‌های آغاز شده با تعامل مولکول‌های سطح سلول فعالی و مهاری NK کنترل می‌شوند^[2]. سلول‌های NK، لنفوسیت‌های گرانول‌دار بزرگ هستند که هدف خود را می‌توانند از طریق ADCC از بین ببرند. به واقع، سلول‌های NK، سلول‌های اجرایی هستند که معمولاً سلول‌های توموری، آلوده به ویروس و سلول‌های بافت پیوند شده را شناسایی نموده و از بین می‌برند. فعالیت کاهش یافته‌ی سلول NK و سلول‌های Tc (T Cytotoxic) علیه سلول‌های آندومتر اتولوگ در زنان آندومتریوز شناسایی شده است که با مرحله بیماری مرتبط است. همچنین در مایع صفاقی این بیماران، فعالیت مهاری سلول NK نسبت به مایع صفاقی زنان بارور (گروه کنترل) به میزان زیادی بالاتر است. برخی محققان این یافته‌ها را در سرم و مایع حفره لگنی بیماران آندومتریوز تایید می‌کنند^[11].

برخی محققان کاهش فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های NK، در برابر سلول‌های آندومتر اتولوگ و هترولوگ در زنان مبتلا به آندومتریوز را اثبات کرده‌اند. این کاهش هم در سلول‌های NK خون محیطی و هم سلول‌های NK صفاقی مشاهده شده است.

سایتوکاین‌های پیش‌تهابی نظیر IL-1، TNF- α ، IL-6، همراه با یکدیگر بر ماهیچه صاف، بافت هم‌بند، رگ‌ها و سلول‌های التهابی اثر می‌گذارند و مسئول علائم بالینی پاسخ‌های آلرژیک هستند.

افزایش تعداد ماست‌سل‌ها در آندومتریوز صفاقی و تخمدان، در فیبروز و چسبندگی این ضایعات نقش دارد. ماست‌سل‌ها تنها سلول‌هایی هستند که TNF- α و هیستامین را به صورت ذخیره در گرانول‌های سیتوپلاسمی خود دارند که از طریق اگزوسیتوز در ضایعات آندومتریوتیک رها می‌شوند [12].

ایمنی هومورال

آنتی‌بادی‌ها یا ایمونوگلوبولین‌ها که محصول اصلی ایمنی هومورال بوده و توسط لنفوسیت‌های B ترشح می‌شوند از فاکتورهای مهم سیستم ایمنی هستند؛ این ایمونوگلوبولین‌ها شامل کلاس‌های IgM، IgG، IgA، IgE هستند که نقش بیشتر آنها در آندومتریوز مورد مطالعه قرار گرفته است.

لنفوسیت‌های B

سلول‌های B، پیش‌ساز پلاسماسل‌ها به عنوان سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی محسوب می‌شوند. لنفوسیت‌هایی از نوع B که مارکر CD5 را در سطح خود بیان می‌کنند و ۱۵٪ تا ۲۰٪ از جمعیت سلول‌های B را به خود اختصاص می‌دهند، مسئول تولید اتوآنتی‌بادی‌ها هستند. در آندومتر رحم، لنفوسیت‌های B حضور گسترده‌ای دارند [1].

به دنبال عارضه آندومتریوز، رسوب موضعی ایمونوگلوبولین‌های IgM، IgG و IgA، فاکتورهای C3 و C4 کمپلمان نیز در آندومتر رخ می‌دهد [13] اما سلول‌های آندومتر، خود به تنهایی قادر به سنتز فاکتورهای کمپلمان هستند؛ لازم به یادآوری است که رسوب موضعی آنتی‌بادی‌ها و فاکتورهای فعال‌شده کمپلمان، بیانگر ایمنی اختصاصی نیست [14]. کاهش C3 و C4 نیز احتمالاً به سبب مصرف موضعی آنها توسط کمپلکس ایمنی است که احتمال پاسخ خودایمنی موضعی را افزایش می‌دهد [15، 16]. همچنین کاهش همه پروتئین‌های کمپلمان، طی عارضه آندومتریوز، بیانگر پاسخ خودایمنی با ایجاد کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی و در پی آن، فعال‌سازی و مصرف فاکتورهای کمپلمان است [6].

آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های ضد آندومتر در داخل سرم، مایع صفاقی و کاشت‌های آندومتر یافت شده‌اند. تیتراژ بالای آنتی‌بادی نسبت به مایع صفاقی در سرم، با واکنش آنتی‌ژن-آنتی‌بادی در حفره صفاقی مرتبط است. آنتی‌بادی‌های ضد آندومتریوز علیه اجزای گرانولار آندومتر تولید می‌شوند که میل ترکیبی پایینی دارند [6].

اتوآنتی‌بادی‌ها: افزایش عملکرد سلول B در زنان مبتلا به آندومتریوز برای اولین بار در سال ۱۹۸۰ مطرح شد [13]. همچنین رسوب IgG و C3 در آندومتر رحم زنان مبتلا به آندومتریوز و کاهش در سطح کل کمپلمان، نشان از واکنش آنتی‌ژن-آنتی‌بادی داخل رحمی دارد [17]. اتوآنتی‌بادی‌های متعددی در آندومتریوز قابل بررسی هستند، از جمله IgG و IgA علیه بافت‌های تخمدان، آندومتر در سرم، ترشحات دهانه رحم و واژن زنان مبتلا به آندومتریوز [18] و همچنین اتوآنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های آندومتر با وزن مولکولی ۲۶ و ۳۴ کیلودالتون که فقط در آندومتریوز شناسایی شدند. آنتی‌بادی‌های ضد ترانسفرین آندومتر، ۲-کرینیک انهیدراز و گلیکوپروتئین (Alpha 2 Heremans Schmidt) نیز در این بیماران یافت شده است [19]. اتوآنتی‌بادی‌های گردشی،

ضد عناصر درون‌سلولی (مانند آنتی‌بادی‌های ضدهسته) یا ضد مواد شیمیایی واردشونده به ساختار سلول (مانند آنتی‌بادی‌های ضد DNA یا ضد فسفولیپید) نیز در این زمره قرار می‌گیرند. همچنین سطح بالای این اتوآنتی‌بادی‌ها در زنان مبتلا به بیماری‌های خودایمن و انواع مختلف نقایص تولید، همچون ناباروری با علت ناشناخته و سقط‌جنین گزارش شده است [20]. مطابق یافته‌ها، اتوآنتی‌بادی‌های گردشی علیه فسفولیپیدها، هیستون‌ها و یا پلی‌نوکلئوتیدها با کاهش موفقیت بارداری، به دنبال IVF ارتباط دارد و مکانیسم این اثر، به احتمال زیاد تداخل با لانه‌گزینی جنین است [21]. علاوه بر اتوآنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های خاص، احتمالاً زنان مبتلا به آندومتریوز سطح بالاتری از اتوآنتی‌بادی ضد بافتی (اتوآنتی‌بادی ضد آندومتر و ضد اندوتلیال) و اتوآنتی‌بادی‌های ضعضو (اتوآنتی‌بادی‌های ضد تخمدان و ضد تیروئید) را داشته باشند [19، 22]. حضور اتوآنتی‌بادی‌های متعدد همراه با فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول B، نشانگر آن است که آندومتریوز ممکن است نوعی بیماری خودایمن محسوب شود [15].

اگر آندومتریوز یک بیماری خود ایمن در نظر گرفته شود، اتوآنتی‌بادی‌ها به دلیل فقدان تحمل خود، یا در نتیجه حساس‌شدن اکتسابی به عوامل آنتی‌ژنی که به‌طور طبیعی بیان نمی‌شوند، ایجاد می‌شوند. همچنین از دست‌دادن تحمل خود، می‌تواند به فقدان سلول‌های T سرکوب‌گر و یا قرارگرفتن در معرض فعال‌کننده‌های بسیار قوی سلول B منجر شود [1].

ایمنی با واسطه سلول

شواهد از نقش اساسی ایمنی سلولی در ناباروری ناشی از آندومتریوز حکایت دارد. افزایش تعداد ماکروفاژهای صفاقی و لنفوسیت‌ها می‌تواند در زنان نابارور مبتلا به آندومتریوز یافت شود که برخی از این سلول‌ها در آندومتریوز فعال هستند.

لنفوسیت‌های T، به عنوان عامل اصلی ایمنی سلولی با نقش اجرایی و تنظیمی، قادر به تخریب اهداف اختصاصی از طریق مکانیزم سایتوتوکسیک هستند، یا از طریق سلول T کمکی، با ارتباط به سلول‌های فرعی و سایر لنفوسیت‌ها می‌توانند هدف خود را مورد تهاجم قرار دهند؛ یا با مهار سیستم ایمنی از طریق سلول‌های T تنظیمی، نقش تنظیمی و مهاری به خود بگیرند. نقص در ایمنی سلولی مانع پاک‌سازی بقایای قاعدگی از حفره صفاقی و در نتیجه سبب کاشت سلول‌های آندومتر در محل دیگر و در نهایت عارضه آندومتریوز می‌شود [23]. نسبت سلول‌های T کمکی به سلول‌های T مهاری، به طور غیرمعمول در خون محیطی و مایع صفاقی زنان مبتلا به آندومتریوز افزایش می‌یابد و به طور کلی، سلول‌های T فعال‌شده در حفره صفاقی این بیماران کاهش می‌یابد [6].

برهم‌کنش، بین سلول‌های T و ماتریکس خارج سلولی در زنان مبتلا به آندومتریوز اثبات شده است. در مدل‌های آندومتریوز انسانی، نقص در پاسخ تکثیری لنفوسیتی و فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های T وجود دارد. تلاش‌های صورت گرفته برای تصحیح این نقص در واکنش علیه آندومتریوم اتولوگ به وسیله IL-2 امیدبخش بوده است [24].

لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T از سلول‌های بنیادی چندتوانه در کبد جنینی و مغز استخوان، نشأت می‌گیرند که با بیان گلیکوپروتئین‌های CD4 و CD8 داخل تیموس، تکامل می‌یابند. سلول‌های TCD4⁺ می‌توانند به سلول‌های Th1 و Th2 تبدیل شوند. سلول‌های Th1،

یا حفره‌های بدن شوند؛ بر همین اساس ممکن است فعالیت‌های اندوکرینی داشته باشند^[11].

سایتوکاین‌ها در سیستم ایمنی، مدیاتورهای کلیدی ارتباط بین سلولی هستند. آنها به صورت پلیپپتید روی سلول‌های هدف متنوعی عمل می‌کنند (مهار تکثیر سلول، جاذب شیمیایی، تمایز؛ اکثر این سایتوکاین‌ها، در غلظت‌های بالا، فعالیت بیولوژیک دارند و با امنیتی بالاتر به گیرنده‌های اختصاصی خود، و همچنین به سطح غشای سلول هدف، اتصال می‌یابند^[11]).

در آندومتریوز، سطح سایتوکاین‌هایی مانند GM-CSF، IL-1، IL-4، IL-6، IL-8، IL-10 و TNF α به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. علاوه بر سایتوکاین‌ها، عوامل رشد متعددی مانند TGF- β ، IGF-1، FGF و VEGF نیز افزایش می‌یابد. بسیاری از این عوامل، تحریک‌کننده‌ی فعالیت سلول‌ها و یا میتوزینیک برای سلول‌های آندومتر هستند^[24].

آندومتر طبیعی عوامل مختلف موثر بر سیستم ایمنی بدن (مانند پروستاگلاندین‌ها یا MCP-1) را تولید می‌کند. قبل از قاعدگی، حمله سریع لکوسیت‌های آزادکننده IL-8 و MCP-1 شناخته شده است. بافت آندومتر سیتوکین‌های پیش‌التهابی و کموکاین‌هایی را که می‌توانند باعث واکنش‌های التهابی شوند، بیان می‌کند. با این حال، در عارضه آندومتریوز، سلول‌ها این عوامل را به شیوه‌ای تغییر یافته، بیان می‌کنند. تولید این سیتوکین‌ها در مایع اسیت بیماران مبتلا به آندومتریوز افزایش می‌یابد؛ این فرآیند تا حدودی با عدم بیان طبیعی گیرنده‌های پروژسترون ارتباط دارد. توانایی کم آندومتر در حمایت از تکثیر لنفوسیت‌های اتولوگ ممکن است به شرح تغییر یافته سیتوکین نیز نسبت داده شود. واضح است که این عوامل به اتصال، تهاجم و تکثیر سلول‌های آندومتریوتیک کمک می‌کند. بیان سیتوکین‌هایی مانند IL-4 و IL-10 در لنفوسیت‌های زنان مبتلا به آندومتریوز افزایش می‌یابد. علاوه بر این، بیان بالای IL-4 در لنفوسیت‌های جدا شده از بافت آندومتر مشاهده شده است. IFN- γ نتیجه‌ی عکس آنچه را که گفتیم نشان می‌دهد. این نتایج، تغییرات در تعادل Th1/Th2 را به سمت سلول‌های Th2 پیشنهاد می‌کند^[24].

سرکوب سیستم ایمنی

به نظر می‌رسد در محافظت افراد مبتلا به آندومتریوز در مقابل آنتی‌ژن‌های خارجی، سیستم ایمنی بدن در محدوده طبیعی باشد. هیچ‌گونه تغییری در مکانیزم‌های دفاعی معمول سیستم ایمنی بدن در میمون‌های رزوس یا زنان مبتلا به آندومتریوز مشاهده نشده است. با این حال، گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که تکرار و تناوب اختلالات آلرژیک و خودایمن و همچنین انواع مختلفی از نیوپلازی در زنان مبتلا به آندومتریوز افزایش می‌یابد. هیچ اطلاعاتی مبنی بر تناوب آندومتریوز در زنان دچار نقص سیستم ایمنی وجود ندارد. با این حال، به طور قابل توجهی، بروز آندومتریوز در میمون‌های رزوس پس از قرارگرفتن در معرض تابش یا درمان با ایمونوتوکسین‌ها افزایش یافته است. وود و همکاران گزارش کردند که میمون‌های رزوس با قرارگرفتن سیستمیک در معرض یک دوز- واحد از تابش پروتون، ۷ تا ۱۰ سال بعد، دو برابر بیشتر از گروه نرمال به آندومتریوز پیشرفته مبتلا شدند. در پژوهشی دیگر، کامپ‌بل و همکاران گزارش کردند که میمون‌های تحت درمان با پلی‌کلرو بی‌فنیل‌ها (Polychlorinated Biphenyls; PCBs) اغلب به گونه‌ای از آندومتریوز تهاجمی که منجر به انسداد روده و مرگ می‌شود، مبتلا می‌شوند. در این

نسبت سلول‌های CD4⁺ را به سلول‌های کشنده افزایش می‌دهند و ایمنی سلولی را تسهیل می‌کنند. سلول‌های Th2 تمایز تعداد سلول‌های B را به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تقویت می‌کنند. سلول‌های Th1 و Th2 از طریق ویژگی‌های سنتز سایتوکاین از یکدیگر تفکیک می‌شوند. سلول‌های TCD8⁺ که به طور کامل فعال شده‌اند، می‌توانند از طریق کشتن سلول‌های آلوده به ویروس، باعث حذف پاتوژن‌های داخل سلولی شوند^[1]. در زنان مبتلا به آندومتریوز می‌توان با اندازه‌گیری‌های فعالیت سیتوتوکسیک، (با استفاده از لنفوسیت‌های خون محیطی و سلول‌های هدف و آندومتری نشان‌دار شده با کروم (Cr)، کاهش لیز سلول هدف را نشان داد^[13]). مشابه لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک، فعالیت سلول‌های Th در مایع صفاقی نیز کاهش می‌یابد که این مساله می‌تواند با غلظت بالای IL-10 ارتباط داشته باشد^[24].

سلول‌های Treg

این سلول‌ها به عنوان زیرگروهی از سلول‌های CD4⁺ خون محیطی، مسئول تنظیم سیستم ایمنی، ایجاد و حفظ تحمل ایمونولوژیک هستند که با تولید سایتوکاین‌های مهاري IL-10 و TGF- β ، فعالیت سلول‌های T اجرایی را کاهش می‌دهند. همچنین فعالیت ماکروفاژها، تکثیر سلول‌های B و T، سلول‌های دندریتیک و عملکرد سلول‌های NK، دگرانولاسیون ماست سل‌ها و ترشح سایتوکاین را تحت تاثیر قرار می‌دهند^[25].

سلول‌های T تنظیمی، در پاتوژن بیماری‌های خودایمن و نیز در پاتوژن آندومتریوز اهمیت دارند. براساس یافته‌های کنونی، سلول‌های Treg در آندومتر عادی، طی فاز تکثیری در بیماران مبتلا به آندومتریوز در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت قابل توجهی را نشان نمی‌دهند. اما برخی در یافته‌ها، هنگامی که خون محیطی بیماران آندومتریوز، نسبت به گروه کنترل سنجیده شد، سطح بالای سلول‌های Treg را در مایع پریتونیاال گزارش کرده‌اند. بنابراین، پاسخ ایمنی اختصاصی موضعی در پریتونیاال با پاسخ سیستمیک متفاوت است. از آنجا که این سلول‌ها فعال‌سازی واکنش‌های سیستم دفاعی بدن را مهار می‌کنند، احتمالاً در تنظیم تحمل بافت آندومتر نقش دارند. از سوی دیگر، فراوانی سلول‌های Treg ممکن است کاهش فنوتیپ آندومتر پاسخگو به پروژسترون را در ارتباط با آندومتریوز منعکس کند^[24].

سلول‌های Th17

سلول‌های Th17 زیرگروه جدیدی از لنفوسیت‌های T محسوب می‌شوند^[26]. مشارکت اصلی این سلول‌ها در بسیاری از بیماری‌های التهابی نظیر آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و مالتیپل اسکلروزیس اثبات شده است. سلول‌های Th17 با تولید و ترشح سایتوکاین IL-17A که پاسخ‌های التهابی را سبب می‌شود، عملکرد اجرایی خود را ایفا می‌کنند^[27]. برخی یافته‌ها، حضور سلول‌های Th17 را در مایع صفاقی بیماران مبتلا به آندومتریوز و نیز بافت آندومتریوتیک تایید نموده و اهمیت IL-17A را طی آندومتریوز نشان می‌دهند^[28].

سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد مرتبط با آندومتریوز

سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد، پروتئین‌ها یا گلیکوپروتئین‌هایی هستند که به طور معمول توسط سلول‌های ایمنی و سلول‌های دیگر به محیط خارج سلولی ترشح می‌شوند. در محیط خارج سلولی، سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد، اثرات خود را بر سلول‌های خودترشح‌کننده (اتوکراین) یا سلول‌های مجاور (پاراکراین) اعمال می‌کنند. برخی از این پروتئین‌ها می‌توانند وارد جریان گردش خون

نمونه‌ها، آندومتريوز تهاجمی روده را درگیر می‌کند و منجر به انسداد روده می‌شود. در میان یک گروه از میمون‌های رزوس که چندین سال قبل در یک پژوهش سم‌شناسی، در معرض دو دوز مختلف از دیوکسین قرار گرفته بودند، مرگ‌ومیر نیز مشاهد شده بود.

درمان

گزینه‌های درمانی متعددی برای این اختلال وجود دارد که از جمله آنها می‌توان به درمان‌های هورمونی و جراحی اشاره کرد؛ با این وصف که هیچکدام از آنها درمان قطعی نیستند. در حال حاضر ایجاد روش‌های جدید برای درمان آندومتريوز، یک نیاز فوری است. افزایش سطح آگاهی از جنبه‌های ایمنی موثر در آندومتريوز، یکی از استراتژی‌های درمانی مفید است. مهار NF-kB می‌تواند به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای درمان آندومتريوز در نظر گرفته شود. با توجه به آزمایش‌های انجام شده روی موش‌ها، زیرواحد p50 از فاکتور نسخه‌برداری NF-kB که به نظر می‌رسد در ایجاد آندومتريوز نقش داشته باشد، ممکن است یک قدم به سوی درمان این عارضه باشد. همچنین مهارکننده‌های ضد-TNF برای درمان آندومتريوز مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، اما باتوجه به مطالعه مروری اخیر، شواهد کافی برای حمایت از کاربرد داروهای ضد-TNF در مدیریت عارضه زنان مبتلا به آندومتريوز، برای تسکین درد لگن وجود ندارد. روش‌های درمانی دیگر هنوز در مرحله تحقیق و بررسی هستند [29].

با توجه به مقاومت ذاتی سلول‌های آندومتري نسبت به اپوپتوز، توانایی این سلول‌ها در تخریب باواسطه سیستم ایمنی بدن و به‌کارگیری فاکتورهای صفای برای رشد خود؛ باید درمان‌های هدفمند برای حمله به این پارامترها طراحی شوند. باتوجه به نرمال‌سازی حساسیت اپوپتوزی و ایمونولوژیک آندومتر خارج رحمی، باید بتوان مکانیزم مسئول این مقاومت را شناسایی کرد. کنترل اثرات TNF α در سنتز کموکاین، فعالیت MMP، رگ‌زایی و تحریک تکثیر EC در بیماران، با استفاده از مهارکننده‌های TNF، باید به لحاظ بالینی مورد بررسی قرار گیرد. به عنوان نمونه، برای مهار آندومتريوز، توانایی پروتئین محلول TNF receptor1، در نمونه بافت رحم انسانی در مدل رت قرار داده شد. فرصت آزمون‌های مشابه برای IL-1 β ، IL-6 و IL-8 وجود دارد.

امکان دیگری که امروزه می‌تواند در کارآزمایی‌های بالینی مورد استفاده قرار گیرد، مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز-2 (COX-2) در زنان مبتلا به آندومتريوز است. با این روش هر دو آنزیم COX-1 و COX-2 در آندومتريوز افزایش می‌یابند. پژوهش‌ها روی بیماران نشان داده است که سطح COX-2 در هر دو بافت داخل رحمی و خارج رحمی افزایش می‌یابد. اهمیت این موضوع اینجا است که با توجه به تعدیل مستقیم رشد EC بر اساس ظرفیت PGE2، فعال‌شدن آنزیم اروماتاز P450، در بیوسنتز استروژن‌ها دخالت دارد و توسط سلول‌های استرومای آندومتر بیان می‌شود. بنابراین انتظار می‌رود مهارکننده‌های COX-2 در ترکیب با مهارکننده‌های اروماتاز، تولید موضعی استروژن را کاهش دهند. علاوه بر این، انتظار می‌رود عملکردهای ایمنی اختصاصی در بیماران مبتلا به آندومتريوز به طرز مطلوبی با این عوامل و بر مبنای ظرفیت پروستاگلاندین‌ها، تنظیم فعال‌سازی و عملکرد بسیاری از سلول‌های پاسخ ایمنی، تعدیل شود.

عوامل ضدالتهابی

اگر علایم و نشانگان آندومتريوز، منعکس‌کننده واکنش‌های

التهابی در محل کاشت خارج رحم است، می‌توان نتیجه گرفت که به لحاظ بالینی، عوامل ضدالتهابی برای درمان مفید خواهند بود. یافته‌ها، استفاده از مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز را برای درمان درد و دسمینوره مرتبط با آندومتريوز موثر می‌دانند اما فواید درمانی این عوامل در نتیجه بارداری هنوز مشخص نشده است.

Danazol اندروژن به طور گسترده در درمان آندومتريوز استفاده شده است. ابتدا تصور بر این بود که این دارو به عنوان آنتی‌گنادوتروپین عمل می‌کند، اما مطالعات بعدی نشان داد که اثرات بیشتری دارد و می‌تواند عملکرد مهار ایمنی مشابه دگزامتازون، بالای پروژسترون را داشته باشد. یکی از عوامل ضدالتهابی مهارکننده فسفودی استراز است [11].

بحث

اینکه به چه دلیل برخی از خانم‌ها به آندومتريوز مبتلا می‌شوند، هنوز به طور کامل شناسایی نشده است. فرضیه برگشت خون قاعدگی به حفره شکمی و در برخی موارد اتصال و چسبندگی به سطح صفاقی و به دنبال آن ایجاد ضایعات، هنوز معتبر و ارزشمند است. با این حال، در این میان حلقه گمشده‌ای وجود دارد؛ اکثر زنان با برگشت خون قاعدگی مواجه‌اند، اما چرا تنها ۱۰٪ آنها به آندومتريوز مبتلا می‌شوند؟ پاسخ این پرسش احتمالاً به وضعیت سیستم ایمنی افراد مربوط است که نقش مهمی در آغاز و پیشرفت بیماری ایفا می‌کند. به‌ویژه براساس یافته‌های کنونی که در این مقاله اجمالاً شرح داده شد، آنگونه که به نظر می‌رسد، سلول‌های ایمنی، در قالب سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش اساسی را در تعیین، قبول یا رد، بقا و نیز تکثیر آندومتر و سلول‌های آندومتريوتیک دارند. علاوه بر این، برهم‌کنش‌های سیستم ایمنی و غدد درون‌ریز به احتمال زیاد می‌تواند در پاتوژنز آندومتريوز نقش داشته باشد.

نتیجه‌گیری

در حال حاضر، آندومتريوز به عنوان یک بیماری با نقص در سیستم اندوکرین و نقص در سیستم ایمنی شناخته می‌شود. طبق یافته‌های متعدد، حضور سلول‌های ایمنی ذاتی در کنترل التهاب ناشی از آندومتريوز و کاهش فعالیت سیتوتوکسیک لنفوسیت‌های T، طی این بیماری و نیز حضور اتوآنتی‌بادی‌های متعدد، در سیر بیماری قابل شناسایی هستند. توجه به سیستم ایمنی در این بیماری بسیار اهمیت دارد. در این راستا درمان‌های ایمونولوژیک در کنترل سیر بیماری حایز اهمیت است. باتوجه به نقش سیستم ایمنی در پاتوژنز آندومتريوز، ارزیابی دقیق فاکتورهای دخیل، می‌تواند در پیشگیری و یافتن درمان مناسب این عارضه، موثر واقع شود.

تشکر و قدردانی: از جناب آقای دکتر پولادی و پژوهشکده صارم به منظور راهنمایی‌های بی‌دریغشان سپاسگذاری می‌نماییم.

تأییدیه اخلاقی: این پژوهش نیاز به تأیید کمیته اخلاق ندارد.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

سهم نویسندگان: نرگس رومنده (نویسنده اول) نگارنده مقدمه (۳۴٪)، ابوطالب صارمی (نویسنده دوم)، نگارنده بحث (۳۳٪)، احد زارع (نویسنده سوم)، روش‌شناس/تحلیلگر آماری (۳۳٪).

منابع مالی: این پژوهش به دلیل مرور مقالات، نیاز به بودجه خاصی ندارد.

- endometriotic tissue. *Fertil Steril*. 1991;55(2):395-402.
- 15- Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease?. *Obstet Gynecol*. 1987;70(1):115-22.
 - 16- Meek SC, Hodge DD, Musich JR. Autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(6 Pt 1):1365-73.
 - 17- Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility?. *Clin Obstet Gynecol*. 1980;23(3):885-93.
 - 18- Mathur S, Peress MR, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ, et al. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol*. 1982;50(2):259-66.
 - 19- Mathur SP. Autoimmunity in endometriosis: Relevance to infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2000;44(2):89-95.
 - 20- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease?. *Hum Reprod Update*. 1998;4(4):360-7.
 - 21- Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, Friberg J, Papierniak C, el-Roeiy A. The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. *Fertil Steril*. 1995;63(3):555-62.
 - 22- Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril*. 2001;76(2):223-31.
 - 23- Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141(4):377-83.
 - 24- Kralickova M, Vetvicka V. Immunological aspects of endometriosis: A review. *Ann Transl Med*. 2015;3(11):153.
 - 25- Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, Tabarkiewicz J, Semczuk A, Rechberger T, et al. T regulatory lymphocytes in patients with endometriosis. *Mol Med Rep*. 2014;10(2):1072-6.
 - 26- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361(9):888-98.
 - 27- Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008;223:87-113.
 - 28- Hirata T, Osuga Y, Takamura M, Kodama A, Hirota Y, Koga K, et al. Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-, and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells. *Endocrinology*. 2010;151(11):5468-76.
 - 29- Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: An update. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(Suppl 1):101-4.
 - 1- Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):245-63.
 - 2- Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C. Natural killer cells: Key players in endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2015;74(4):291-301.
 - 3- Zeller JM, Henig I, Radwanska E, Dmowski WP. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1987;13(3):78-82.
 - 4- Braun DP, Gebel H, House R, Rana N, Dmowski NP. Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1996;65(6):1125-9.
 - 5- Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):727-32.
 - 6- Vinatier D, Dufour P, Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1996;2(5):371-84.
 - 7- Santanam N, Song M, Rong R, Murphy AA, Parthasarathy S. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis. *Free Radic Res*. 2002;36(12):1315-21.
 - 8- Braun DP, Gebel H, Rotman C, Rana N, Dmowski WP. The development of cytotoxicity in peritoneal macrophages from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1992;57(6):1203-10.
 - 9- Kwak JY, Park SW, Kim KH, Na YJ, Lee KS. Modulation of neutrophil apoptosis by plasma and peritoneal fluid from patients with advanced endometriosis. *Hum Reprod*. 2002;17(3):595-600.
 - 10- Schulke L, Berbic M, Manconi F, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(7):1695-703.
 - 11- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(1):1-10.
 - 12- D'Cruz OJ, Uckun FM. Targeting mast cells in endometriosis with janus kinase 3 inhibitor, JANEX-1 *Am J Reprod Immunol*. 2007;58(2):75-97.
 - 13- Startseva NV. Clinical immunological aspects of genital endometriosis. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1980;(3):23-6. [Russian]
 - 14- Isaacson KB, Xu Q, Lyttle CR. The effect of estradiol on the production and secretion of complement component 3 by the rat uterus and surgically induced