

## ÜREME İMMÜNOLOJİSİ ve ÜREME TIBBINDA LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ

*Harika YUMRU ÇELİKSOY<sup>1</sup>*

### GİRİŞ

İnsanlar mikroorganizmalarla dolu bir ortamda yaşar ve oldukça etkili konak savunma mekanizmaları olmadan bir tür olarak doğada varlığını sürdürülemez. İmmün sistemimizin görevi bu mikroorganizmalara karşı savunma yapmaktır. İmmün sistem doğal (doğuştan gelen) ve edinsel (sonradan kazanılmış) olarak ikiye ayrılmaktadır. Doğal bağışıklık sistemi konakçı tarafından yapılmayan mikroorganizmaların moleküler bileşenlerini doğrudan tanıırken, edinsel bağışıklık sistemi bunların ürettiği antijenleri tanımaktadır. Doğal bağışıklık sistemi, mikrobiyal istilayı önlemek için hızlı tepki mekanizması oluşturan ilk savunma bariyeri iken; edinsel immün reaksiyonlar daha sonra gerçekleştirilmektedir. Böylece mikroplara maruz kalma ile ilk adaptif tepkiler arasındaki süre boyunca, doğal immün sistem ile korunmuş oluruz. Çoğu bakterinin oluşum süresinin 20 ila 30 dakika, buna karşın antikor ve T hücreleri ile spesifik bir adaptif bağışıklık tepkisinin gelişmesinin günler ila haftalar arasında olduğu düşünüldüğünde böyle bir sistemin önemi daha net anlaşılmaktadır. Bu savunma sistemlerinin bütünü, sadece enfeksiyöz ajanlara değil; yabancı madde ve tümörlere karşı da harekete geçmektedir (1).

Gebelikte, maternal ve paternal genleri birlikte eksprese eden fetoplazental kompleks anne için semi-allogreft yani yarı yabancıdır. Anne ile birlikte sağlıklı bir şekilde bulunabilmesi, hem annenin hem fetoplazental ünitenin immün sistem adaptasyonu sayesinde gerçekleşmektedir. Eskiden öne sürülen, yarı allojenik fetüse maternal immün toleransını açıklamaya yönelik, annenin immün sisteminin baskılanmış olduğunu savunan hipotez artık yanlış ve yetersizdir. Aksine, başarılı implantasyon için desiduada maternal immünite varlığı şarttır. Konsepsiyondan embriyo implantasyonuna ve plasenta gelişimine, doğuma kadar üreme sürecinin tüm basamaklarında bağışıklık sistemi aktif rol oynamaktadır ve seminal sıvı, embriyo ve plasentadan kaynaklanan sinyalleri algulamak için programlanmıştır. İmmün yanıt, kişinin enfeksiyöz, inflamatuvar, stres, beslenme ve metabolik durumu tarafından düzenlendiği için, gebelik sırasındaki immün sistem de çevresel stres faktörlerinden etkilenebilmektedir. Bağışıklık sisteminin, gebelikte tüm bu sinyalleri entegre ederek ve kalite kontrolü yaparak konsepsiyonu barındırmak veya reddetmek yönünde karar verici konumda çalıştığı düşünülmektedir. İşin özü gebelikte immün sistem, hem aktivasyon hem de süpresyon belirtilerini taşımaktadır (2).

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr. Harika YUMRU ÇELİKSOY, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. harika.yumru@istanbul.edu.tr



## BİLİNMESİ GEREKEN ÖNEMLİ NOKTALAR

1. Konsepsiyondan embriyo implantasyonuna ve plasenta gelişimine, hatta doğuma kadar üreme sürecinin tüm basamaklarında immün sistem aktif rol oynamaktadır.
2. Maternal ve paternal genleri birlikte eksprese eden fetoplental kompleks, anne için semi-allogreft yani yarı yabancıdır. Bu yabancı ile birlikte yola devam edebilmek için hem sistemik hem lokal immün adaptasyon gereklidir.
3. Gebelikte immün sistem, hem aktivasyon hem de süpresyon belirtilerini taşımaktadır.
4. Fetal trofoblast hücreleri, embriyoyu maternal immün sistemden koruyan özel hücre tabakasıdır.
5. Plasenta tipik bir transplant değildir, çünkü trofoblast alt popülasyonlarından hiçbiri, in vivo veya in vitro olarak HLA sınıf II antijenleri eksprese etmez. Babadan gelen potansiyel olarak tehlikeli yabancı sınıf II HLA-D bölgesi moleküllerini kodlayan genler, trofoblast hücrelerinde tamamen bastırılır. Fetal trofoblast hücreleri tarafından MHC sınıf II antijen ekspresyonunun yokluğu, normal gebeliğin sürdürülmesinde büyük olasılıkla kritik bir rol oynamaktadır.
6. Endometriyum, sitokinler, büyüme faktörleri ve seks hormonları (özellikle progesteron) arasındaki karmaşık etkileşim sayesinde implantasyon için hazırlanmaktadır.
7. Uterin natürel killer (NK) hücreler gebelikte desidual NK'a dönüşür ve lokal immün adaptasyonda etkin görev almaktadır.
8. Fetal immünite 9-15. haftalar arasında gelişmeye başlamaktadır. Fetal bağışıklık sisteminin gebeliğin geç dönemine kadar anti-maternal immün yanıt oluşturamadığı bilinmektedir.
9. Tekrarlayan spontan abortus veya tekrarlayan açıklanamayan sebepli in vitro fertilizasyon (IVF) başarısızlığı olan veya IUBK öyküsü olup, immünolojik hastalık öyküsü olan hastaları reproduktif immünoloji açısından değerlendirmek gerekmektedir.
10. Dolaşımdaki NK ve CD56 lenfosit düzeyi yüksek olanlarda erken ve tekrarlayan gebelik kayıplarının daha fazla olduğu izlenmektedir ve potansiyel tanısal belirteçlerdir.

### Sonuç

Üreme immünolojisi üzerine keşfedilmiş birçok mekanizmaya rağmen, daha kat edilmesi gereken çok yol vardır. Etiyopatogenezin daha net aydınlatılması, şu an için idiyopatik denilen birçok durumu da açıklığa kavuşturacak ve hem tanı hem de tedavide yeni yöntemler bulunmasına yol açacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Travis J. Origins. On the origin of the immune system. *Science*. 2009;324(5927):580-582. doi:10.1126/science.324\_580
2. Robertson SA. Immune regulation of conception and embryo implantation-all about quality control?. *J Reprod Immunol*. 2010;85(1):51-57. doi:10.1016/j.jri.2010.01.008
3. Uptodate (2019). Immunology of the maternal-fetal interface 2019. (16/11/2020 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/immunology-of-the-ma->



- ternal-fetal-interface?search=maternal%20fetal%20interface%20immunology%20fertility&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1#H3 adresinden ulaşılmıştır
4. Tilburgs T, Scherjon SA, Claas FH. Major histocompatibility complex (MHC)-mediated immune regulation of decidual leukocytes at the fetal-maternal interface. *J Reprod Immunol.* 2010;85(1):58-62. doi:10.1016/j.jri.2010.01.005
  5. Murphy SP, Tomasi TB. Absence of MHC class II antigen expression in trophoblast cells results from a lack of class II transactivator (CIITA) gene expression. *Mol Reprod Dev.* 1998;51(1):1-12. doi:10.1002/(SICI)1098-2795(199809)51:1<1::AID-MRD1>3.0.CO;2-L
  6. Hackmon R, Pinnaduwa L, Zhang J, Lye SJ, Geraghty DE, Dunk CE. Definitive class I human leukocyte antigen expression in gestational placentation: HLA-F, HLA-E, HLA-C, and HLA-G in extravillous trophoblast invasion on placentation, pregnancy, and parturition. *Am J Reprod Immunol.* 2017;77(6):10.1111/aji.12643. doi:10.1111/aji.12643
  7. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, Strominger JL. HLA-G: At the Interface of Maternal-Fetal Tolerance. *Trends Immunol.* 2017;38(4):272-286. doi:10.1016/j.it.2017.01.009
  8. Cunningham F.G, Leveno KJ., Bloom SL. et al. (2016). Williams Obstetrik. (Yıldırım G Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
  9. Moffett A, Colucci F. Co-evolution of NK receptors and HLA ligands in humans is driven by reproduction. *Immunol Rev.* 2015;267(1):283-297. doi:10.1111/imr.12323
  10. Hunt JS. Stranger in a strange land. *Immunol Rev.* 2006;213:36-47. doi:10.1111/j.1600-065X.2006.00436.x
  11. Petroff MG, Perchellet A. B7 family molecules as regulators of the maternal immune system in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):506-519. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00841.x
  12. Petroff MG, Chen L, Phillips TA, Azzola D, Sedlmayr P, Hunt JS. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface. *Biol Reprod.* 2003;68(5):1496-1504. doi:10.1095/biolreprod.102.010058
  13. Ban Y, Zhao Y, Liu F, Dong B, Kong B, Qu X. Effect of Indoleamine 2,3-Dioxygenase Expressed in HTR-8/SVneo Cells on Decidual NK Cell Cytotoxicity. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(5):519-528. doi:10.1111/aji.12481
  14. Phillips TA, Ni J, Hunt JS. Death-inducing tumour necrosis factor (TNF) superfamily ligands and receptors are transcribed in human placenta, cytotrophoblasts, placental macrophages and placental cell lines. *Placenta.* 2001;22(8-9):663-672. doi:10.1053/plac.2001.0703
  15. Denison FC, Kelly RW, Calder AA, Riley SC. Cytokine secretion by human fetal membranes, decidua and placenta at term. *Hum Reprod.* 1998;13(12):3560-3565. doi:10.1093/humrep/13.12.3560
  16. Holmes CH, Simpson KL, Okada H, et al. Complement regulatory proteins at the feto-maternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol.* 1992;22(6):1579-1585. doi:10.1002/eji.1830220635
  17. Hsi BL, Hunt JS, Atkinson JP. Differential expression of complement regulatory proteins on subpopulations of human trophoblast cells. *J Reprod Immunol.* 1991;19(3):209-223. doi:10.1016/0165-0378(91)90036-p
  18. Gardner L, Moffett A. Dendritic cells in the human decidua. *Biol Reprod.* 2003;69(4):1438-1446. doi:10.1095/biolreprod.103.017574
  19. Ning F, Liu H, Lash GE. The Role of Decidual Macrophages During Normal and Pathological Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):298-309. doi:10.1111/aji.12477
  20. Nagamatsu T, Schust DJ. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):460-471. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00813.x
  21. Renaud SJ, Graham CH. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. *Immunol Invest.* 2008;37(5):535-564. doi:10.1080/08820130802191375
  22. Tang Z, Buhimschi IA, Buhimschi CS, et al. Decreased levels of folate receptor- $\beta$  and reduced numbers of fetal macrophages (Hofbauer cells) in placentas from pregnancies with severe pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(2):104-115. doi:10.1111/aji.12112
  23. Kopcow HD, Allan DS, Chen X, et al. Human decidual NK cells form immature activating synapses and are not cytotoxic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(43):15563-15568. doi:10.1073/pnas.0507835102
  24. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, et al. Trained Memory of Human Uterine NK Cells Enhances Their Function in Subsequent Pregnancies. *Immunity.* 2018;48(5):951-962.e5. doi:10.1016/j.immuni.2018.03.030
  25. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2008;23(4):972-976. doi:10.1093/humrep/den011
  26. Vacca P, Montaldo E, Croxatto D, et al. Identification of diverse innate lymphoid cells in human decidua. *Mucosal Immunol.* 2015;8(2):254-264. doi:10.1038/mi.2014.63
  27. Krey G, Frank P, Shaikly V, et al. In vivo dendritic cell depletion reduces breeding efficiency, affecting implantation and early placental development in mice. *J Mol Med (Berl).* 2008;86(9):999-1011. doi:10.1007/s00109-008-0379-2
  28. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol.* 2008;214(3):328-336. doi:10.1002/path.2257
  29. Huang C, Zeng Y, Tu W. The role of  $\gamma\delta$ -T cells du-



- ring human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(2):10.1111/aji.12713. doi:10.1111/aji.12713
30. Lundell AC, Nordström I, Andersson K, et al. IFN type I and II induce BAFF secretion from human decidual stromal cells. *Sci Rep.* 2017;7:39904. Published 2017 Jan 6. doi:10.1038/srep39904
  31. Woidacki K, Zenclussen AC, Siebenhaar F. Mast cell-mediated and associated disorders in pregnancy: a risky game with an uncertain outcome?. *Front Immunol.* 2014;5:231. Published 2014 May 19. doi:10.3389/fimmu.2014.00231
  32. Szekeres-Bartho J, Wegmann TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol.* 1996;31(1-2):81-95. doi:10.1016/0165-0378(96)00964-3
  33. Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):393-401. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e6dbc0
  34. Mjösberg J, Berg G, Jenmalm MC, Ernerudh J. FOXP3+ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua. *Biol Reprod.* 2010;82(4):698-705. doi:10.1095/biolreprod.109.081208
  35. Denney JM, Nelson EL, Wadhwa PD, et al. Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine.* 2011;53(2):170-177. doi:10.1016/j.cyto.2010.11.005
  36. Schumacher A, Wafula PO, Bertoja AZ, et al. Mechanisms of action of regulatory T cells specific for paternal antigens during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1137-1145. doi:10.1097/01.AOG.0000284625.10175.31
  37. Tafuri A, Alferink J, Möller P, Hämmerling GJ, Arnold B. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science.* 1995;270(5236):630-633. doi:10.1126/science.270.5236.630
  38. Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science.* 2008;322(5907):1562-1565. doi:10.1126/science.1164511
  39. Hoftman AC, Hernandez MI, Lee KW, Stiehm ER. Newborn illnesses caused by transplacental antibodies. *Adv Pediatr.* 2008;55:271-304. doi:10.1016/j.yapd.2008.07.018
  40. Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, Missmer SA, Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1313-1320. doi:10.1097/AOG.0000000000000859
  41. Kwak-Kim J, Bao S, Lee SK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(2):129-140. doi:10.1111/aji.12234
  42. Cardenas I, Means RE, Aldo P, et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor [published correction appears in *J Immunol.* 2011 Sep 1;187(5):2835. Booth, Carmen [corrected to Booth, Carmen]]. *J Immunol.* 2010;185(2):1248-1257. doi:10.4049/jimmunol.1000289
  43. Girardi G. Role of tissue factor in the maternal immunological attack of the embryo in the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;39(3):160-165. doi:10.1007/s12016-009-8187-1
  44. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):927-930. doi:10.1136/ard.2006.067314
  45. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995;86(10):3685-3691.
  46. Cavalcante MB, Cavalcante CTMB, Sarno M, da Silva ACB, Barini R. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: Systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2020;83(3):e13215. doi:10.1111/aji.13215
  47. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril.* 1993;60(6):1001-1005. doi:10.1016/s0015-0282(16)56400-0