

Autoimmuunsus ja naise viljatus I. Soodumus autoimmuunsete reaktsioonide tekkeks

Kadri Haller-Kikkatalo^{1,2}, Aili Sarapik²,
Andres Salumets^{2,3,4}, Raivo Uibo¹ –

¹TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia
instituut, ²TÜ naistekliinik,
³TÜ molekulaar- ja rakubioloogia
instituut, ⁴Nova Vita Kliinik

Võtmesõnad: naise viljatus, autoimmuunsus,
mittespetsiifilised autoantikehad

Viljatus esineb maailmas umbes 15%-l paaridest, millest pooltel juhtudel on põhjus naisepoolne. Naise viljatuse korral esineb tihti häireid immuunsüsteemi regulatsioonis üldise autoimmuunse aktivatsiooni või spetsiifiliselt naise reproduktiivselundite vastu suunatud reaktsioonina. Ka viljatust põhjustavate günekoloogiliste haiguste või siis seni seletamatu põhjusega viljatuse korral leitakse vereseerumis sageli autoantikehi. Artiklis on antud lühiülevaade üldistest autoimmuunsetest reaktsioonidest naise viljatuses ning kirjeldatud erinevate mittespetsiifiliste autoantikehade esinemist nendel patsientidel.

Paari viljatuse ehk infertiilsuse all mõistetakse olukorda, kus naisel ei ole õnnestunud rasestuda kuni 1 aasta kestnud regulaarse suguelu jooksul ilma rasedusest hoidumata. Viljatus on sagenev probleem, haarates ligikaudu 60–80 miljonit (15% paaridest) paari terves maailmas (1), mis teeb hinnanguliselt umbes 15 000 lastetut paari Eesti kohta. Kuigi viljatusprobleem iseenesest ei kujuta ohtu inimese füüsilisele tervisele, on

sellel tugev negatiivne mõju tema vaimsele ja sotsiaalsele tervisele, mis võib viia näiteks abielude purunemiseni ning sotsiaalse eraldatuseni. Lisaks on viljatus madala iibe üheks põhjuseks kogu Euroopas, sealhulgas ka Eestis.

Paari viljatust tekitavad võrdselt nii naise- poolset kui ka mehepoolset põhjust. Enamik neist põhjustest ei viiks paari viljatuseni, kui see esineks vaid ühel partneritest, kuid võib olla oluliseks infertiilsuse põhjuseks, kui ka teisel partneril esineb viljakusprobleeme ehk subfertiilsust. Täielikku viljatust ehk steriilsust leitakse vähemalt ühel partneritest vaid 3–15%-l viljatutest paaridest (1). Ligikaudu 20%-l viljatutest paaridest jääb aga viljatuse põhjus selgusetuks. Siinkohal on viljatuse põhjuseks arvatud olevat autoimmuunsed mehhanismid (2).

Kõigist viljatuse all kannatavatest paaridest pöörduvad arsti poole hinnanguliselt vaid pooled (1). Läbi aegade on viljatuse ravi peetud keeruliseks ja vähetõhusaks: kuni 1980. aastateni sai abi vaid alla 50% ravitud paaridest (1). Ehkki tänapäeval kasutusele võetud kehaväline viljastamine (*in vitro fertilization*, IVF) on parandanud oluliselt viljatuse ravi tulemuslikkust kumulatiivselt 70%-ni, areneb rasedus ühe IVF-protseeduuri tulemusena siiski vaid kuni 30%-l patsientidest (3). Ka IVF-ravi ebaõnnestumine võib olla tingitud autoimmuunsetest reaktsioonidest naise organismis. Üksikutele autoantikehadele (AAK) on omistatud otsest preimplantatiivset embrüot kahjustavat toimet või sekkumist implantatsiooniprotsessidesse ja platsenta moodustumisse (4–8).

Kokkuvõttes põhjustab naise viljatust nii immuunsüsteemi üldine autoimmuunne aktivatsioon (9) kui ka spetsiifiline munasarja antigeenide vastu suunatud reaktsioon (10).

Töö eesmärgiks on anda lühiülevaade autoimmuunsete reaktsioonide spektrist naise viljatuses, eeskätt aga viljatuse suhtes mittespetsiifiliste AAKde esinemisest nendel patsientidel.

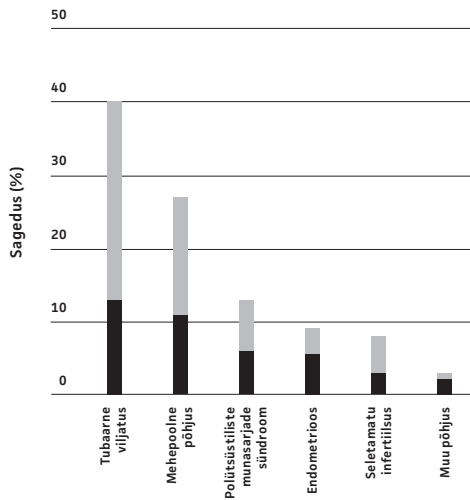
AUTOIMMUUNUS

Immuunsüsteemi aktiivset tolerantsimehhanismi on tarvis, et hoida ära põletikureaktsiooni teket nii sissehingatavate kui ka toiduga saadud antigeenide vastu, mis puutuvad kokku hingamis- ja seedetrakti limaskestadega. Siiski, kõige olulisem tolerantsimehhanism on suunatud organismi enda kudede kaitseks, et hoida ära immuunsüsteemi rünnakut ehk autoimmuunseid reaktsioone. Autoimmuunus on organismis reguleeritud mitmel tasandil. Kõpsete T-lümfootsüütide proliferatsioon vastusena nii oma kui ka võõrantigeeni stimulatsioonile sõltub antigeense peptiidi ja seda esitava peamise koosobivusantigeeni (*human leucocyte antigen*, HLA) kompleksi omavahelisest sobivusest ning stimulatsiooni tugevusest (11, 12). HLA II klassi molekul mõjutab peptiid-HLA kompleksi stabiilsust alleelispetsiifiliselt, mõjutades seeläbi tsentraalse tolerantsi teket tuumuses (12). Peptiid-HLA kompleksi tekitatud stimulatsioon sõltub ka vastavat peptiidi kodeeriva geeni variatsioonist, kui see mõjutab geeniekspressiooni tuumuses (13). Koe-spetsiifilise autoimmuunsuse riskitegurid võivad pärineda ka lokaalsest keskkonnast. Selleks on kudede põletikuline kahjustus (12), iatogeensed manipulatsioonid (14) ning autoantigeeni hulk organismis väljaspool tuumust (15). Kõik see viib autoimmuunsuse kujunemiseni kas immuunrakkude aktivatsioonini vastusena madala afiinsusega ligandile (oma-antigeen) või häireteni kõrge afiinsusega autoreaktiivsete T-rakkude negatiivses selektsioonis (11), mille tulemusena võidakse toota AAKsid oma kudede antigeenide vastu. Ülal kirjel-

datud geneetilise seose tõttu on kord juba välja kujunenud autoimmuunhaigusele iseloomulik autoimmuunsuse progresseerumine, mis sisuliselt tähendab, et patsient võib ajapikku haigestuda üha järgmistesse autoimmuunhaigustesse (16, 17).

NAISE VILJATUST PÕHJUSTAV AUTOIMMUUNNE SÜNDROOM

Naise viljatust võivad põhjustada mitmed günekoloogilised haigused ja häired neuroendokriin- ning immuunsüsteemis. Viljatuse kliiniliste põhjuste jaotuvus viljatusravi kliinikusse pöördujate hulgas on toodud joonisel 1.



Joonis 1. Viljatuse põhjuste jaotus viljatusravi kliiniku patsientide hulgas (Nova Vita Kliiniku andmetel ajavahemikul 2004–2005). Tulpade alumine tumedam osa näitab patsientide hulka, kellel esines viljatuse suhtes mittespetsiifilisi autoantikehi (22). Patsienti peeti autoantikehade suhtes seroposiitivseks, kui tema seerumis esines vähemalt üks 7-st testitud autoantikehast: silelihaskoe, mao parietaalrakkude, kardioliipiini, β2-glükoproteiin I, kilpnäärme peroksüdaasi või tuumavastased antikehad kas inimese või närilise antigeenil.

Naise viljatust põhjustavat autoimmuunust kui sündroomi (*reproductive autoimmune failure*) kirjeldasid algselt Gleicher jt 1989. aastal patsientidel, kellel esines endomet-

Tabel 1. Autoantikehade esinemine erinevate günekoloogiliste haiguste ja viljatuse põhjuste korral

	Anti-fosfolipiidide antikehad (APA)	Kilpnäärmevastased antikehad (TPO, TMA)	Tuumavastased antikehad (ANA)	Silelihaskoevastased antikehad (SMA)	Endomeetriumi vastased antikehad (AEA)	Spermatosoididevastased antikehad (ASA)	Ovaariumivastased antikehad (AOA)
Endometriosis	X		X	X	X		X
Tubaarne viljatus			X	X	X		
Polütsüstiliste ovaariumide sündroom		X		X			X
Enneaegne ovariaalne puudulikkus		X	X				X
Seletamatu infertiilsus	X		X	X	X		X
Implantatsioonihäired ja raseduste katkemised*	X	X	X		X	X	X

* varajased ja korduvalt raseduse katkemised, korduvalt kehavälise viljastamise ravi (IVF) ebaõnnestumised

riosis, infertiilsus ning vereseerumi AAKd suure väärtuses (18). Autoimmuunseid mehhanisme koos erinevate AAKde suurenenud produktsiooniga seostatakse paljude viljatust põhjustavate haigustega või patsientide gruppidega (vt tabel 1) (10, 19–25).

Endometriosis on hakatud nimetama autoimmuunseks sündroomiks häirete tõttu immuunsüsteemi regulatsioonis: 1) endometriosisi kolded võivad vallandada spetsiifilise B-rakulise immuunvastuse, mille tulemusena toodetakse endomeetriumi vastaseid AAKsid (suunatud eelkõige endomeetriumi transferriini ja glükoproteiini α_2 -Heremans-Schmid vastu); 2) patsientidel esineb häire endometriosisi koe vastases NK ja CD8+ T-rakulises immuunsuses; 3) endometriosis esineb sageli koos teiste klassikaliste autoimmuunhaigustega, näiteks süsteemse erütematoosse luupusega (SEL) (6, 26). Erinevate AAKde – nii endometriosisi suhtes spetsiifiliste kui ka mittespetsiifiliste – seropositiivsust esineb endometriosisihaigetel kuni 60%–l (27). AAKde seropositiivsus on sagedasem endometriosisi I–II raskusastmega patsientide hulgas võrreldes kliiniliselt raskemate staadiumitega (28). See viitab asjaolule, et endometriosisiga kaasnev viljatus on haiguse I–II staadiumis eelkõige tingitud immuunsüsteemi häiretest, samas kui haiguse III–IV staadiumis prevaleerivad juba muutunud väikevaagna normaalses anatoomias.

Munajuhade kahjustus ning tubaarse viljatuse kujunemine sõltub samuti orga-

nismi valmidusest autoimmuunse põletiku tekkeks. Sarnaselt enamiku infektsioonidega on günekoloogilise klamüdioosi korral aktiveeritud kuumašokivalkude (*heat shock proteins*, HSP) süntees. HSPd on peamised antigeenid, mis aktiveerivad immuunsüsteemi tugeva põletikulise vastuse. Tänu bakteriaalsete ning inimese HSPde ulatuslikule aminohappelise järjestuse sarnasusele võib algselt bakteri HSPde vastu suunatud immuunsüsteemi aktivatsioon areneda autoimmuunseks reaktsiooniks inimese enda HSPde vastu, kahjustades otseselt munajuhaid (29). Lisaks on neil patsientidel aktiveeritud ka endomeetriumi-vastane autoimmuunsus (Sarapik jt, avaldamata andmed). Suguteede limaskestast autoimmuunne kahjustus loob arenevale embrüole ebasoodsa põletikulise keskkonna. Seetõttu on IVF-ravi tulemused tubaarse viljatusega patsientidel oodatust halvemad ja võrreldavad teiste lastetute paaridega, vaatamata sellele et munajuhade läbimatus ei mõjuta rasedustulemusi kehavälises viljastamises (30).

Paljud enneaegse ovariaalse puudulikkuse (*premature ovarian failure*, POF) põhjused on ebaselged. Kuna POF kaasneb mitmete elundispetsiifiliste autoimmuunhaigustega, siis vähemalt osa POFi-juhtudest võib tuleneda munasarjade-vastastest autoimmuunsusest (10). Antiovariaalse autoimmuunsuse ja AAKde uurimine POFi põhjusena on äärmiselt komplitseeritud, kuna POF kujutab endast haiguse lõppstaadiumi. Ajaks, kui

patsient saab vastava kliinilise diagnoosi, on POFi definitsiooni kohaselt ammendunud naise follikulaarne reserv, seega ka munasarja-vastase autoimmuunsuse antigeenne märklaud. Ajaline nihe patogeneetiliste protsesside ja kliiniliste kriteeriumite alusel kinnitatava diagnoosi vahel muudab selle haiguse autoimmuunse põhjuse hindamise retrospektiivselt raskeks. Vaatamata sellele esineb POFi-haigetel sageli nii antiovariaalseid autoantikehi (*antiovarian autoantibodies*, AOA) (30–60%) kui ka teisi elundispetsiifilisi ja mitte-elundispetsiifilisi AAKsid.

Kilpnäärmevastaste AAKde koosinemist erinevate viljatuseprobleemidega, sh raseduste katkemistega, on põhjendatud sellega, et elundispetsiifiline autoimmuunhaigus võib välja kujuneda sekundaarsena mõne rakulise immuunsuse üldise häire korral, mis otseselt mõjutab raseduse edukust (31). IVF-ravi korduvat ebaõnnestumist, mille põhjus ei ole selge, seostatakse samuti erinevate AAKde esinemisega. Lisaks suurendab korduv IVF-protseduur, sõltumata selle edukusest, omakorda silelihaskoe-vastaste antikehade (*smooth muscle antibodies*, SMA) ja AOA esinemissagedust (22, 23). Kliiniliselt seletamatu põhjusega viljatuse taga võivad peituda immuunmehhanismid. Nendel patsientidel on täheldatud emaka T-rakkude diferentseerumise häireid reguleerivateks T-rakkudeks (32). See diferentseerumine on aga määrava tähtsusega, et tagada rasedusaegne immunoloogiline keskkond endomeetriumis. Häire tulemusena esineb nimetatud patsientidel polükloonaalne B-rakkude aktivatsioon ning nende verest määratakse sageli erinevaid AAKsid. Sarnane AOA esinemissagedus seletamatu viljatusega ja POFi-patsientide seas viitab sellele, et patsiendid, keda praeguste teadmiste kohaselt grupeeritakse seletamatu viljatuse alla, võivad moodustada autoimmuunse POFi varajase staadiumi (33). Samas ei ole üheselt arusaadav, kas kirjanduses palju kasutatud mõiste “seletamatu viljatusega patsiendid” on midagi muud kui IVF-ravis nimetatud “korduvalt ebaõnnestunud IVFiga patsien-

did” või on tegu samade viljatute patsientidega, kes hädasti vajavad täpsemaid diagnostilisi ja ravivõimalusi.

AUTOANTIKEHADE ROLL VILJATUSE KUJUNEMISEL

Kirjanduse andmetel puudub ühtne arusaam sellest, kas viljatusega kaasnevad AAKd on pelgalt autoimmuunse sündroomi seerummarkerid või on neil ka oma roll viljatuse patogeneesis. AOAdel ning endomeetriumi ja spermatoosoidide vastastel antikehadel on kirjeldatud spetsiifilisi toimeid, mis takistavad reproduktiivfunktsiooni, kuid nende kirjeldamine väljaks käesoleva töö piiridest. SMAd võivad kaasa aidata viljatuse kujunemisele, kahjustades munajuhade funktsiooni (20). Nii tuumavastaste (*antinuclear antibodies*, ANA) kui ka erinevate antifosfolipiidide antikehade (*anti-phospholipid antibodies*, APA) kohta on teada, et need võivad seostuda otseselt pre-implantatiivsete embrüotega ning toimida embrüotoksiliselt (34). Lisaks võivad APAd seostuda munasarja fosfolipiididega, takistades munaraku küpsemist ja vabanemist. Lisaks, seostudes munaraku või spermatoosoidiga, takistavad need AAKd ka viljastumisprotsessi. Implantatsiooni võivad APAd takistada nii seostudes embrüoga kui ka mõjutades endomeetriumi-platsenta veresoonte formeerumist (5, 35). Enamik siin kirjeldatud antikehadest ei ole spetsiifilised ei viljatuse ega günekoloogilise haiguse suhtes, mis viljatust võib põhjustada. Seetõttu on just patsiendil esinevat mittespetsiifiliste AAKde hulka, mitte aga niivõrd konkreetset AAKd, peetud oluliseks IVFi ravitulemuse ennustajaks (36). Selliselt defineeritud AAKde seropositiivsus Eesti viljatusravi kliiniku patsientide hulgas on esitatud joonisel 1 (22). Põhjus, miks viljatutel patsientidel kirjeldatakse palju erinevaid AAKsid ning puudub konsensus, missugune AAK kirjeldab sündroomi kõige paremini, seisneb selles, et praegu ei ole olemas teistsuguseid võimalusi mõõta immuunsüsteemi autoimmuunset aktivatsiooni (9).

Kokkuvõtteks, sarnaselt klassikalise autoimmuunhaigusega arvatakse olevat viljatust põhjustava autoimmuunsuse korral tegu polükloonaalse T-rakkude aktivatsiooniga, mis B-rakkude aktivatsiooni kaudu võib viia AAKde (nii spetsiifiliselt munasarja koe kui ka muude mittespetsiifiliste antigeenide vastu suunatult) ülemäärase produktsioonini. Lisaks esineb mitmete autoimmuun-

haiguste, nagu SELi, reumatoidartriidi, 1. tüüpi diabeedi ja kilpnäärmehaiguste korral viljakuse langust (37). Siit tulenevalt on erialaspetsialistid koguni arvanud, et viljatust võib olla naise hilisemas eas välja kujuneva muu autoimmuunhaiguse esmaseks väljenduseks (20).

kadri.haller-kikkatalo@ut.ee

KIRJANDUS

1. The ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. European Society for Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod 1996;11:1779–807.
2. The ESHRE Capri Workshop Group. Physiopathological determinants of human infertility. Hum Reprod Update 2002;8:435–47.
3. Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2002;17:3260–74.
4. Chilcott IT, Margara R, Cohen H, et al. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. Fertil Steril 2000;73:526–30.
5. Geva E, Yaron Y, Lessing JB, et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in vitro fertilization. Fertil Steril 1994;62:802–6.
6. Gleicher N, Liu HC, Dudkiewicz A, et al. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of in vitro fertilization success. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1145–9.
7. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. Fertil Steril 2000;73:330–3.
8. Mecacci F, Parretti E, Cioni R, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. J Reprod Immunol 2000;46:39–50.
9. Gleicher N. Antiphospholipid antibodies (aPL) affect in vitro fertilization (IVF) outcome. Am J Reprod Immunol 2001;46:330–1.
10. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, et al. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. Hum Reprod Update 2004;10:163–75.
11. Muraro PA, Douek DC. Renewing the T cell repertoire to arrest autoimmune aggression. Trends Immunol 2006;27:61–7.
12. Nepom GT, Kwok WW. Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. Diabetes 1998;47:1177–84.
13. Vafiadis P, Ounissi-Benkhal H, Palumbo M, et al. Class III alleles of the variable number of tandem repeat insulin polymorphism associated with silencing of thymic insulin predispose to type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3705–10.
14. Gobert B, Barbarino-Monnier P, Guillet-May F, et al. Anti-ovary antibodies after attempts at human in vitro fertilization induced by follicular puncture rather than hormonal stimulation. J Reprod Fertil 1992;96:213–8.
15. Byersdorfer CA, Schweitzer GG, Unanue ER. Diabetes is predicted by the beta cell level of autoantigen. J Immunol 2005;175:4347–54.
16. Mackay IR, Rowley MJ. Autoimmune epitopes: autoepitopes. Autoimmun Rev 2004;3:487–92.
17. Tuohy VK, Kinkel RP. Epitope spreading: a mechanism for progression of autoimmune disease. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2000;48:347–51.
18. Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, et al. Reproductive failure because of autoantibodies: unexplained infertility and pregnancy wastage. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1376–80; discussion 80–5.
19. Fenichel P, Gobert B, Carre Y, et al. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease. Lancet 1999;353:2210.
20. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, et al. Autoimmunity and reproduction. Fertil Steril 1997;67:599–611.
21. Haller K, Mathieu C, Rull K, et al. IgG, IgA and IgM antibodies against FSH: serological markers of pathogenic autoimmunity or of normal immunoregulation? Am J Reprod Immunol 2005;54:262–9.
22. Haller K, Salumets A, GrigoroVA M, et al. Putative predictors of antibodies against follicle-stimulating hormone in female infertility: a study based on in vitro fertilization patients. Am J Reprod Immunol 2007;57:193–200.
23. Haller K, Sarapik A, Talja I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation changes the prevalence of serum autoantibodies in in vitro fertilization patients. Am J Reprod Immunol 2006;56:364–70.
24. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? Trends Mol Med 2003;9:223–8.
25. Reimand K, Talja I, Metskala K, et al. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. J Reprod Immunol 2001;51:167–76.
26. Mathur SP. Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. Am J Reprod Immunol 2000;44:89–95.
27. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril 2001;75:1–10.
28. Ulcova-Galova Z, Bouse V, Svabek L, et al. Endometriosis in reproductive immunology. Am J Reprod Immunol 2002;47:269–74.
29. Land JA, Evers JL. Chlamydia infection and subfertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16:901–12.
30. Bontis JN, Theodoridis TD. Laparoscopic management of hydrosalpinx. Ann N Y Acad Sci 2006;1092:199–210.
31. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid and infertility. Verh K Acad Geneesk Belg 2002;64:389–99; discussion 400–2.
32. Jasper MJ, Tremellen KP, Robertson SA. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue. Mol Hum Reprod 2006;12:301–8.
33. Luborsky J, Llanes B, Davies S, et al. Ovarian autoimmunity: greater frequency of autoantibodies in premature menopause and unexplained infertility than in the general population. Clin Immunol 1999;90:368–74.
34. Azem F, Geva E, Amit A, et al. High levels of anticardiolipin antibodies in patients with abnormal embryo morphology who attended an in vitro fertilization program. Am J Reprod Immunol 1998;39:161–3.
35. Battaglia C, Sgarbi L, Salvatori M, et al. Increased anticardiolipin antibodies are positively related to the uterine artery pulsatility index in unexplained infertility. Hum Reprod 1998;13:3487–91.
36. Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, et al. The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. Fertil Steril 1995;63:555–62.
37. Gleicher N, Vidali A, Karande V. The immunological “Wars of the Roses”: disagreements amongst reproductive immunologists. Hum Reprod 2002;17:539–42.

SUMMARY

**Autoimmunity in female infertility I.
Susceptibility to autoimmunity**

Infertility is a condition that affects a couple and is defined as the lack of conception after an arbitrary period of 12 months without use of any contraception. Approximately 15% of couples suffer from infertility worldwide. In half of cases infertility is caused by the female factor. Unfortunately, the etiology of infertility has remained unexplained in more than 20% of couples. Only every second infertile couple seeks medical advice. Regardless of constant improvement of pregnancy rate in assisted reproduction (*in vitro* fertilization, IVF), success rates are still around 30% per cycle.

Female fertility can be affected by diseases or dysfunctions of the reproductive tract, the neuroendocrine system and the immune system. Reproductive autoimmune failure can be associated with overall activation of the immune system or with immune system

reactions directed specifically against ovarian antigens.

Autoimmune mechanisms as well as increased production of multiple autoantibodies are involved in such infertility disorders as premature ovarian failure, endometriosis, polycystic ovary syndrome, tubal factor infertility, unexplained infertility, repeatedly unsuccessful IVF attempts and may be responsible for the pathophysiology of preeclampsia or spontaneous abortions. There are contradicting data regarding the importance of certain antibodies which damage directly the preimplantation embryo, interfering with implantation process or formation of the placenta. Consequently, overall activation of the immune system in female infertility has been suggested, explaining the high prevalence of a variety of autoantibodies non-specific for infertility.