

Maternal Tolerans

Murat İzgi¹, Emrah Sur²✉

¹ Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD Doktora Öğrencisi

² Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD Kampus KONYA

ÖZET: Gebelik, babaya ait antijenler taşıyan embriyonik hücrelere karşı annenin bağışıklık sisteminin bölgesel toleransı ile karakterize fizyolojik bir durumdur. Genetik materyalinin yarısı babadan gelmesine karşın, memeliler embriyolarını uterus içerisinde taşırlar. Embriyonun uterusta yaşaması ve gelişimini sürdürebilmesi için belli bazı immunolojik mekanizmalar söz konudur. Sunulan derlemede, maternal tolerans olarak ta bilinen annenin bağışıklık sisteminin yarı yarıya kendinden olan embriyoya nasıl "tahammül" ettiği kısaca tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Maternal tolerans*

Maternal Tolerance

SUMMARY: Pregnancy is a physiologic condition characterized by a local tolerance of the maternal immune system to the paternal antigens expressed by the embryonic cells. Mammals carry their embryos within their uterus although half of their genetic material comes from the father. There are some certain immunologic mechanisms allowing the survival and growth of the embryo in the uterus. In this review, how the maternal immune system can tolerate the semi-allogenic embryo, known as maternal tolerance, is discussed briefly.

Keywords: *Maternal tolerance*

1. GİRİŞ

Kanatlılar ve keseli memelilerde (marsupianlar) embriyonun maternal organizma içerisindeki yaşamı son derece sınırlıdır. Kanatlılar, fertilizasyondan kısa bir süre sonra yumurtlama işlemi ile embriyoyu dışarı atarlarken, keseli memelilerde gebelik uterus dışında tamamlanır. Dolayısıyla fertilizasyon ve gebeliğin maternal organizma içerisinde tamamlanması son derece gelişmiş bazı özellikler gerektirir. Dişi memeliler normal şartlarda bir parazit olarak algılayabilecekleri sperm hücresinin kendi bünyeleri içerisinde ilerlemesine ve genetik yapısını açığa çıkarmasına izin verirler (Barnea, 2004). Buradan da anlaşılacağı üzere gebelik, fötüs tarafından eksprese edilen paternal (babaya ait) antijenlere karşı maternal (anneye ait) immün sistemin toleransı ile karakterize fizyolojik bir durumdur. Normal gebelik süresince semiallojenik (yarı yarıya kendinden olan) embriyo maternal immün sistemin saldırılarından kaçabilecek stratejiler gerçekleştirir ve organize olur. Bu durum annenin dış

etkenlere karşı reaksiyonlarını etkilemez. Zira maternal tolerans olarak adlandırılan bu durum ağırlıklı olarak plasenta ve burada yer alan trofoblast adı verilen hücrelerle ilgili bir olaydır (Bulla ve ark., 2004).

2. MATERNAL TOLERANS

ANNENİN EMBRİYOYU KABULÜ

Yaklaşık 50 yıl önce çeşitli araştırmacılar tarafından gebeliğin maternal kabulünü açıklayan bazı hipotezler öne sürülmüş ve bu hipotezler üzerinden maternal toleransın mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipotezler özet olarak aşağıdaki gibidir (De Lemos, 2003; Trowsdal ve Betz, 2006);

1. Fötüs immünolojik olarak henüz yeterli olgunluğa erişmemiştir,
2. Uterus immün sistem yönünden özellikle toleranslı bir bölgedir,
3. Plasenta hücre geçişini engelleyen anatomik bir bariyerdir

4. Plasentada organizmanın başka hiçbir yerinde rastlanmayan kompleks bir immün bariyer vardır.

Aradan geçen zaman içerisinde bu hipotezlerden ilk üçü geçerliliğini yitirmiştir. Zira fetal hücrelerin immün sistemi harekete geçirebilen hücreler oldukları gösterilmiştir. Yine benzer şekilde zaman zaman karşılaşılan ektopik gebelikler de uterus'un immün sistem açısından toleranslı bir bölge olduğu görüşünü ortadan kaldırmıştır. Yine mikro-kimerizm adı verilen ve anne ile yavru arasında çift yönlü hücre geçişini ifade eden olgunun tanımlanması plasentanın hücre trafiğini engelleyen bir bariyer olduğu iddiasını geçersiz kılmaktadır (Trowsdal ve Betz, 2006). Yukarıda bahsedilen hipotezler içerisinde sadece sonuncu hipotez yani plasentada kompleks bir immün bariyerin varlığı geçerliliğini korumakta olup; bu hipotez üzerinde de çalışmalar devam etmektedir. Sonuçta başarılı bir gebeliğin devamı için, ya maternal immün sistemin fetal dokuları "yabancı" olarak algılaması engellenmekte ya da maternal immün sistem hücrelerinin fetal hücrelere immün bir reaksiyon geliştirmek üzere tutunmasının önüne geçilmektedir (De Lemos, 2003). Bu durum öylesine önemlidir ki patolojik herhangi bir neden olmaksızın karşılaşılan infertilite olaylarından, yavrunun anne tarafından kabul edilmemesi, yani maternal tolerans yetersizliği sorumlu tutulmaktadır (Trowsdal ve Betz, 2006).

Maternal toleransta rol oynayan hücreler ve mekanizmalara geçmeden önce memelilerde embriyonik gelişim hakkında kısa bir bilgi vermekte yarar vardır.

3. MEMELİLERDE EMBRİYONİK GELİŞİM VE PLASENTASYON

Dölleniş yumurta hücresi (zigot) ardı ardına geçirdiği bir dizi bölünmelerden sonra "morula" adını alır. Morulanın vejetatif kutbuna yakın olan iç kısmındaki hücreler yavaş yavaş eriyerek "morula boşluğu" adı verilen bir boşluk oluştururlar. Bu boşluğun genişleyerek büyümesi ve "blastösöl" e dönüşmesi sonucu "blastula" şekillenir. Memeli blastulasının animal kutbunda blastösöl'e

doğru sarkan ektodermden köken almış bir hücre grubu göze çarpar. Bu yapıya "nodus embriyonalis (embriyoblast)" adı verilir. Bu aşamadan sonra gerek nodus embriyonalis'in üzerini örten ve gerekse blastösöl'ü çevreleyen ektoderm hücreleri beslenme ile ilgili fonksiyonlarından dolayı "trofoblast" olarak adlandırılırlar. Nodus embriyonalis'in üzerini örten trofoblastlar "polar trofoblast", blastösöl'ü çevreleyen trofoblastlar da "pariyetal trofoblast" şeklinde bölümlenirler (Hassa ve Aşti, 1997).

Zigot'tan sonraki gelişmelerle uterus'a ulaşan yavru taslağının (blastosist) iç ve dış etkenlere karşı korunabilmesi için bir takım embriyo dışı keseler gelişir. Bunlar amnion, vitellüs ve allantoyis keseleridir. Bu keseleri içinde bulunduran en dıştaki kese ise koryon kesesidir. Tüm keseleri içerisinde barındıran bu kese aynı zamanda plasentanın oluşumuna da katılır. Zira yavrunun beslenmesi ve gelişiminde koryon kesesinin uterus mukozasına göndermiş olduğu ve üzerleri trofoblast hücreleri ile dşseli villusların önemi büyüktür (Hassa ve Aşti, 1997).

Koryon villusları üzerinde yapı ve şekil bakımından 2 çeşit trofoblast hücresi vardır. Bunlardan dışta bulunanı hücre sınırları belli olmayan ve sitoplazmaları birbirine karışmış "sinsityo-trofoblastlar", diğeri ise bu tabakanın hemen altında yer alan sınırları belirgin, esas koryon epiteli olarak da tanımlayabileceğimiz "sito-trofoblast"lardır. Sito-trofoblastlar görüldüğü gibi sinsityo-trofoblastlara köken teşkil ederlerken; sinsityo-trofoblastlar ise progesteron gibi önemli gebelik hormonlarını üretmelerinin yanında çift yönlü madde transportundan da sorumludurlar (Hunt, 2006).

Yukarıda bahsedilen trofoblastlar "villöz trofoblastlar" olarak da isimlendirilirler. Bunların dışında üçüncü bir trofoblast türü daha vardır ki bunlara da "ekstra-villöz trofoblastlar" ya da "intersitisyel trofoblastlar" adı verilir. Bu hücreler, gebelik başlangıcında değişmekte olan uterus mukozasını (desidua) işgal eden "invaziv-yayılımacı" trofoblastlar olup; embriyonun uterusu tutunma noktası olan "trofoblastik kabuk" bölgesinden ışınsal diziler halinde

uterusu istila ederler. Bu hücrelerin bir kısmı, insanın da içinde bulunduğu bazı memeli türlerinde uterus spiral arterlerinin intervillöz aralığa açıldığı bölgeden damara girerek endotel tabakasının yerini alırlarken, bazıları da damarın etrafındaki düz kas hücrelerinin yerine geçerler (Bulla ve ark., 2004; Hunt, 2006).

4. PLASENTANIN OLUŞMASI

Plasenta, koryon ile uterus mukozasının birbirine kaynaşmasından meydana gelmiş, yavru ile anne arasındaki metabolik ve hormonal ilişkiyi sağlayan ekstra-embriyonal bir dokudur. Bu dokuda anneye ve yavruya ait olmak üzere iki kısım bulunur. Anneye ait olan bölüme "plasenta maternalis", yavruya ait olan bölüme "plasenta fetalis" denir. Anneye ait kısımlar uterus epiteli, bağ dokusu ve damar endoteli iken; yavruya ait olan kısımlar trofoblast hücreleri (koryon epiteli), koryon mezenseimi ve damar endoteli olarak sıralanır. Yavru ve anne arasındaki çift taraflı madde alış-verişi her iki tarafa ait damar endotelleri arasında difüzyon yolu ile olacağından söz konusu tabakalar bir bariyer fonksiyonu görürler. Buna "plasenta bariyeri" adı verilir. Memelilerde plasentanın şekillenmesi sırasında bariyeri oluşturan tabakalardan bazıların ve de çoğunlukla anneye ait olanların değişikliğe uğradığı hatta ortadan kalktığı görülür. Bu durum memeli türlerine göre farklılıklar gösterir. Buna göre kısrak ve domuzda epitelyo-koryal, ruminantlarda sindesmo-koryal (epitelyo-koryal olarak da gruplandırılır vardır-Moffet ve Loke, 2006), karnivorlarda endotelyo-koryal, maymun ve insanda hemo-koryal ve kobay, rat ve tavşan gibi kemiricilerde de hemo-endotelyal plasenta tipi söz konusudur. Buradaki isimlendirmede ilk anılan yapı anneye ait, ikinci anılan yapı ise yavruya ait olup plasentasyon sonunda karşı karşıya gelen dokular olarak kabul edilir (Hassa ve Aşti, 1997).

5. MATERNAL İMMÜN TOLERANSIN GELİŞİMİ

Gerçek anlamda maternal tolerans embriyo ve uterus'un doğrudan teması olan implantasyona dek şekillenmez. Bu

dönemde embriyo maternal dokularla artık doğrudan doğruya temas halindedir. Bu olay immünolojik yönden de oldukça komplekstir. Önce zona pellüsida açılır ve trofoblastlar ortaya çıkar. Bu esnada oldukça hassas bir yapıda olan embriyo henüz endometriyum'a tutunamamış ve aynı zamanda da kendisine zarar verebilecek sitokinler üreten ve "düşmanca" davranan maternal immün sistem hücreleri ile de ilk kez karşı karşıya gelmiştir. İmmünolojik yönden ele alındığında en hassas evre bu evredir (Barnea, 2004).

İleride ayrıntılarına değineceğimiz maternal immün tolerans üzerinde etkili olan faktörler esas olarak anneye ait faktörler ve yavruya ait faktörler olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir.

5.1. Anneye Ait Faktörler

Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki maternal immün toleransın gelişimi başlangıçta anneye ait faktörlere bağlıdır. İmmünosupresif etkiye sahip progesteron hormonu ovaryumlardan siklusun sekresyon fazında salgılanmaya başlar. İmplantasyon ise yangısel sitokinlerin salınmasıyla karakterize olup söz konusu bu sitokinler başta nötrofiller ve makrofajlar olmak üzere diğer lökositlerden de salıverilir. Bu şekilde anne implantasyon için uyarılmış olur (Hunt, 2006).

Daha köklü değişimler uterus mukozasında olur. Diğer sistemlere ait mukozalarda olduğu gibi uterus mukozası da normalde T- ve B-lenfositlerinin yanı sıra makrofajlar, dendritik hücreler ve doğal katil hücreleri (natural killer cell-NK) içerir. İmplantasyonu takiben uterus mukozası hücresel yönden yeniden düzenlenir. İnsanlarda uterus mukozasında bu dönemde uterus doğal katil hücreleri (uNK) toplam lökositlerin %20-40'ını oluşturur. Yaklaşık olarak 24 hafta (ilk iki trimester) süren bu durumun ardından uNK'lar yavaş yavaş ortadan kalkarlar. Farelerde ise doğuma kadar varlığını sürdüren bu hücreler doğuma yakın dönemlerde degranüle olmuş olarak göze çarparlar. Makrofajlar ise yine insanda %10-20 oranında doğuma kadar varlıklarını sürdürürler (Hunt, 2006).

5.2. Yavruya Ait Faktörler

Özellikle trofoblastların ürettikleri bazı immünoşüpresantlar doğal immün sistemin hücrelerini ortama çekerler. Çözünmüş immünoşüpresantlardan etki mekanizması en iyi bilineni Human Lekocyte Antigen-G (HLA-G) molekülüdür (Hunt, 2006).

Yapılan çalışmalar embriyonun bizzat kendisinin gebeliğin başlangıcında aktif rol oynadığını gösterir niteliktedir. Embriyo ve salgıladığı ürünler başarılı bir gebelik için gerekli maternal ortamı yaratırlar. Bu tahmin aşağıdaki gözlemlerle de desteklenmektedir (Barnea, 2004).

—Her şeyden önce donör embriyolar immünolojik olarak farklı olmalarına rağmen hiçbir zorlukla karşılaşmadan implante olabilmektedirler.

—İmplantasyon bölgesi her zaman uterus olmamakta, ovaryumlar, ovidukt ya da karın boşluğunda da implantasyon şekillenebilmektedir (Ektopik gebelik).

—Belli bazı şartlarda bir türden elde edilen embriyo bir başka türe nakledilebilmekte ve doğabilmektedir (Tek tırnaklılarda olduğu gibi)

—Sadece canlı embriyolar implante olabilmektedir.

—Çok sayıda embriyonun implantasyon olasılığı tek embriyolu gebeliklerden daha yüksektir.

Özellikle implantasyonun başlangıç sürecinde salgılanan "pre-implantation factor-PIF" sinyali başarılı bir gebelik için gerekli olup; IVF sonrası ilk 4 gün içinde maternal serumda tespit edilmesi başarı oranının %70 olduğunu, edilememesi ise başarısızlık ihtimalinin %97 olduğunu göstermesi açısından oldukça önemlidir. PIF aktivitesi, düşük yapan bayanlarda hızla düşmekte ve düşükle birlikte tespit edilemez seviyeye gelmektedir. Söz konusu faktörün aktivitesi insanlara benzer biçimde at, siğir, domuz ve farelerde de gözlenmektedir (Barnea, 2004).

Sonuç olarak embriyo ileride ayrıntılarına değinileceği gibi ya annenin immün sistemini zayıflatarak ya da annenin immün sisteminden kaçacak stratejiler geliştirerek adeta kendi

kaderini kendisi belirlemektedir (Pearson, 2002; Barnea, 2004).

6. MATERNAL TOLERANSTA ROL OYNAYAN MEKANİZMALAR

Söz konusu mekanizmaları birkaç alt başlık halinde sıralayabiliriz (Straszewski-Chavez ve ark., 2005).

1. Non-klasik insan lökosit antijenlerinin varlığı
2. Fas-Fas-Ligand etkileşimi
3. Komplement düzenleyici proteinler
4. Sitokin etkileşimi
5. Düzenleyici hücreler
6. Hormonal mekanizmalar
7. Triptofan metabolizması

6.1. Non-klasik İnsan Lökosit Antijenlerinin Varlığı

Bilindiği gibi yüksek yapılı organizmalarda doku uyum antijeni olarak bilinen glikoprotein yapısında iki tip antijen söz konusudur. Bunlar Major Histocompatibility Complex I ve II (MHC-I ve MHC-II) olarak adlandırılırlar. MHC-I tüm çekirdekli hücrelerde bulunurken, MHC-II sadece antijen sunan hücrelerde yer alır. Ancak plasentada bu durum oldukça farklıdır. Zira memeli gebeliği bir bakıma doku nakline benzer ve plasentada yer alan hücreler yarı yarıya yabancı genleri içerirler. Gerçekte MHC-II genleri plasentanın hiçbir bölgesinde tespit edilmezken, MHC-I genleri insanlarda özellikle endometriyumla temas halinde olan sinsityo-trofoblastlar ve intersitisyel trofoblastlarda gözlenmez. Bununla birlikte intersitisyel trofoblastlar non-polimorfik HLA-G olarak adlandırılan bir antijeni yüzeylerinde taşırlar ki bu da uNK'ların saldırılarının önüne geçmede son derece kritik bir öneme sahiptir (Arvola, 2001). Trofoblastlarda ve bazı tümör hücrelerinde de bulunan HLA-G antijeni 3 farklı yoldan etkileyerek immün toleransın gelişmesine katkı sağlar (Carosella ve ark., 1999). Bunlar;

1. CD8+ sitotoksik T-lenfositlerinin sitolitik aktivitesini baskılayarak

2. T-lenfositlerinin çoğalmasını baskılayarak

3. NK'ların neden olduğu sitolizi baskılayarak.

Bu mekanizmalar içerisinde trofoblastların özellikle uNK'ların saldırılarından kurtulabilmeleri son derece önemlidir. Zira gebeliğin erken dönemlerinde uterus endometriyumu uNK'lar tarafından istila edilmiştir. Burada uNK'ların yüzeylerinde bulunan

ve Killer Inhibitory Receptor (KIR) ya da Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR2DL4) adı verilen reseptör grubuna HLA-G'lerin bağlanması uNK'ların sitolitik aktivitelerini baskılar (Hunt ve Orr, 1992; De Lemos, 2003; Gomez-Lorenzo ve ark., 2003; Hunt ve ark., 2005).

HLA-G'nin bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri Tablo 1'de kısaca özetlenmiştir.

Tablo 1. HLA-G'nin bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri (Hunt ve ark., 2005)

Table 1. The immunoregulatory effects of HLA-G (Hunt et al., 2005)

Hedef hücre	Fonksiyonel etki
NK	Sitolitik saldırılarını engeller Göçlerini engeller Apoptozis'e sevk eder
Kan kökenli mononükleer hücreler	Düzenleyici sitokin üretimini artırır
Sitotoksik T-lenfositler	Sitolitik saldırılarını engeller Apoptozis'e sevk eder CD₈ ekspresyonlarını azaltır
Yardımcı T-lenfositler	Çoğalmalarını yavaşlatır
Monosit/makrofajlar	TGF-B₁ üretimini artırır
Dendritik hücreler	Uyarılma düzeylerini düşürür Olgunlaşma süreçlerini bozar

6.2. Fas-Fas-Ligand Etkileşimi

FasL lenfositlerin yüzeyinde bulunan Fas (CD95) molekülüne bağlanarak onların apoptozis sürecine girmelerine neden olur (Arvola, 2001).

6.3. Komplement Düzenleyici Proteinler (Complement Regulatory Protein, CRP)

Trofoblastların yüzeyinde yer alan Decay Accelerating Factor (DAF-CD55) ve Membrane Co-factor Protein (MCP-CD46) gibi düzenleyiciler, komplement aktivitesini baskırlar. Yine trofoblastların yüzeyinde yer alan CD59 adı verilen komplement düzenleyicisi de hücre yüzeyinde sitolitik membran saldırı komplekslerinin oluşumunu engeller (Bulla ve ark., 2004). İnsanlardaki bu komplement düzenleyici proteinlere

benzer şekilde işlev gören bir protein de farelerde Crry9 geni tarafından kodlanır. Yapılan deneysel çalışmalarda Crry9 geninin aktivitesinin ortadan kaldırılmasının plasental hücrelerde komplement birikimine ve yangıya neden olduğu tespit edilmiştir (Arvola, 2001).

6.4. Sitokin Etkileşimi

Gebelik süresince çeşitli hücrelerden salıverilen sitokinler arası etkileşim de maternal immün sistemin kontrolünü sağlayarak embriyonun yaşamını devam ettirmesinde önemli rol oynarlar. T_H1 yardımcı T-lenfositlerden (T_H1) salıverilen intrelöykin-2 (IL-2), interferon gama (IFN-gama) ve Tümör Nekrozan Faktör-alfa (TNF-alfa) embriyo için zararlı olan sitokinler grubuna girerken; T_H2'lerden salıverilen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve Leukemia Inhibitory Factor (LIF) gebelik

yararına çalışan sitokinlerdir (Kanelopoulos-Langevin ve ark., 2003; Bulla, 2004). Tekrarlayan spontan düşüklerde (Recurrent Spontan Abortus-RSA) annenin kanında Th₁ aktivasyonunun göstergesi olan IL-2 yüksek düzeyde bulunurken sağlıklı bir hamilelik dönemi geçiren annelerin kanlarında ise IL-4 ve IL-10 düzeyi oldukça yüksek bulunmuştur. Hatta RSA'lı annelerden elde edilen süpernatantların gebe farelere verilmesi durumunda bu farelerde önemli oranda embriyo ölümleri tespit edilmiştir (De Lemos, 2003).

Plasentada sitokin sentezleyen hücreler sadece lenfositler değildir. Trofoblastlar da immün sistemi baskılayan Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta) ve IL-10 üretimine katılırlar. Yine erken embriyonik dönemde trofoblastlarca sentezlenen IFN-tau'da dolaylı yollardan PGF₂-alfa sentezini durdurur ve korpus luteum'un ve dolayısıyla da progesteron'un devamlılığını sağlayarak yeni gelişmekte olan embriyonun yaşama şansını artırır (Güzeloğlu ve ark., 2007).

6.5. Düzenleyici Hücreler

Yukarıda da değinildiği gibi maternal immün toleransta anneye ait bazı hücreler salgıladıkları ya da bir diğer hücreye salgılattıkları sitokinler aracılığıyla etkili roller üstlenmişlerdir.

6.5.1. Makrofajlar: Alternatif makrofajlar grubu adı verilen makrofajlar hücreler aracılığıyla immüniteyi baskılayan IL-10 ve prostaglandin E₂ salgılamaktadır (De Lemos, 2003; Bulla ve ark., 2004).

6.5.2. İri Granüllü Lenfositler (Large granular lymphocytes-LGL): Sıçan, fare ve hamster'larda granüllü metriyal bez hücreleri olarak da anılan bu hücreler, insan ve maymunlarda endometriyal stromal granülositler ya da "Körnchenezellen-K hücreleri" olarak isimlendirilirler (Dietl, 2001). Söz konusu bu hücrelerin gebeliğin ilk 3 aylık döneminde desidua'da arttığına dair bulgular vardır. Koç ve Kanter (2000)'in gebe sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada ANAE pozitifitesi gösteren ve uterus

doğal katil hücreleri (uNK) olarak bilinen hücrelerin implantasyonun ikinci gününden itibaren arttığı ve 6. günde en yüksek seviyeye ulaştığı bildirilmektedir. Uterus doğal katil hücreleri (uNK) olarak da bilinen ve sıçanlarda implantasyonun ilk üç gününde desidua alanda belirgin bir biçimde artan CD₅₆⁺CD₁₆⁻ NK'ların aktivitesi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da diğer NK'lar gibi tümöral hücrelere saldırmakta ancak tümör hücrelerini andırır biçimde yayılan trofoblastlara karşı daha toleranslı davranmaktadırlar. Zaman zaman artan IL-2 seviyesine paralel olarak aktivitelerini artıran LGL'lerin, trofoblastların uterus mukozası içerisinde aşırı çoğalmalarını ve yayılmalarını kontrol ettikleri düşünülmektedir (Bulla ve ark., 2004).

6.5.3. Tip-2 Yardımcı T-lenfositler

(Th₂): Bu hücrelerin ürettiği IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 özellikle tip-1 yardımcı T-lenfositlerinin ürettiği sitokinler olan IL-2, TNF-beta ve IFN-gama üzerinde etkili olarak hücreler aracılığıyla immün sistemin aktivasyonunu baskılar. Zira Th₁'lerin ürettikleri sitokinler sitotoksik T-lenfositlerinin sitolitik aktivitesini artırarak fetüs'e zarar verirler (Padua, 2004).

6.5.4. Düzenleyici T-lenfositler

(T_{reg}): Diğer hücrelerin proliferatif tepkilerini ve sitokin üretimlerini baskılayan bu hücreler CD₄⁺CD₂₅⁺ olup; fetal-maternal ara yüzde özellikle IL-10 ve TGF-beta gibi immünosüpresif sitokinleri üreterek ya da ayrıtısına ileride değinilecek olan triptofan metabolizmasını devreye sokarak etkilerini göstermektedirler (Padua, 2004; Lewkowicz ve ark., 2005). Gebelik süresince kanda, desidua dokusunda ve uterus lenf yumrularında sayıları artan bu hücreler, son yıllarda üreme problemlerinde terapötik amaçlı olarak kullanılması planlanan hücrelerin başında gelmektedirler (Guerin ve ark., 2009).

6.6. Hormonal Mekanizmalar

Östrojen, progesteron ve testosteron gibi steroid hormonların lökosit çoğalmasını baskılayıcı etkilerinin

olduğu; hatta doza ve zamana bağlı olarak mononükleer hücreleri apoptozis'e sevk ettikleri bilinmektedir (Lutton ve Callard, 2006). Özellikle insanlarda tekrarlayan düşük vakalarında progesteron takviyesi ile tedavi yöntemlerinin günümüzde sıklıkla tercih edilen bir yöntem olduğu bildirilmektedir (Szekeres-Bartho ve Balasch, 2008).

Üreme hormonlarının immün sistem hücreleri üzerindeki etkileri otoimmün hastalıkların gebelikteki seyirlerinde de kendini açıkça belli eder. Multiple skleroz (MS) ve romatoid artrit (RA) gibi bazı hastalıklar Th₁'lerin sentezlemiş olduğu sitokinlerle ilişkili iken; sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalığında Th₂'lerin sentezlediği sitokinler etkilidir. Progesteron hormonu hamilelik sürecinde Th₁'lerin aktivasyonunu baskı-larken Th₂'lerin aktivasyonunu artırmaktadır. Bunun bir sonucu olarak hamilelik esnasında MS ve RA'lı hastalarda belirgin bir iyileşme fark edilirken; SLE'li hastalarda durum biraz daha ağırlaşmaktadır (Lutton ve Callard, 2006).

6.7. Triptofan Metabolizması

Triptofan, memeli organizmaların sentezleyemediği "esansiyel" bir amino asittir. T-lenfositleri çoğalabilmek için belli düzeylerde lokal triptofan konsantrasyonuna gereksinim duyarlar. Özellikle sinsityo-trofoblastların fetal-maternal ara yüzde lokal olarak sentezleyerek ortama verdikleri indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) enzimi lokal triptofan konsantrasyonunu düşürerek bölgede yer alan T-lenfositlerinin çoğalmasını yavaşlatır (De Lemos, 2003; Trowsdal ve Betz, 2006).

Yukarıda bahsedilen tüm bu mekanizmaların yanı sıra son yıllarda önemi gittikçe artan ve üzerinde en çok çalışılan nitrik oksit (NO) molekülünün de maternal toleransta rol aldığı ileri sürülmektedir. Özellikle IDO ve Fas/FasL mekanizmalarında düzenleyici bir fonksiyon üstlenen NO'nun Th₁ ve Th₂ hücreleri arasındaki dengeyi de etkilediği bildirilmektedir (Hernandez ve ark., 2004).

7. PLASENTA TİPLERİNE GÖRE MATERNAL TOLERANS

Her türün kendine ait bir üreme stratejisi ve buna bağlı olarak da plasentasyon tipi vardır. Daha önce de değinildiği gibi bu farklılıklardan en belirgin olanı trofoblastların uterus'u istilasidir. Bu farklılık çok geniş bir yelpazede kendini gösterir. Öyle ki bazı türlerde bu istila hiç şekillenmezken (epitelyo-koryal plasenta), bazı türlerde çok yaygın bir invazyon söz konusudur (hemo-koryal ve hemo-endotelyal plasentalar). Dahası bu son plasenta tiplerinde trofoblast hücreleri anneye ait kan damarlarının endotel katmanına kadar ulaşarak maternal kan ile doğrudan temas ederler (Moffet ve Loke, 2006).

7.1. Epitelyo-koryal Plasentasyonda İmmün Reaksiyon

Tek tırnaklılar, domuz ve ruminantlarda görülen bu tip plasentasyonda uterus yüzey epiteli ile temas eden allanto-koryonik trofoblastlar MHC-I ve MHC-II moleküllerini eksprese etmezler. Bununla birlikte gerek belirli bölgeler ve gerekse de gebelik dönemleri dikkate alındığında tür spesifik farklılıklar söz konusudur. Örneğin, kısıraklarda gebeliğin devamı, gebeliğin ilk 2-3 haftası boyunca varlığını sürdüren aselüler, müsin benzeri glikoprotein yapıdaki kapsüle bağlıdır. Kapsülde yer alan proteinler bu süreçte değişime uğrasalar da genel olarak söz konusu bu kapsülün görevinin, embriyonun uterusu tutunmasına kadar geçen süreçte embriyoyu beslemek ve onu maternal immün sistem hücrelerinin saldırılarından korumak olduğu ileri sürülmektedir (Quinn ve ark., 2007). İlerleyen haftalarda MHC-I-pozitif trofoblastlar uterus mukozası içine doğru yayılarak geçici endometriyal çukurcukları oluştururlar. Bu yapıların çevresi lenfositlerce çevrelenmiştir. Buna ek olarak atlarda paternal MHC antijenine karşı maternal antikor reaksiyonu sıklıkla şekillenirken, sitotoksik T-lenfosit reaksiyonu da paternal alloantijenlere karşı şekillenir.

Ancak bu tepkiler gebelik öncesi dönemdeki tepkilerle karşılaştırıldığında oldukça zayıftır ve fetüs'e karşı asimetrik immün reaksiyon olarak tanımlanır (Moffet ve Loke, 2006).

Sığırlarda plasentomlar arası bölge ile plasentanın geçiş bölgelerinde yer alan trofoblastlar membranda lokalize olan immünreaktif MHC-I proteinlerini gebeliğin son üç aylık dönemi boyunca taşırlar. Buna karşın, karunkular kript hücreleri ile yakın teması olan kotiledonar villuslardaki trofoblast hücreleri hiçbir dönemde MHC-I proteini taşımazlar (Davies, 2007). Koyunlarda ise çift çekirdekli trofoblast hücreleri uterus yüzey epitelleri ile birleşerek "synepithelio-chorial" plasantasyon kavramını ortaya çıkarırlar. Çift çekirdekli bu trofoblast hücreleri MHC-I molekülünü eksprese etmelerine karşın iki allojenik arasındaki birleşmenin immünolojik yönden ne şekilde etkili olduğu henüz bilinmemektedir (Moffet ve Loke, 2006).

Epitelyo-koryal plasentaya sahip türlerde plasenta ve uterus epiteli arasında basit bir birliktelik söz konusu olup; annenin immün sisteminde çok ciddi bir reaksiyon şekillenmez. Bir başka deyişle bu birliktelik kommensalizm tarzda bakteri-konakçı birlikteliğine benzer. Fetüs uterus'a zarar vermeden yerleşmiştir. Bu tip plasentalarda mukozal yüzeylerde intraepitelyal granülül lenfositlere sıkça rastlansa da endometriyum içerisinde NK'lar ancak belirli bölgelerde yer alırlar. Bu da göstermektedir ki trofoblast invazyonunun ve desidualizasyonun şekillendiği plasenta tiplerine nazaran epitelyo-koryal plasantasyonlarda farklı bir immün tepki söz konusudur (Moffet ve Loke, 2006).

7.2. Hemo-koryal Plasantasyonda İmmün Reaksiyon

İnsan ve primatlarda görülen bu plasenta tipinde maternal immün tolerans gelişimi hakkında ayrıntılı bilgiler yukarıda verilmiştir.

7.3.Hemo-endotelial Plasantasyonda İmmün Reaksiyon

Rodentlerde görülen bu plasenta tipi bazı kaynaklarda insanlardaki gibi hemo-

koryal plasenta olarak adlandırılır. Ancak gerek insan plasentası ve gerekse de kendi aralarında bazı farklar söz konusudur. Özellikle farelerde uNK'ların uterus arterlerinin mediya katmanında da yer almaları bu hücrelerin kan akımını düzenlediğini akla getirmektedir (Moffet ve Loke, 2006).

Yukarıda tartışılan ve fötüs'ün atılmasını önleyen tüm bu mekanizmalar muhtemelen birlikte iş görmektedir. Maternal immün sistemin böylesine büyük bir yabancı cisme uzun süre nasıl "tahammül" ettiği tam bir muammadır. Bu süreçte immüsupresif mekanizmalar mutlaka gereklidir. Ancak bu arada annenin immün sisteminin hastalık yapıcı patojen etkenlere karşı hem anneyi ve hem de yavruyu koruması son derece önemlidir. Bu dengenin kurulması ve söz konusu mekanizmaların kusursuz işlemesi anne ve yavrunun yaşaması için gerekli olup; bu mekanizmaların iyi anlaşılması özellikle infertilite ve tekrarlayan düşük vakalarının tedavisine de ışık tutacaktır. Aynı zamanda yine bu mekanizmaların iyi anlaşılmasının, doku nakillerinde yaşanan sorunların çözümüne de katkı sağlayacağı açıktır (De Lemos, 2003).

8. "YABANCI TOPRAKLARDA BİR YABANCI"

Genetik olarak yarı yarıya farklı yapıdaki fetüsün immünolojik olarak reddedilmemesi, 1961 yılında Heinlein'in "Stranger in a Strange Land" isimli bilim kurgu yapıtına benzetilebilir. Heinlein bu eserinde Valentine Michael Smith adında Mars'ta doğan fakat daha sonra tekrar dünyaya geri dönen bir insanın yabancılaşma ile birlikte yakınlaşmayı bir arada hissetmesini irdeler. Benzer şekilde insan embriyosu da kendisine düşmanca davranan hücre ve moleküllerin bulunduğu ancak aynı zamanda beslenebilmesi için de tüm olanakların seferber edildiği bir ortamda, "uterus"ta yaşam ve uyum savaşı vermektedir (Hunt, 2006). Bu süreçte anne ile fetüs arasındaki "dialog", karşılıklı olarak farklı zamanlarda ve farklı yoğunluklarda salgılanan moleküller, hormonlar ve sitokinler aracılığı ile farklı "dillerde" ve farklı "ses tonlarında" devam eder. Bu biyolojik

düzen, insanoğlunun sosyal olaylara bakış açısına da yol gösterir. Zira anne ve fötüs arasında olduğu gibi kişiler arasında da "doğru" iletişim ve etkileşimin, "toleransı" yani hoşgörüyü sağlayacağı hiçbir zaman unutulmamalıdır (Paulesu ve ark., 2005).

KAYNAKLAR

- Arvola M. 2001. Immunological aspects of maternal foetal interactions in mice. Compheren-sive Summaries of Upsala Dissertations from The Faculty of Science and Technology, 608.
- Barnea ER. 2004. Insight into early pregnancy events: The emerging role of the embryo. *Am. J. Rep. Immunol.*, 51, 319-322.
- Bulla R., Fischetti F., Bossi F., Tedesco F. 2004. Feto-maternal immune interaction at the placental level. *Lupus*, 13, 625-629.
- Carosella ED., Dauset J., Rouas-Freiss N. 1999. Immunotolerant functions of HLA-G. *Cell. Mol. Life Sci.*, 55, 327-333.
- Davies CJ. 2007. Why is the fetal allograft not rejected? *J. Anim. Sci.*, 85(E. Suppl.):E32-35.
- De Lemos MA. 2003. How your mother tolerated you for nine months. *Biol. Teach. J.*, 1, 27-30.
- Dietl J. (2001). Implantation aus molekularer Sicht. *Gynäkologe*, 34, 485-493.
- Gomez-Lorenzo N., De Pablo R., Puente S., Vilches C. 2003. Recognition of HLA-G by the NK cell receptor KIR2DL4 is not essential for human reproduction. *Eur. J. Immunol.*, 33, 639-644.
- Guerin LR., Prins JR., Robertson SA. 2009. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Human Reprod. Update*, 1,1, 1-19.
- Güzeloğlu A., Erdem H., Sarıbay MK., Thatcher WW., Tekeli T. 2007. Effect of the administration of flunixin meglumin on pregnancy rates in Holstein heifers. *Vet. Rec.*, 160, 404-406.
- Hassa O., Aştı RN. 1997. Embriyoloji, 3. Baskı, Yorum matbaacılık Sanayi, Ankara.
- Hernandez AG., Alegre E., Moratalla NL., Zambrano JLA., Lopez AS. 2004. Does nitric oxide play a role in maternal tolerance towards the foetus? *J. Physiol. Biochem.*, 60,3, 227-238.
- Hunt JS., Orr HT. 1992. HLA and maternal-fetal recognition. *FASEB J.*, 6, 2344-2348.
- Hunt JS., Petroff MG., McIntire RH., Ober C. 2005. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J.*, 19, 681-693.
- Hunt JS. 2006. Stranger in a strange land. *Immunol. Rev.*, 213, 36-47.
- Kannelopoulos-Langevin CK., Caucheteux SM., Verbeke P., Ojcius DM. 2003. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the feto-maternal interface. *Rep. Biol. Endocrinol.*, 2,1, 121.
- Koç A., Kanter M. 2000. Sıçanlarda implantasyonda endometriyum dokusunun hücrel ve sıvısal savunma sistemi hücreleri üzerinde histokimyasal ve histometrik araştırmalar. I. Hücrel savunma sistemi hücreleri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6, 1-2, 122-130.
- Moffet A., Loke C. 2006. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nature Rev.*, 6, 584-594.
- Lewkowicz P., Lewkowicz N., Tchorzewski H. 2005. CD₄⁺CD₂₅⁺ T regulatory cells in clinical immunology and therapy. *Postepy. Hig. Med. Dosw.*, 59, 371-376.
- Lutton B., Callard I. 2006. Evolution of reproductive-immune interactions. *Integ. Comp. Biol.*, 46, 6, 1060-1071.
- Padua MB. 2004. Endometrial adenogenesis and uterine immune regulation in sheep. A thesis presented to the graduate school of the University of Florida in partial fulfilment of the requirements for the degree of Master of Science.
- Paulesu L., Ietta F., Petraglia F. 2005. Feto-maternal biology and ethics of human society. *Rep. Biol. Endocrinol.*, October, 18, 3, 55.

Pearson H. 2002. Immunity's pregnant pause. *Nature*, 420, 21, 265-266.

Quinn BA., Hayes MA., Waelchli RO., Kennedy MW., Betteridge KJ. 2007. Changes in major proteins in the embryonic capsule during immobilization (fixation) of the conceptus in the third week of pregnancy in the mare. *Reprod.*, 134, 161-170.

Straszewski-Chavez SL., Abrahams VM., Mor G. 2005. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and

differentiation during pregnancy. *Endocrine Rev.*, 26, 7, 877-897.

Szekeres-Bartho J., Balasch J. 2008. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Human Reprod. Update*, 14,1, 27-35.

Trowsdal J., Betz AG. 2006. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nature Immunol.*, 7, 3, 241-246.

✉ **Yazışma Adresi**

Doç. Dr. Emrah SUR
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD, Kampus/KONYA
Tel: 0 332 223 36 25
e-posta: emrahsur41@hotmail.com