

Konu 12

İmplantasyon ve Erken Gebelik

Dr. Rukset ATTAR
Dr. Oğuzhan KURU
Dr. Erkut ATTAR

İmplantasyon, embriyonun döllenme sonrasında endometriuma gelmesi ve burada zona-sından sıyrılmasını (hatching) takiben gerçekleşir. İnsan embriyosu yaklaşık olarak ovulasyon sonrası +6. günde blastokist haline geldikten sonra implantasyon sürecine girer. Diğer türlerden farklı olarak, IVF sikluslarından edinilen deneyime göre, insan embriyosu 6-8 hücre aşamasındayken implantasyon yeteneği kazanabilmektedir. İmplantasyon gerçekleşmeden önce endokrin, otokrin ve parakrin mesajlarla endometrium ve embriyo; implantasyon için hazırlanır ve uygun ortam sağlanır. Örneğin, ejakülatta bulunan VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), endometriumu uyararak implantasyon sürecine katkıda bulunur [1]. Bir diğer farklı örnek olan, fertilizasyondan 1-2 gün sonra maternal dolaşımında saptanan EPF (Early Pregnancy Factor); embriyodan gelen sinyale yanıt olarak üretilir. Embriyoya karşı immünoşüpresyon sağlanması, hücre büyümesi ve çoğalması gibi değişik fonksiyonları vardır [2]. Korpus luteum da progesteron hormonu aracılığıyla endometriuma gönderdiği mesajlarla uterusu gebeliğe hazırlamaktadır. Dolayısıyla anneye ait dokuların, gametlerin ve embriyonun bu son derece kritik olayın gerçekleşmesi için iletişimde bulunmaları ve bu iletişimin de çok düzenli bir şekilde yönetil-

mesi koşuldur [3]. Aksi durumda implantasyon ya gerçekleşmemekte ya da başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. İmplantasyon ovulasyon sonrası 7-10 günlerde, yaklaşık 48 saat civarında süren belirli bir zaman aralığı içerisinde gerçekleşir. Bu dönem “implantasyon penceresi” olarak tanımlanır. Bu dönemin sonlarında olan implantasyonlarda, erken spontan düşük riski artmaktadır [4]. Bu dönemin dışındaki endometrium ise embriyo için kabul edici özellik (reseptif) göstermemektedir [5]. Endometrium reseptivitesini belirleyen biyokimyasal veya morfolojik belirteçler vardır. Biyokimyasal belirteçler Tablo 1’de sıralanmıştır. Bu belirteçlerin bir kısmı endometrium işlevinin belirlenmesinde klinik test olarak kullanılmaktadır. “Endometrial Fonksiyon Testi” (EFT®) olarak klinikte kullanılan bu test ne yazık ki özgün bir test değildir. Ancak, olgu düzeyinde çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir.

Tablo 1. Biyokimyasal Reseptivite Belirteçleri

<i>Hücre adezyon molekülleri</i>
<i>İntegrinler (avb3)</i>
<i>Trophinin/Tastin</i>
<i>Musinler (MUG1)</i>
<i>Büyüme Faktörleri ve Sitokinler</i>
<i>LIF, CSF, EGF, IL-1</i>
<i>Plasental Proteinler</i>
<i>Siklinler (Cyclin E, p27)</i>
<i>Ekstraselüler Matris Proteinleri (ECM)</i>

Morfolojik belirteç olarak ortaya konulan en somut delil ise endometriumda reseptif dönemde ortaya çıkan “pinopod” adı verilen kübik hücrelerdir (Şekil 1). Bu hücreler olmaksızın implantasyon gerçekleşmez. Pinopodların endometrium reseptivitesinin saptanmasında, oosit bağış programlarında belirteç olarak kullanılacakları öne sürülmüştür [6,7].

İmplantasyonun kuramsal olarak üç aşamada incelenmesi moleküler ilişkilerin açıklanması bakımından da kolaylık sağlar. Bu üç aşama: 1) Apozisyon, 2) Adezyon ve 3) İnvazyondur. Apozisyon, blastokistin embriyonik kutbuyla endometriuma teması; adezyon yapışması ve invazyon da gömülme süreçleridir. İmplantasyonun her aşamasında değişik moleküler faktörler sorumluluk almaktadır (Şekil 2).

taşıyan trofoblastlara yönelmiş T hücrelerini apoptoza zorlar. Bu özelliklere bakarak insan HLA-G'sinin önümüzdeki yıllarda infertilite tedavisinde kullanılması beklenmektedir.

3. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) sentezinin baskılanması: Bir diğer koruyucu mekanizmanın ise indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) sentezinin artırılması olduğu düşünülmektedir [20]. IDO triptofanı yıkmakta olup plasenta tarafından sentezlenen bir enzimdir. T hücreler ana besin maddesi olarak triptofan kullanmaktadır. Dolayısıyla bu mekanizma ile T hücreler ana nutrisyonel maddelerinden yoksun bırakılmakta ve ölüme zorlanmaktadır [21]. IDO blokajı yapan moleküllerin enjeksiyonunda abortus oranları artar. IDO gen polimorfizmi de tekrarlayan düşüklerle yol açabilir [22].

Sonuç olarak, implantasyon; adezyondan-invazyona kadar uzanan, kısmen embriyo gelişimini de içeren, immun sistemin de dahil olduğu anne ve embriyoya ait birçok faktörün yer aldığı karmaşık bir olaydır. İmplantasyon basamaklarının anlaşılması ve olası patolojik durumların açıklanması gelecekte infertilite tedavisinde ve erken gebelik kayıplarının engellenmesinde sınırsız olanaklar tanıyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Feichtinger, Vascular endothelial growth factor and its receptors in male fertility. *Fertil Steril*, 1999. 72(2): p. 269-75.
2. Morton H, Rolfe BE, Cavanagh AC, Early pregnancy factor, *Seminars Reprod Endocrinol* 10:72, 1992.
3. Kodaman, P.H. and H.S. Taylor, Hormonal regulation of implantation. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2004. 31(4): p. 745-66, ix.
4. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy, *New Engl J Med* 340:1796, 1999.
5. Hoozemans, D.A., R. Schats, C.B. Lambalk, R. Homburg and P.G. Hompes, Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology. *Reprod Biomed Online*, 2004. 9(6): p. 692-715.
6. Patnos K, G. Nikas E, Makrakis D, Stavrou, P. Karantzis and M. Grammatidis, Clinical value of endometrial pinopodes detection in artificial donation cycles. *Reprod Biomed Online*, 2004. 9(1): p. 86-90.
7. Nardo LG, L. Sabatini, R. Rai and F. Nardo, Pinopode expression during human implantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002. 101(2): p. 104-8.
8. Kondera-Anasz, Z, J. Sikora and A. Mielczarek-Palacz, Leukemia inhibitory factor: an important regulator of endometrial function. *Am J Reprod Immunol*, 2004. 52(2): p. 97-105.
9. Keltz, M.D., E. Attar, S. Buradagunta, D.L. Olive, H.J. Kliman and A. Arici, Modulation of leukemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in the human fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. 175(6): p. 1611-9.
10. Attar, E., Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2004. 31(4): p. 779-94, x.
11. Wollenhaupt, K., H. Welter, R. Einspanier, N. Manabe and K.P. Brüssow, Expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R), vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R) and fibroblast growth factor receptor (FGF-R) systems in porcine oviduct and endometrium during the time of implantation. *J Reprod Dev*, 2004. 50(3): p. 269-78.
12. Jones RL, NJ Hannan, TJ Kaitu'u, J. Zhang and L.A. Salamonsen, Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(12): p. 6155-67.
13. Critchley HO, RW Kelly, RM Brenner and DT Baird, The endocrinology of menstruation--a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001. 55(6): p. 701-10.
14. Johnson, PM, SE Christmas and GS Vince, Immunological aspects of implantation and implantation failure. *Hum Reprod*, 1999. 14 Suppl 2: p. 26-36.
15. Takeshita T, Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: Is paternal lymphocyte immunization a relic of the past? *J Nippon Med Sch*, 2004. 71(5): p. 308-13.
16. Sipak-Szmigiel O, E. Ronin-Walknowska and A. Miklaszowicz, [Application of intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) in pregnant patients with recurrent spontaneous abortions]. *Ginekol Pol*, 2003. 74(5): p. 350-5.
17. Mor, G, LS Gutierrez, M. Eliza, F. Kahyaoglu and A. Arici, Fas-fas ligand system-induced apoptosis in human placenta and gestational trophoblastic disease. *Am J Reprod Immunol*, 1998. 40(2): p. 89-94.
18. Kayisli, UA, B. Selam, O. Guzeloglu-Kayisli, R. Demir and A. Arici, Human chorionic gonadotropin contributes to maternal immunotolerance and endometrial apoptosis by regulating Fas-Fas ligand

- system. *J Immunol*, 2003. 171(5): p. 2305-13.
19. Emmer, PM, EA Steegers, HM Kerstens, J. Bulten, WL Nelen, K. Boer and I. Joosten, Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. *Hum Reprod*, 2002. 17(4): p. 1072-80.
 20. Kudo Y and CA Boyd, Human placental indoleamine 2,3-dioxygenase: cellular localization and characterization of an enzyme preventing fetal rejection. *Biochim Biophys Acta*, 2000. 1500(1): p. 119-24.
 21. Munn DH, E. Shafizadeh JT Attwood, I. Bondarev A. Pashine and AL Mellor, Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Exp Med*, 1999. 189(9): p. 1363-72.
 22. Unfried G, C. Schneeberger, L. Szabo, F. Nagele, JC Huber and CB Tempfer, Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol*, 2001. 98(4): p. 664-7.