Research Paper

Evaluation of peripheral blood CD3-CD56+CD16+NK cells percentage and count in pregnant women with IUGR fetus compared to pregnant women with normal fetus

Somayeh Hajmahmoodi[1], Sedigheh Hantoushzadeh[2], Tooba Ghazanfari[3*], Maryam Rajabnia Chenary[1]

1. Department of Immunology, School of Medicine, Tehran, Iran
2. Department of Perinatology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

*** Corresponding author e-mail:** tghazanfari@yahoo.com

Citation: Hajmahmoodi S, Hantoushzadeh S, Ghazanfari T, Rajabnia Chenary M. Evaluation of peripheral blood CD3-CD56+ CD16+ NK cells percentage and count in pregnant women with IUGR fetus compared to pregnant women with normal fetus. Daneshvar Medicine 2021; 29(3):57-65. doi: 10.22070/DANESHMED.2021.14098.1051

Abstract

Background and Objective: Intrauterine growth restriction (IUGR) is one of the pregnancy problems that can be caused by improper vascular changes. Due to the role of NK cells in IUGR and the difficulties of studying them in tissues, it is necessary to study them in peripheral blood. The aim of this study was to evaluate the percentage and number of peripheral blood CD3-CD56+CD16+NK cells in pregnant women with IUGR fetus..

Materials and Methods: 18 pregnant women with IUGR fetus and 15 pregnant women with healthy fetus were invited. The number and percentage of peripheral blood CD3-CD56+CD16+NK cells in both groups were assessed by flow cytometry.

Results: The percentage of CD3-CD56+CD16+NK cells in the patient and healthy groups was 24.11 and 26.17, respectively. The number of these cells was 97.27 in the patient and 129.7 in the healthy group. No significant difference was observed between the two groups by Mann-Whitney analysis. Spearman analysis showed a significant relationship between age and NK cells in the patient group.

Conclusion: The comparison of percentage and number of CD3-CD56+CD16+NK cells in the patient group with the control group was not significantly different which could be due to the lack of analysis of NK cell subgroups. In future studies, analysis of NK subtypes should be investigated. Considering the significant relationship between age and the number and percentage of NK cells in the patient group, it seems that increasing age as a negative factor is associated with a decrease in these cells.

Keywords: Intrauterine growth restriction (IUGR), NK cells, Peripheral blood

Received: 29 May 2021
Last revised: 07 Aug 2021
Accepted: 23 Aug 2021

مقاله پژوهشی

بررسی درصد و تعداد سلول های CD3-CD56+CD16+NK خون محیطی در زنان باردار دارای جنین IUGR

نویسندگان: سمیه حاج محمودی[۱]، صدیقه حنطوش‌زاده[۲]، طوبی غضنفری[۳*]، مریم رجب‌نیا چناری[۱]

۱. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی شاهد، تهران، ایران
۲. گروه پریناتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: طوبی غضنفری **Email: tghazanfari@yahoo.com**

چکیده

مقدمه و هدف: محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR)، یکی از مشکلات بارداری است که تغییرات نامناسب عروق در این دوران، می تواند باعث بروز آن شود. با توجه به نقش سلول های NK در IUGR و مشکلات مطالعه آن ها در بافت، بررسی آن ها در خون محیطی ضروری است. هدف ما در این مطالعه بررسی درصد و تعداد سلول های CD NK+16CD+56CD-3 خون محیطی در زنان باردار دارای جنین IUGR است.

مواد و روش ها: از ۱۸ زن باردار با جنین IUGR و۱۵ زن باردار با جنین سالم دعوت شد. تعداد و درصد سلول های CD NK+16CD+56CD-3 خون محیطی در دو گروه به روش فلوسایتومتری بررسی شد.

نتایج: درصد سلول‌های CD NK+16CD+56CD-3در گروه بیمار و سالم، به ترتیب ۲۴/۱۱ و ۲۶/۱۷ مشاهده گردید. تعداد این سلول ها در گروه بیمار ۹۷/۲۷ و در گروه سالم ۱۲۹/۷ مشاهده گردید. با آنالیز آماری من- ویتنی تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید. با آزمون اسپیرمن، ارتباط معنی داری بین سن و سلول های NK در گروه بیمار مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: مقایسه درصد و تعداد سلول‌های CD NK+16CD+56CD-3 در گروه بیمار با گروه کنترل، تفاوت معنی داری نداشت که می تواند به دلیل عدم آنالیز زیرگروه های سلول NK باشد. در مطالعات بعدی آنالیز زیرگروه های NK بررسی گردد. با توجه به ارتباط معنی دار سن با تعداد و درصد سلول های NK در گروه بیمار، به نظر می رسد افزایش سن به عنوان یک فاکتور منفی در بارداری، با کاهش این سلول ها همراه است.

واژه های کلیدی: محدودیت رشد داخل رحمی، سلول‌های کشنده طبیعی، خون محیطی

دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۲۹
آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۰/۰۵/۱۶
پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۰۱

مقدمه

محدودیت رشد داخل رحمی[1] (IUGR) یا محدودیت رشد جنین[2] (FGR) یکی از مشکلات بارداری است که با ناتوانی جنین در رسیدن به پتانسیل رشد ژنتیکی تعیین شده خود به دلیل محدودیت رشد آسیب‌شناختی در رحم تعریف می‌شود(۱).تعریف متداول، وزن زیر صدک دهم است که نشان می‌دهد جنین مبتلا وزن کمتری نسبت به ۹۰٪ سایر جنین‌ها در همان سن حاملگی دارد (۴-۱).

در جنین‌های IUGR، خطراتی مانند تولد نوزاد مرده، مرگ نوزاد، زایمان زودرس، عوارض نوزادی و رشد عصبی غیر طبیعی وجود دارد. اختلالات مزمن بزرگسالان مانند چاقی، دیابت، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی نیز تهدیدات جدی دربلند مدت برای این جنین‌ها است. محدودیت رشد جنین، خطرات جدی برای مادر نیز به همراه دارد. مثلا در بارداری‌های بعدی، خطر پره‌اکلامپسی و جدا شدن جفت افزایش می‌یابد. هم‌چنین به دنبال تولد نوزاد با رشد محدود شده، افزایش خطر بیماری قلبی ایسکمیک و مرگ زودرس برای مادر وجود دارد (۵). خطرات و عوارض این مشکل، نه تنها منجر به استرس روحی و روانی برای بیماران می‌شود بلکه با هزینه‌های هنگفتی برای سیستم درمانی نیز همراه است. بنابراین، درک مکانیسم‌های موجود در IUGR به منظور تدوین رویکردهای منطقی برای پیشگیری از آن و تقویت بارداری طبیعی از اهمیت حیاتی برخوردار است (۶).

تغییرات نامناسب عروق و اختلال در بازسازی شریان های مارپیچی در دوران بارداری، می‌تواند باعث بروز پرهاکلامپسی، IUGR، تولد زودرس یا سقط جنین گردد (۹-۷). یکی از سلول‌های دخیل در این امر، سلولهای کشنده طبیعی (NK cell) هستند (۱۰). طی مرحله قبل از تخمک‌گذاری، فقط تعداد کمی از سلول‌های کوچک و گرانولار NK در آندومتر وجود دارد (۱۱). در طی مرحله ترشحی چرخه قاعدگی با افزایش سطح پروژسترون، افزایش چشمگیری در تعداد این سلول‌ها وجود دارد. در صورت بروز حاملگی این تعداد بیشتر می‌شود. سلول‌های NK، گرانوله شده و با عروق و غدد آندومتر ارتباط برقرار می‌کنند (۱۲،۱۳). سلول‌های کشنده طبیعی رحم (uNK) بیش از ۷۰٪ از لکوسیت‌های دسیدوا در سه ماهه اول بارداری انسان را تشکیل می‌دهند (۱۴). سلول‌های NK از طریق گیرنده سلول‌های NK (NKR) و مجموعه سازگاری بافتی اصلی(MHC)، مهاجرت EVT[3] ها و بازیابی عروق مارپیچی را تنظیم می‌کنند (۱۵). سلول‌های uNK، تولید کننده قوی عوامل رگ‌زایی و مولکول‌های ضدالتهاب هستند. کمبود سلول NK، جذب زیاد سلول‌های Th۱۷ را تقویت می‌کند. سلول‌های Th۱۷ باعث التهاب پاتوژنیک می‌شوند. در یک محیط با تولرانس ایمنی ضعیف و اختلال رگ‌زایی، سلول‌های NK احتمالاً باعث از دست دادن جنین می‌شوند (۱۶).

با توجه به نقش مهم سلول‌های NK در بروز IUGR و مشکلات مطالعه آن‌ها در بافت، بررسی آن‌ها در خون محیطی ضروری به‌نظر می‌رسد. مطالعه سلول‌های NK بر اساس دو مارکر CD۵۶ و CD۱۶ که مارکرهای اصلی در بخش اعظم سلول‌های NK خون محیطی هستند و در سایر اختلالات بارداری نیز اهمیت زیادی دارند (۱۹-۱۷)، در ارتباط با بروز IUGR بسیار مفید خواهد بود. با توجه به این‌که تاکنون مطالعه‌ای برای بررسی تعداد این سلول‌ها (بر اساس دو مارکرCD۵۶ و CD۱۶) در خون محیطی زنان باردار دارای جنین IUGR انجام نشده است، لذا ما در این مطالعه برآن شدیم تا به بررسی تعداد سلول‌های NK $CD56^{+}CD16^{+}$ خون محیطی در زنان باردار دارای جنین IUGR بپردازیم.

مواد و روش‌ها

بیماریابی و نمونه گیری

در یک مطالعه موردی شاهدی، ۱۸ نفر از زنان باردار دارای جنین مبتلا به IUGR (گروه بیمار) که در سال ۹۹-۹۸ به بیمارستان امام خمینی مراجعه نموده و در دسترس متخصص همکار زنان بودند و جهت شرکت در مطالعه رضایت داشتند، انتخاب شدند. معیارهای ورود برای گروه بیمار شامل این موارد است: تشخیص قطعی IUGR توسط متخصص زنان و زایمان؛ سن ۴۰-۲۰ سال؛ رضایت

[1] Intrauterine growth restriction(IUGR)
[2] Fetal growth restriction(FGR)
[3] extravillous trophoblast

آگاهانه بیماران جهت شرکت در مطالعه؛ عدم وجود نارسایی ژنتیکی؛ عدم وجود عفونت؛ سیگاری نبودن بیمار؛ هیچ دارویی بجز مکمل روتین بارداری نگرفته باشد. برای گروه کنترل نیز ۱۵ فرد باردار با جنین سالم که از نظر سن و خصوصیات دموگرافیک با گروه بیمار، همسان سازی شده بودند انتخاب شده و مورد بررسی قرار گرفتند. این پروژه در کمیته اخلاق پژوهش های زیست پزشکی دانشگاه شاهد بررسی شده و با کد کمیته اخلاق مصوب IR.SHAHED.REC.1399.083 گردید. پس از کسب رضایت آگاهانه، از هر فرد ۳ میلی لیتر خون محیطی جهت انجام آزمایش گرفته شد. نمونه گیری از هر دو گروه در هفته ۳۴-۲۸ بارداری انجام گرفت.

شمارش تعداد سلولهای سفید خونی(WBC)

تعداد سلول های سفید خون محیطی (WBC) افراد و تعداد سلول های لنفوسیت، منوسیت، ائوزینوفیل، بازوفیل و نوتروفیل با سل کانترمدل i500 Sysmex XS- تعیین شد.

فلوسایتومتری

بررسی مارکرهای سطحی سلول های مورد بررسی توسط دستگاه فلوسایتومتری FACS Calibure چهاررنگی (ساخت شرکت بکتون دیکسنون BD، امریکا) انجام گرفت. بدین منظور ۱۰۰ میکرولیتر خون تام تازه (با ضدانعقاد) در لوله مخصوص فلوسایتومتری ریخته شد. ۲/۵ میکرولیتر از هر یک از آنتی بادی های موردنظر به آن اضافه شد. نمونه ها پس از ورتکس کوتاه، ۲۰ دقیقه در دمای محیط و تاریکی نگهداری شدند. سپس۲ میلی لیتر محلول لیز RBC (خریداری شده از شرکت BD) به همه لوله ها اضافه شد و بعد از ورتکس کوتاه، ۱۵ دقیقه در تاریکی و دمای محیط نگهداری شد. در مرحله بعد ۲ میلی لیتر از PBS به تمامی لوله ها اضافه شد و پس از ورتکس کوتاه، تمام نمونه ها ۵ دقیقه با دور 300 g سانتریفیوژ شدند. محلول رویی را دور ریخته و ۳ میلی لیتر از PBS به تمامی لوله ها اضافه شد. مجددا ورتکس و سانتریفیوژ را تکرار نموده، محلول رویی را دور ریخته و ۲۰۰ میلی لیتر PBS به تمامی لوله ها اضافه نموده و خوانش با دستگاه فلوسایتومتر انجام گرفت.

جهت بررسی درصد سلول های NK، آنتی بادی های کونژوگه با مواد فلورسنت شامل آنتی بادی های مونوکلونال انسانی FITC-56CD Anti-Human، APC-16CD Anti-Human استفاده شد. همه آنتی بادی ها از شرکت Biolegend ساخت کشور آمریکا تهیه شدند. نمونه ها پس از خوانش، توسط نرم افزار FlowJo-۱۰ آنالیز شدند. ابتدا محدوده لنفوسیتی بر اساس FSC درمقابلSCC تعیین شد. سپس گروه سلول های CD ۳- گیت شده و درصد جمعیت سلول های CD+56CD-۱۶+ 3 CD به عنوان سلول های NK مشخص شدند. برای یافتن تعداد این سلول ها، درصد آن ها در تعداد سلول های CD۳-، ضرب شده و بر ۱۰۰ تقسیم شد. در هر آنالیز، تقریبا تعداد صدهزار سلول توسط دستگاه شمارش شد.

روش های آماری

مقایسه بین دو گروه بیمار و کنترل از نظر درصد و تعداد سلول های NK با آزمون من ویتنی انجام شد. آنالیز داده ها با نرم افزار GraphPad Prism انجام شد و مقدار P-value کمتر از ۵ درصد به عنوان سطح معنی داری انتخاب شد.

برای تعیین ارتباط بین درصد و تعداد سلول های NK با سن، BMI، وزن جنین و سن بارداری از شیوه محاسبه ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد.

نتایج

نتایج این مطالعه شامل بررسی درصد و تعداد سلول های NK و بررسی ارتباط آن ها با سن، BMI، وزن جنین و سن بارداری می باشد که بر روی ۱۸ زن باردار با جنین IUGR و ۱۵ زن باردار با جنین سالم به عنوان گروه کنترل انجام شد. تمام افراد از بین مراجعین به بخش زنان و زایمان بیمارستان امام خمینی (ره) انتخاب شدند. میانگین سنی گروه بیمار در زمان نمونه گیری ۳۰/۰۰±۵/۰۰ سال و در گروه کنترل ۳۱/۰۰±۴/۰۰ سال بود (P-=۰/۳۹۶ value). میانگین سن بارداری گروه بیمار در زمان نمونه گیری ۳۱/۰۰±۲/۰۰ هفته و در گروه کنترل ۳۲/۰۰±۲/۰۰ هفته بود (P-value=۰/۲۲۲).

در این مطالعه، طبق نتایج به دست آمده بین گروه بیمار و

کنترل، تفاوتی از نظر تعداد مطلق سلول های گلبول سفید، لنفوسیت، منوسیت، بازوفیل، ائوزینوفیل و نوتروفیل مشاهده نشد (جدول۱).

جدول ۱. مقایسه نتایج حاصل از تعداد سلول‌های سفید خونی در گروه بیمار و کنترل

گروه		تعداد	میانگین (/µL)	انحراف معیار	P-value*
گلبول های سفید	کنترل	۱۵	۱۰۴۹۹	۲۲۸۴	۰/۸۶۶
	بیمار	۱۸	۹۸۹۷	۲۶۲۷	
لنفوسیت	کنترل	۱۵	۱۹۷۱	۳۷۲/۸۰	۰/۴۵۹
	بیمار	۱۸	۱۸۶۰	۴۶۲/۶۰	
منوسیت	کنترل	۱۵	۷۶۷/۳۰	۱۷۱/۴۰	۰/۴۰۵
	بیمار	۱۸	۷۳۴/۴۰	۲۹۰/۲۰	
بازوفیل	کنترل	۱۵	۲۲/۰۰	۹/۴۱	۰/۰۸۱
	بیمار	۱۸	۲۷/۷۸	۹/۴۳	
ائوزینوفیل	کنترل	۱۵	۱۱۹/۳۰	۶۶/۷۰	۰/۵۳۷
	بیمار	۱۸	۱۵۴/۴۰	۱۱۹/۱۰	
نوتروفیل	کنترل	۱۵	۷۶۱۹	۲۰۵۶	۰/۹۹۳
	بیمار	۱۸	۷۱۱۷	۲۱۳۶	

* **P**<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری درنظر گرفته شده است.

در این مطالعه، طبق نتایج به دست آمده، درصد و تعداد سلول های NK در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی داری نشان نداد (جدول۲).

جدول ۲. مقایسه نتایج حاصل از درصد و تعداد سلول‌های NK در گروه بیمار و کنترل

گروه		تعداد	میانگین	انحراف معیار	P-value
تعداد **NK**	کنترل	۱۵	۱۲۹/۷۰	۸۳/۷۹	۰/۲۵۹
	بیمار	۱۸	۹۷/۲۷	۴۶/۷۲	
NK%	کنترل	۱۵	۲۶/۱۷	۱۳/۶۰	۰/۵۸۰

در این مطالعه، آزمون همبستگی در گروه بیمار بین درصد و تعداد سلول های **NK** با سن، **BMI**، وزن جنین و سن بارداری انجام شد. ارتباط معناداری بین تعداد و درصد این سلول ها با سن در گروه بیمار مشاهده گردید.(جدول۳).

جدول ۳. بررسی همبستگی سلول‌های NK با فاکتورهای دموگرافیک

	گروه	سن		شاخص توده بدنی		سن بارداری		وزن جنین	
		P	r	P	r	P	r	P	r
درصد CD۳⁻CD۵۶⁺CD۱۶⁺NK	کنترل	۰/۲۷۴	-۰/۳۰۲	۰/۷۳۲	۰/۰۹۶	۰/۳۱۱	۰/۲۸۱	۰/۷۹۰	۰/۰۷۵
	بیمار	۰/۰۰۹	-۰/۵۹۵	۰/۵۲۹	-۰/۱۵۹	۰/۶۵۲	-۰/۱۱۴	۰/۴۵۲	۰/۱۸۹
تعدادمطلق CD۳⁻CD۵۶⁺CD۱۶⁺NK	کنترل	۰/۳۶۶	-۰/۲۵۲	۰/۶۹۴	۰/۱۱۱	۰/۴۱۵	۰/۲۲۷	۰/۸۶۴	-۰/۰۴۸
	بیمار	۰/۰۳۲	-۰/۵۰۷	۰/۷۵۴	۰/۰۸۰	۰/۳۱۴	-۰/۲۵۱	۰/۷۸۲	-۰/۰۷۰

بحث و نتیجه گیری

محدودیت رشد داخل رحمی[1](IUGR) یا محدودیت رشد جنین[2](FGR) یکی از شایع‌ترین مشکلات بارداری است که می‌تواند عواقب شدیدی را برای مادر و جنین یا نوزاد به همراه داشته باشد. IUGR با ترکیب اندازه‌گیری بیومتریک اندازه جنین با برخی پارامترهای عملکردی تشخیص داده می‌شود تا از کوچک برای سن حاملگی (SGA) متمایز شود. اندازه‌گیری بیومتریک سایز جنین یعنی دور شکم (AC) یا وزن تخمینی جنین(EFW) در صورت زیر صدک ۱۰بودن، اشاره به IUGR دارد (۱۰) که نشان می‌دهد جنین مبتلا وزن کمتری نسبت به ۹۰٪ سایر جنین ها در همان سن حاملگی دارد(۴-۱).

پارامترهای عملکردی شامل فقدان جریان دیاستولیک انتهایی (AEDF) شریان بند ناف، اندکس مقاومت (PI) شریان بندناف یا رحم بیشتر از P۹۵ یا نسبت مغزی جفتی (CPR) کمتر از P۵ است (۱۰). این بیماری می‌تواند تهدیدی برای جان جنین و نوزاد و حتی باعث بیماری‌های مزمن در بزرگسالی گردد. هم‌چنین به دنبال تولد نوزاد با IUGR، افزایش خطر بیماری قلبی ایسکمیک و مرگ زودرس برای مادر وجود دارد(۵). بنابراین درک مکانیسم های دخیل در بروز بیماری ضروری است.

یکی از سلول‌های مهم در دوران بارداری، سلول‌های NK هستند. این سلول‌ها در تهاجم EVT به دسیدوا و بازسازی عروق مارپیچ رحمی، نقش به‌سزایی دارند. سلول‌های NK ثبات عروق را تنظیم نموده و به بازسازی شریان رحم- جفت کمک می‌کنند (۲۰). در بارداری طبیعی و مشکلات بارداری مانند سقط جنین، IUGR و پرهاکلامپسی، به بررسی این سلول پرداخته شده است (۲۵-۲۰). به دلیل مشکلاتی که در مطالعه آن‌ها در بافت وجود دارد، بررسی در خون محیطی، ضروری به نظر می‌رسد. در این مطالعه به بررسی درصد و تعداد سلول‌های NK خون محیطی در مادران باردار با جنین IUGR (گروه بیمار) و مادران باردار با جنین سالم پرداخته شد. برای شناسایی این سلول‌ها از تکنیک فلوسایتومتری با آنتی بادی‌های ضد CD۳، CD۵۶ و CD۱۶ استفاده شد.

در این مطالعه طبق نتایج به‌دست آمده، تعداد سلول‌های NK در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل، تفاوت معنی داری نداشت (P=۰/۲۵۹). درصد سلول‌های NK نیز در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۵۸۰). در بررسی همبستگی تعداد و درصد سلول‌های NK با فاکتورهای دموگرافیک، رابطه معنی‌دار معکوس بین این سلول‌ها و سن در گروه بیمار مشاهده شد. در این گروه، افزایش سن با کاهش تعداد و درصد سلول‌های NK همراه بود. با توجه به نقش مهم سلول‌های NK در بارداری، می‌توان گفت افزایش سن به‌عنوان یک فاکتور منفی در بارداری، با کاهش این سلول‌ها همراه است.

در مطالعه Vesce و همکاران در سال ۲۰۱۴ افزایش درصد و تعداد این سلول‌ها در گروه بیمار گزارش شد (۲۶). این اختلاف نتیجه احتمالا مربوط به نوع مارکرهای مورد استفاده بود که در دو مطالعه تفاوت داشت. در مطالعه Eide و همکاران در سال ۲۰۰۵ و مطالعه Bulmer و

[1] Intrauterine growth restriction
[2] Fetal growth restriction(FGR)

همکاران در سال ۲۰۰۹، کاهش درصد و تعداد سلول‌های NK در گروه بیمار گزارش شد (۲۱،۲۵) که با یافته‌های این مطالعه در تناقض است. یکی از دلایل این موضوع، محل نمونه‌گیری است که در مطالعه Bulmer و مطالعه Eide، نمونه از بافت دسیدوا گرفته شد. در مطالعه Prins و همکاران در سال ۲۰۲۰ (۲۷)، نتایج مشابه این مطالعه گزارش شد ولی در مطالعه Prins محل نمونه‌گیری، بافت دسیدوا است. بنابراین نمی‌توان نتایج دو مطالعه را با هم مقایسه نمود.

در مطالعات قبلی دو نوع زیرگروه NK در خون محیطی با مارکرهای $CD۳^{-}CD۵۶^{+}CD۱۶^{+}$ و $CD۳^{-}CD۵۶^{+}CD۱۶^{-}$ و عملکرد متفاوت آن‌ها گزارش شده است(۲۸). در یک تقسیم‌بندی دیگر، سلول‌های NK براساس میزان بیان CD۵۶ به دو زیرگروه $CD۳^{-}CD۵۶^{dim}CD۱۶^{+}$ و $CD۳^{-}CD۵۶^{bright}CD۱۶^{-}$ طبقه‌بندی می‌شوند. این دو زیرگروه در تولید سایتوکاین و بیان خاصیت سایتوتوکسیسیتی، با هم تفاوت دارند. سطح بیان بالای CD۱۶، سلول‌های NK $CD۳^{-}CD۵۶^{dim}CD۱۶^{+}$ را واسطه کارا جهت سایتوتوکسیسیتی سلولی وابسته به آنتی‌بادی می‌کند، درحالی که سلول‌های NK $CD۳^{-}CD۵۶^{bright}CD۱۶^{-}$ CD اصلا چنین ویژگی ندارند. در مورد تولید سایتوکین، وضعیت معکوس شده است (۲۹).

همان‌طور که اشاره شد سلول‌های NK در تهاجم تروفوبلاستی و بازسازی عروق رحمی نقش دارند. این سلول‌ها با ترشح فاکتورهای رشد منجربه رشد مطلوب جنین می‌شوند (۳۰). بر اساس این مطالعه، تعداد و درصد سلول‌های NK خون محیطی در بیماران IUGR در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری نداشته است. بنابراین ممکن است تغییر در انواع زیرگروه‌های سلول NK در بروز IUGR نقش داشته باشد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، انواع زیرگروه‌های سلول NK بررسی گردد. CD۶۹ در لکوسیت‌های اولیه در سطح قابل تشخیص، بیان نمیشود. اما بیان آن به محض فعال‌شدن سلول، سریعا القا می‌شود (۳۱). ممکن است فعالیت یا عدم فعالیت سلول NK نیز در بروز IUGR نقش داشته باشد. استفاده از این مارکر در کنار مارکرهای سلول NK می‌تواند نشان‌دهنده سلول‌های NK فعال باشد. بررسی تعداد این سلول‌ها در مطالعات بعدی، پیشنهاد می‌شود. هم‌چنین پیشنهاد می‌شود که مطالعات بعدی با تعداد بیمار بیشتر انجام گردد.

تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد است و با حمایت مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ های ایمنی دانشگاه شاهد انجام شده است.

تعارض منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

منابع

1. Chiswick ML. Intrauterine growth retardation. British Medical Journal 1985;291(6499):845.
2. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. Pediatrics 2003. 986-90:(5)111;
3. Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Foster JM, Nelson KG, Hauth JC. Intrauterine growth retardation: standards for diagnosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1989;161(2):271-7.
4. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstetrics & Gynecology 2002;99(3):490-6.
5. Nardozza LMM, Júnior EA, Rizzo G, Deter RL. Fetal Growth Restriction: Current Evidence and Clinical Practice: Springer; 2018.
6. Meyer N, Schüler T, Zenclussen AC. Simultaneous ablation of uterine

natural killer cells and uterine mast cells in mice leads to poor vascularization and abnormal doppler measurements that compromise fetal well-being. Frontiers in Immunology 2018;8:1913.

7. Khong T, De Wolf F, Robertson W, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 1986;93(10):1049-59.

8. Pijnenborg R, Anthony J, DAVEY DA, REES A, TILTMAN A, VERCRUYSSE L, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 1991;98(7):648-55.

9. Ball E, Bulmer J, Ayis S, Lyall F, Robson S. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland 2006;208(4):535-42.

10. Tang L, He G, Liu X, Xu W. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction. Reproduction 2017;153(6):R227-R40.

11. Le Bouteiller P, Piccinni MP. Human NK cells in pregnant uterus: why there?. American Journal of Reproductive Immunology 2008;59(5):401-6.

12. Manaster I, Mandelboim O. The unique properties of uterine NK cells. American Journal of Reproductive Immunology 2010;63(6):434-44.

13. Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. Nature Reviews Immunology 2006;6(8):584-94.

14. Jabrane-Ferrat N, Siewiera J. The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. Immunology 2014;141(4):490-7.

15. Lima PD, Zhang J, Dunk C, Lye SJ, Croy BA. Leukocyte driven-decidual angiogenesis in early pregnancy. Cellular & Molecular Immunology 2014;11(6):522-37.

16. Sharma S. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. The International Journal of Developmental Biology 2014;58:219.

17. Spadaro M, Martire S, Marozio L, Mastromauro D, Montanari E, Perga S, et al. Immunomodulatory Effect of Pregnancy on Leukocyte Populations in Patients With Multiple Sclerosis: A Comparison of Peripheral Blood and Decidual Placental Tissue. Frontiers in Immunology 2019;10:1935.

18. Sacks G, Yang Y, Gowen E, Smith S, Fay L, Chapman M. Detailed analysis of peripheral blood natural killer cells in women with repeated IVF failure. American Journal of Reproductive Immunology 2012;67(5):434-42.

19. Santillán I, Lozano I, Illán J, Verdú V, Coca S, Bajo-Arenas JM, et al. Where and when should natural killer cells be tested in women with repeated implantation failure? Journal of Reproductive Immunology 2015;108:142-8.

20. Fraser R, Whitley GSJ, Thilaganathan B, Cartwright JE. Decidual natural killer cells regulate vessel stability: implications for impaired spiral artery remodelling. Journal of Reproductive Immunology 2015;110:54-60.

21. Eide IP, Rolfseng T, Isaksen CV, Mecsei R, Roald B, Lydersen S, et al. Serious foetal growth restriction is

associated with reduced proportions of natural killer cells in decidua basalis. Virchows Archive 2006;448(3):269-76.

22. Fu B, Zhou Y, Ni X, Tong X, Xu X, Dong Z, et al. Natural killer cells promote fetal development through the secretion of growth-promoting factors. Immunity 2017.47(6):1100-11130 e6.

23. Sargent I, Borzychowski A, Redman C. NK cells and pre-eclampsia. Journal of Reproductive Immunology 2007;76(1-2):40-4.

24. Williams P, Searle R, Robson S, Innes B, Bulmer J. Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy. Journal of Reproductive Immunology 2009;82(1):24-31.

25. Williams PJ, Bulmer JN, Searle RF, Innes BA, Robson SC. Altered decidual leucocyte populations in the placental bed in pre-eclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy. Reproduction 2009;138(1):177-84.

26. Vesce F, Cagnazzo E, Giugliano E, Mossuto E, Marci R. The behaviour of the peripheral natural killer cells in the foetal growth restriction. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2014;18(16):2248-52

27. Bezemer RE, Schoots MH, Timmer A, Scherjon SA, Erwich JJH, van Goor H, et al. Altered Levels of Decidual Immune Cell Subsets in Fetal Growth Restriction, Stillbirth, and Placental Pathology. Frontiers in Immunology 2020;11:1898.

28. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. Frontiers in Immunology 2019;10. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317

29. Poli A, Michel T, Thérésine M, Andrès E, Hentges F, Zimmer J. CD56bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset. Immunology 2009;126(4):458-65.

30. Andreotti JP, Paiva AE, Prazeres PH, Guerra DA, Silva WN, Vaz RS, et al. The role of natural killer cells in the uterine microenvironment during pregnancy. Cellular and Molecular Immunology 2018;15(11):941.

31. Radulovic K, Niess JH. CD69 is the crucial regulator of intestinal inflammation: a new target molecule for IBD treatment? Journal of Immunology Research 2015;2015. DOI:10.1155/2015/497056