

اندومتريوز: مکانيسم‌های ناباروری

دکتر سهیلا عارفی*

چکیده :

زمینه و هدف: اندومتريوز به لانه گزینی بافت اندومتر شامل بافت استروما و بافت اپی‌تلیالی در خارج از رحم اطلاق می‌شود. تئوری‌های زیادی جهت بروز اندومتريوزیس وجود دارد که علاوه بر تئوری Menstruation retrograde و متاپلازی سلومیک عواملی چون بروز غیرطبیعی آنتی‌ژن‌های HLA DR اینتگرین‌ها، توکسین‌های محیطی، فعالیت NK ها و فعالیت ماکروفاژها، شیفت TH1 به TH2، اشاره کرد. به هر صورت اندومتريوز با مکانيسم‌های زیادی از جمله کاهش تعداد و کیفیت تخمک و کاهش کیفیت جسم زرد، کاهش کیفیت جنین و سقط باعث اختلال در باروری شده و باعث ناباروری می‌شود. در این مجال به جزئیات مکانيسم‌های ایمونولوژیک ناباروری در اندومتريوز خواهیم پرداخت.

واژه های کلیدی: اندومتريوز، ایمینولوژی.

زمینه و هدف

ناباروری و مکانيسم‌های آن

اندومتريوز یکی از دلایل مهم ناباروری محسوب می‌شود گرچه بحث‌های زیادی وجود دارد تا ارتباط اندومتريوز و نازایی را ثابت کند و بیشتر بررسی‌ها نشانگر این ارتباط بر اساس آنالیزهای گذشته‌نگر یا متقاطع استوار می‌باشد. به هر صورت در ۲۰-۱۰٪ بیماران نابارور و در ۸۰-۵۰٪ موارد ناباروری بدون علت دیده شده است.^۲

هنگامی که اندومتريوز متوسط تا شدید باشد، تخمدان‌ها را مبتلا ساخته و سبب چسبندگی و مانع تحرک لوله، رحم و تخمدان می‌شود که این تغییرات با ناباروری و کم باروری همراه خواهد بود گرچه مکانيسم‌های متعددی مانند اختلال عملکردی تخمک‌گذاری، نارسایی لوتئال، سندرم عدم پارگی فولیکول لوتئینیزه، سقط مکرر و تغییر ایمنی بدن و التهاب درون صفاقی نیز مطرح شده‌اند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که میزان باروری ماهانه در بیماران مبتلا به اندومتريوز خفیف کمتر از حد طبیعی است (۱۱-۵٪ در مقابل ۲۵٪ جمعیت عمومی). هم‌چنین نشان داده شد که میزان باروری در بیماران مبتلا به اندومتريوز ناچیز تا خفیف ۱۸٪ و در بیماران مبتلا به ناباروری بدون علت ۲۳/۷٪ بوده است. به هر صورت هنوز مشخص نیست که صرف وجود

اندومتريوز به لانه گزینی بافت اندومتر مشتمل بر بافت استروما و بافت اپی‌تلیالی در خارج از رحم اطلاق می‌شود. اندومتريوز یکی از شایع‌ترین دلایل ناباروری و اختلال در لانه گزینی می‌باشد. هنوز علت ایجاد و درمان قطعی آن مبهم است. اندومتريوز زندگی اجتماعی، روابط زناشویی، باروری بیمار را مختل کرده و زندگی نرمال فرد را بهم می‌ریزد. یکی از علایم مهم این بیماری، یعنی درد لگنی، سال‌ها به غلط به عنوان یک مسئله سایکولوژیک در نظر گرفته می‌شد. اندومتريوز دلیل شایع ۱۰٪ از موارد درد لگنی مزمن می‌باشد. شیوع اندومتريوز در موارد درد لگنی مزمن سیکلیک و غیر سیکلیک ۷۰-۹۰٪ گزارش شده است. مطالعه Kresch و همکارانش نشان داد که از ۸۵۰ بیمار که به علت درد مزمن (بیش از شش ماه) به کلینیک مراجعه و تحت لاپاراسکوپی قرار گرفتند ۹۲٪ اندومتريوز یا چسبندگی داشته‌اند.^۱

اندومتريوز ۸-۵٪ نوجوانان و ۱۲-۸٪ خانم‌ها در سنین باروری را درگیر می‌کند. مطالعات اخیر ارتباط آلاینده‌های محیطی مانند هیدروکربن‌های اروماتیک، فلزات سنگین و مواد شیمیایی مختل‌کننده هورمون‌ها و بروز اندومتريوز و اختلال در سیستم ایمنی و سیستم هورمونی را نشان داده است.

* متخصص زنان و زایمان، عضو هیئت علمی گروه غدد تولید مثل، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشکده نویسنده پاسخگو: دکتر سهیلا عارفی

بیماران شیوع بالایی داشته و از این نظر بایستی تحت کنترل باشند.

اختلالات ایمنولوژیک مرتبط با اندومتريوز و ناباروری منتج از آن

اینترگرین‌ها در بروز اندومتريوز در مراحل اولیه نقش مهمی دارند. اینترگرین‌ها رسپتورهای سطحی سلول با ساختمان گلیکوپروتئینی هستند و در اتصال بافت‌های اندومتر به اکسترا سلولار ماتریکس موثر می‌باشند.^۱ اختلال سیستم ایمنی نقش مهمی را در پیشرفت و پاتوژنز بیماری دارد. قبل از ایجاد اندومتريوزیس یک کاهش فعالیت NK ها و کاهش فعالیت ماکروفاژها به چشم می‌خورد که در واقع یکی از دلایل موثر در ایجاد اندومتريوز به‌شمار می‌روند. در واقع در بیماران مستعد به اندومتريوزیس در ابتدا یک کاهش پاسخ نوتروفیل‌ها به تحریکات اولیه اندومتر وجود دارد و سپس پس از گسترش اندومتريوزیس پاسخ گرانولوسیت‌ها به طور ثانویه قوی‌تر خواهد بود. هم‌چنین بروز غیر طبیعی آنتی‌ژن‌های HLA DR در سلول‌های گاندولار و عدم شناسایی سلول‌های اکتوپیک توسط سیستم ایمنی را می‌توان از عوامل مستعد کننده بروز اندومتريوز قلمداد کرد. از عوامل دیگر می‌توان از توکسین‌های محیطی مانند بعضی هیدروکربن‌ها و دی‌اکسین‌ها که باعث اختلال در سیستم ایمنی می‌شود نام برد. هم‌چنین در مطالعات دیگری، پلی‌مرفیسم VEGF و Killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) را در بروز اندومتريوز موثر دانسته‌اند.^{۲،۴} به‌هر صورت پس از بروز اندومتريوز، افزایش گلبول‌های سفید خون، سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و فاکتورهای آنژیوژنیک اتفاق می‌افتد که در گسترش بعدی اندومتريوز موثر است. مطالعات نشان می‌دهد که در اندومتريوز غلظت فاکتور Neopterin (NPT) که موید فعالیت منوسیت‌ها می‌باشد افزایش می‌یابد.^۵ هم‌چنین شیفت TH1 به TH2 و افزایش سیتوکین‌های التهابی مثل IL-4 و IL-10 در بافت‌های اندومتريوز باعث تسهیل لانه‌گزینی در این بافت‌ها می‌شود که این تغییرات می‌تواند باعث ناباروری شده و هم‌چنین روی نتایج حاملگی در بیماران تحت IVF تاثیر بگذارد.^۶ Sel'kov SA و همکارش نشان دادند تزریق IL-2 و IF- γ در مایع پریتونئال موش‌هایی که در آن‌ها اندومتريوزیس القا شده باعث پسرقت اندومتريوز در ۶۰-۵۰٪ می‌شود.^۷ Down regulate شدن IL-18 در بافت‌های اندومتريوز و غیر اندومتريوز نیز در پاتوژنز این بیماری و ناباروری بعدی موثر دانسته شده است. ثابت شده است که آنتی‌بادی ضد FSH

اندومتريوز صفاقی از تباط مستقیم با ناباروری داشته باشد. به‌هر صورت به‌دلیل اختلال غددی ناشی از آن مانند عدم تخمک‌گذاری، رشد و تکامل فولیکولی توام با کاهش رشد فولیکول، کاهش میزان استرادیول در گردش خون طی مرحله پیش از تخمک‌گذاری، اختلال رد الگوی اوج هورمون جسم زرد (پروژسترون)، لکه بینی قبل از پریود، سندرم عدم پارگی فولیکول لوتئینیزه، گالاکتوره و هیپرپرولاکتینمی می‌باشد در واقع نارسایی فاز لوتئال توام با کاهش میزان استروژن و پروژسترون، بیوپسی خارج از فاز هورمونی اندومتر و انحراف در بیان اینترگرین در اندومتر زنان مبتلا به اندومتريوز در بعضی از مطالعات تایید شده است.

ارزش تشخیص اندومتريوز در مواردی که منجر به انسداد لوله‌های رحمی نشده مورد اختلاف نظر است. از نظر تئوری اندومتريوز حتی بدون چسبندگی و اختلال در آناتومی لگن می‌تواند با افزایش انواع سایتوکین‌ها از جمله فاکتور نکروز کننده تومور، سبب تغییر در باروری می‌شود. این واسطه‌های التهاب با تغییر محیط صفاق درون لوله رحم یا درون رحم سبب تاثیر نامطلوب در باروری، رشد و تکامل اولیه رویان یا لانه‌گزینی شود. به همین سبب درمان دارویی جهت تنظیم این سیتوکین‌ها می‌تواند به درمان در این بیماران کمک کند. مطالعات نشان داده است که استفاده از پروتئین نوترکیب اتصال یابنده به TNF α و یا تزریق داخل صفاقی یا زیر جلدی اینترفرون $\alpha 2B$ ، سبب کوچک‌تر شدن ضایعات اندومتريوتیک در موش صحرایی آزمایشگاهی می‌شود. هم‌چنین کاربرد آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین در بیماران مبتلا به اندومتريوز و پنتوکسی‌فیلین به مدت ۱۲ ماه، ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه باعث باروری بالایی (۳۱٪) در مقابل گروه شاهد (۱۸/۵٪) می‌شود.

ارتباط سقط و اندومتريوز

ارتباط سقط و اندومتريوز در بررسی‌های گذشته‌نگر یا بدون گروه کنترل نشان داده شده است. این مطالعات عموماً دچار نقایص متدولوژیک بوده‌اند. بر اساس بررسی‌های کنترل شده گذشته‌نگر هیچ‌گونه شواهدی دال بر ارتباط اندومتريوز و سقط و سقط مکرر وجود ندارد. به‌هر صورت به دلیل هیپرپرولاکتینمی، نارسایی فاز لوتئال توام با کاهش میزان استروژن و پروژسترون، عدم تخمک‌گذاری، رشد و تکامل فولیکولی توام با کاهش رشد فولیکول، کاهش میزان استرادیول در گردش خون طی مرحله پیش از تخمک‌گذاری سقط در این

در ساپرس ایمنی هومورال باشد. هم‌چنین Reimand و همکارانش در بررسی ۱۰۸ بیمار مبتلا به IVF failure نشان داد که در بیماران مبتلا به اندومتريوز و بیماران مبتلا به PCO و بیماران با ناباروری بدون علت، شیوع اتو آنتی‌بادی‌ها بیشتر می‌باشد.^۸

گرچه در مطالعه Petta و همکارانش نشان داده شد که میزان آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در بیماران اندومتريوز و غیر اندومتريوز یکسان می‌باشد.^۹

هم‌چنین به نقش آنتی‌بادی ضد لامینین (لامینین به عنوان یک گلیکوپروتئین تشکیل دهنده ممبران بازال) در ناباروری و سقط نیز در مطالعات اشاره شده است. به همراهی CA 125 و اندومتريوز، کانسر تخمدان و ارزش آن در پی‌گیری بیماری در مطالعات مختلف اشاره شده است.

در اندومتريوزیس تغییر مکانیسم‌های ناباروری در اندومتريوز متعدد می‌باشد. Amaral در بررسی خود نشان دادند که بین میزان CA 125 در سرم و مایع پریتونال و شدت آندومتريوز ارتباط وجود دارد. اندومتريوز ماهیت وابسته به هورمون دارد و با تحریک هورمونی شعله‌ور می‌شود.^{۱۰} به همین علت تصور می‌رود با استفاده از داروهای تحریک تخمک‌گذاری به خصوص در سیکل IVF/ICSI فعالیت این بیماری تشدید شده و احتمالاً روی میزان CA 125 و آنتی‌لامینین و آنتی‌اندومتريال به عنوان یک مارکر سرمی مهم تاثیر بگذارد.

نتیجه‌گیری نهایی

اندومتريوز علاوه بر ایجاد چسبندگی و اختلال در آناتومی لگنی باعث یک سری اختلالات ایمونولوژیک می‌شود که این تغییرات سبب تغییر در باروری می‌شود. این واسطه‌های التهاب با تغییر محیط صفاق درون لوله رحم یا درون رحم سبب تاثیر نامطلوب در باروری، رشد و تکامل اولیه رویان یا لانه‌گزینی شود.

در این بیماران بالاتر از حد طبیعی می‌باشد. هم‌چنین اختلال بروز رسپتور پرولاکتین در اندومتر یکی از دلایل کاهش لانه‌گزینی و ناباروری در این بیماران محسوب می‌شود. هم‌چنین نشان داده شد که در اندومتريوز پیشرفته، درصد کمتری از سلول‌های لنفوسیت CD3+CD8- برای IF- γ و درصد بیشتری از سلول‌های CD14+ برای MCP-1 مثبت بوده‌اند. پس از ایجاد اندومتريوز تغییر در فعالیت ایمنی سلولی و هومورال مشاهده می‌شود. این تغییرات شامل ایجاد آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های بافت اندومتر مثل آنتی‌لامینین، آنتی‌اندومتريال آنتی‌بادی و آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی می‌باشد. افزایش آنتی‌بادی ضد اندومتر در پیش‌بینی اندومتريوز ارزش بالایی داشته و از حساسیت و اختصاصیت بالایی (۸۷٪) برخوردار است. افزایش فعالیت ماکروفاژها پس از گسترش اندومتريوز باعث کاهش حرکت اسپرم، فاگوسیتوز اسپرم، افزایش فاکتورهای رشد سلولی و افزایش TNF- α می‌شود. به دلیل شیوع هایپرپرولاکتینمی و هم‌چنین با افزایش میزان سیتوکین‌های التهابی در مایع فولیکولی در اندومتريوزیس با کاهش تعداد و کیفیت تخمک و کاهش کیفیت جسم زرد، کاهش کیفیت جنین و افزایش تعداد سقط همراه است. به دلیل کاهش بروز اینتگرین‌ها و pinopods در اندومتر و اندومتر پلی‌پلوئید کاهش لانه‌گزینی را خواهیم داشت. در مطالعات بسیاری به همراهی اندومتريوز با سطح بالاتری از اتو آنتی‌بادی‌ها مانند آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در دلایل دیگر ناباروری اشاره شده است. Haller و همکارانش در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که اندومتريوز در مقایسه با دلایل دیگر ناباروری با سطح بالاتری از اتو آنتی‌بادی‌ها مانند آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید همراه است.^۸ در این مطالعه نشان داده شد که سطح این آنتی‌بادی‌ها پس از اینداکشن اوولاسیون کاهش می‌یابد که می‌تواند مربوط به اثر احتمالی داروهای تحریک تخمک‌گذاری

Abstract:

Endometriosis: Mechanisms of Infertility

Arefi S. MD.*

Introduction & Objective: The endometriosis is a gynecological disease, characterized with the presence of endometrial lesions, composed of endometrial epithelial and stromal cells outside uterus. Aberrant expression of HLA-DR antigen, adhesion molecules (integrins), decreased NK activity and macrophage activity dioxins, VEGF polymorphism, polymorphism in killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) are responsible, in part, for genetic susceptibility to endometriosis. We discuss about the negative effects of these immunological changes on folliculogenesis, ovulation, oocyte quality, early embryonic development and implantation in women with endometriosis which suggest that infertility in endometriosis patients may be due to alterations within the follicle or oocyte, resulting in embryos with decreased ability to implant.

Key Words: Endometriosis, immunology.

* Assistant Professor, Reproductive Biotechnology Research center, Reproductive Endocrinology Department, Avesina Research Institute

References:

1. Kresch A. New technique in evaluating chronic pelvic pain: The mind body relationship 850 laparoscopies. Presented at the world congress of gynaecological endoscopy, Washington DC, 15-19 November 1989
2. Gmyrek GB, Sieradzka U, Goluda M, Sozanski R, Jerzak M, Zbyryt I, Chrobak A, Chemonska-Soyta A, Flowcytometric evaluation of intracellular cytokine synthesis in peripheral mononuclear cells of women with endometriosis. *Immunol Invest*, 2008, 37(1):43-61.
3. Schenone S, Bondavalli F, Botta M. Antiangiogenic agents: an update on small molecule VEGFR inhibitors. *Curr Med Chem*. 2007;14(23):2495-516.
4. Kitawaki J, Xu B, Ishihara H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Mizuno S, Ohta M, Obayashi H, Honjo H. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with susceptibility to endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2007 Dec;58(6):481-6.
5. Sikora J, Anasz-Kondera Z, Mielczarek-Palacz A, Witek A Monocyte activity after stimulation by serum of women with endometriosis, *Ginekol Pol*. 2007 Oct;78(10):772-6.
6. Gmyrek GB, Sieradzka U, Goluda M, Gabrys M, Sozanski R, Jerzak M, Zbyryt I, Chrobak A, Chemonska-Soyta A. Flow cytometric evaluation of intracellular cytokine synthesis in peripheral mononuclear cells of women with endometriosis, *Immunol Invest*. 2008;37(1):43-61.
7. Sel'kov SA, Pavlov RV. Comparative efficiency of intraperitoneal interleukine-2 and interferon-A in rats with experimental endometriosis. *Bull Exp Biol Med*. 2007 Mar;143(3):363-7.
8. Haller K, Sarapik A, Talja I, Salumets A, Uibo R. Controlled ovarian hyperstimulation changes the prevalence of serum autoantibodies in in vitro fertilization patients. *Am J Reprod Immunol*. 2006 Nov-Dec;56(5-6):364-70
9. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL, Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007 Oct;22(10):2693-7. Epub 2007 Aug 24.
10. Amaral VF, et al, Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis