

Fetus Bir Transplant mıdır?

A.Filiz AVŞAR*

*Doç.Dr., Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Şefi, ANKARA

Bu yıl Paris’de yapılan ISSHP*’nin 12. Dünya Kongresi’nde en ilginç konulardan birisi “The fetus as a transplant” idi. Dr.Loke, uzun yıllar süren çalışmasını ve yazdığı kitabı reproduktif immünolojiye ayırmış ve bu konuşmayı da bu çalışmanın birikimi olarak irticalen yapmıştı. Son 5 yılın en gözde konularından olan “fetus as a patient” da olduğu gibi, nobel ödüllü konuşmacı Dr.Y.W. Loke’un bu konuşmasının ardından da “fetus bir transplant mıdır?” sorusu artık sık olarak gündeme gelebilir.

Biz de bu konuşmanın ardından, bu konudaki bilgileri size kısaca aktarmayı uygun bulduk. Dr.Loke’un bu konuşmasındaki kitabı referanslar bölümünde verilmiştir.

Kişiden kişiye doğal doku aşılmasının tek örneği gebeliktir. İntrauterin hayattaki doku aşılmasındaki başarının sebebi, annede gelişen immünolojik mekanizmadır ki bu “reproduktif immünoloji” olarak isimlendirilmektedir. Postpartum hayatta bu destek biter ve anne ile çocuk arasındaki uygunsuz organ nakli problemleri başlar.

Fertilizasyon ve implantasyon farklı 2 genetik yapının (anne-baba) geçinebildiği 2 esas ve spesifik olaydır. Oosit, döllenmiş yumurta ve erken embriyo üzerinde geçici veya kalıcı (küçük veya büyük) transplantasyon antijenleri belirir. Ancak bunlar hipoantijeniktir. Hipoantijenik olması sonucunda, ektopik gebelikler, duyarlı konaklarda (anne), belli bir süre varlıklarını devam ettirebilirler. Oysa normal şartlarda farklı genetik yapı özelliği taşıyan organların (ki burada fetus) hiperantijenik yapısı dolayısı ile hemen reddedilmesi (veya rezorbisyonu) söz konusu olurdu ki bu da bizim pratikte ektopik gebelik ile ilgili komplikasyonlara rastlamamız demek olacaktı. Fetusun hipoantijenik özellikte olmasının diğer kanıtı ise ektoplasental konilerden elde edilen saf tro-

foblastik dokuya ait küçük greftlerin, transplantasyon immün reaksiyonlarına geçirgen olmadığı tespit edilmiş olmasıdır. Üçüncü bir kanıt ise, HLA-A, HLA-B, HLA-C antijenleri, B₂ mikroglobülünü ve I_a antijenlerinin, insan olgun plasentasındaki sınıtyotrofoblastın plazma membranında bulunamamış olmasıdır.

Reproduktif immünolojide önemli bir nokta, fetusun normal lokalizasyonda iken immün sistemdeki inhibitör etkilerin faaliyet göstermesi, lokalizasyon dışı yerleşmelerde ise bu sistemin devre dışı kalmış olmasıdır. Yani; ektopik gebelik erken ve geç dönemlerde farklı immünolojik muamele görmektedir. Fetus normal lokalizasyonda iken desidua ve/veya endometriumdaki lokal faktörler trofoblast invazyonunu inhibe ederler. Bu inhibisyon etkisinin çok olduğu durumlarda da yine patoloji meydana gelmekte, bu sefer de zayıf trofoblast gelişimi ve büyümesi sonucunda erken gebelik kaybı (abort), IUGR, preeklampsi meydana gelmektedir. Buna immünotrofizm denilmektedir. Buradaki etki sitokinlerin (TNF α , IFN α , IFN β) trofoblast hücrelerindeki DNA sentezine yaptığı inhibisyon sonucu olabilir ki bu, trofoblastlara karşı ortaya çıkmış direkt bir toksisitedir. İmmünotrofizm, supresse edilmesi gereken zararlı moleküllerin yerine maternal T cell’den sitokinlerin üretilip, plasental growth faktör gibi davranması sonucu plasental fonksiyon ve fetal survival’ın artması konseptidir. Bu olayda ilgili olan sitokinlerin IL3, GM-CSF, M-CSF, IL6 olduğu görülmüştür. Bunun tersi olan fetus ve plasentalın korunduğu cevap ise immünosupresyon ve Anderson tarafından tanımlanan immünodistrotizm olarak adlandırılmıştır. Bütün bu olayların başlangıcı olarak endometriyumun luteal faz dönemi, desidua oluşumu, ya da cinsel ilişki olması sayılmakla beraber, implantasyon olmadan başlamayacağını belirten yazılarda mevcuttur. Eğer cinsel ilişki ile bu olayların başladığı kabul edilecekse benim kanaatimce, seminal sıvı içindeki bazı immünoaktif maddelerin bu olayı başlatabileceğini düşünmek gerekmektedir.

Geliş Tarihi: 05.12.2000

Yazışma Adresi: Dr.A.Filiz AVŞAR

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Klinik Şefi
ANKARA

* 12th World Congress International Society for the Study of hypertension in pregnancy (ISSHP). Paris-France. July 9-13, 2000.

Fetus ve plasenta doğrudan damarlar ile ilişki kuran bir greft değildir. Konağı bilinen şekilde duyarlandırılmayabilir. Oysa uterusu normal şartlarda -fetus yokken- transplantasyon immünitesini uyarmaya yeterli damarlar ve lenfatik drenaj sistemi vardır. Bunun ispatı RİA takıldık-tan sonra yapılan incelemelerde endometriyumda, bu immünolojik cevabın geliştiğini gösteren immün hücre istilasının görülmüş olmasıdır. Yani maternal serum ve desidua -spesifik ya da değil- fetusu reddedilmekten koruyan faktörler bulunabilmektedir. Gebelikte adrenokortikal steroid, over ve plasenta hormonlarının yapımı artar ve maternal lenfoid doku geriler. Ancak bu konu da tartışmalıdır, çünkü bu durumda gebelikte enfeksiyonlara direncin azalması gerekir. Ancak bu hormonların etkisinin de yerel olduğu (uterusta!) ve gerçekte sistemik immünitenin gebe olmayanlar gibi olduğu da belirtilmektedir. Anne kanındaki bu hormonların (özellikle progesteron) maternal alloimmünizasyonu önleyici etkilerinin zayıf olduğu görülmüştür. Yani olay “yerel bir immüno-supressif etki”dir. Ayrıca bu yerel etkinin invivo olduğu, invitro şartlarda ise maternal duyarlanmış T hücrelerinin embriyonik yıkım yaptığı tespit edilmiştir.

Döllenmiş ovumda çok az sayıda konağa (anneye) yabancı Ag vardır. Bu Ag ile temas sonrası immün cevap çok yavaş gelişir ve uzun bir zaman ister. 10-14 gün sonra ise maternal dolaşıma trofoblast geçişi olur ve bu andan itibaren de blokan faktörler ve supressör T hücrelerinin gelişimi ve dolaşıma girmesi sağlanır.

Annede plasental ve paternal lökosit antijenlerine karşı, annenin lenfositlerinin göstereceği reaktiviteyi bloke eden serum faktörlerinde yapım ve artış olduğu düşünülür. Bu düşünceden yola çıkılarak antipaternal blokan antikorların üretimini stimüle eden paternal lökositler ile immünizasyon sonrasında (tedavi metodu!) yeni gebeliklerin abort ile sonlanma riski azalıyor. Bu da fetusun allogreft-transplant olduğunu göstermektedir. Bu Ab yapımı gebelik haftası ilerledikçe artar ve travay ve doğumda pik seviyesine çıkar. Doğumu başlatan mekanizma belkide bu pik seviyedir ve fetusun reddi amacı ile travay başlamakta ve fetus dışarı atılmaktadır. Ancak normal gebelikte oto antikor seviyesi, gebe olmayanlarla aynı seviyede kalır. Sebebi ise dilüsyondur. Gebelikte vasküler ekspansiyon ve sıvı yüklenmesi, dilüsyonel hücre azalması sonucunu doğurur ki bu da fetusun reddinin engellenmesi için bir mekanizmadır.

Tüm bunların sonucunda fetusun reddini engelleyen 4 yol ortaya çıkmaktadır:

1. Maternal-fetal birleşim yerinde azalmış trofoblast antijenitesi.
 2. Maternal-fetal dolaşımların ve lenfatik sistemin ayrı olması.
 3. Supressör T hücrelerin maternal yapımı.
 4. Maternal hemodilüsyon (sıvı yüklenmesi).
- Yani fetus bir TRANSPLANTTIR. Çünkü:

1. İki farklı genetik yapı vardır (anne-baba).
 2. Doğumdan sonra çocuğun ve annenin dokuları, birbirleri için allogreft gibi reaksiyon verir (doku uyumsuzluğu!).
 3. Ektopik gibi anormal fetal gelişim ve yerleşimde, allogreft reaksiyonu sonucu fetus reddedilir. Çünkü bloke edici antikor yoktur (normal gebelikte blokan Ab (+)).
 4. İmmünolojik abort vakaları, fetüsün bir transplant olduğunu destekler.
 5. Preeklampsi zemininde immünolojik mekanizma yatar ve fetusun çıkması ile anne hızla düzelir.
 6. Supressör T hücresi varlığı diğer bir delildir.
 7. Yapılan incelemelerde spontan abort ürünlerinde patolojik incelemede mononükleer hücre infiltrasyonu, fetal ölüm ile sonuçlanan gebeliklerde ise maternal nonantijen spesifik “cytotoxic T lineage lymphocyte” infiltrasyonunun tespiti fetusun allogreft olduğunu (transplant) gösterir.
 8. Paternal lökositler ile immünizasyon tedavisi sonrasında immünolojik abort insidansının azalması tartışmalı olmakla beraber bir diğer ispattır.
 9. Hipoantijenik olmakla beraber, Oosit, döllenmiş ovum, erken embriyo üzerinde geçici ya da kalıcı transplantasyon antijenlerinin olması da bir ispat metodudur.
 10. Rh/rh uygunsuzluğu da fetusun allogreft olduğunun göstergelerinden biri sayılmalıdır.
- Fetusun transplant gibi kabul edilmemesi yönündeki düşünceler;
- a. İmmünolojik abort sayısındaki azlık,
 - b. Anne-fetus arasında direkt damarlanma- etkileşme olmaması (halbuki transplant dokularda daima direk temas vardır).
 - c. Annede fetus reddini engelleyen faktörlerin olması (transplant hastalarında bu faktörler yoktur) şeklinde sıralansa bile bu düşünceler kuvvetli delil olmaktan uzaktır.

Özellikle son 2 dekatta yoğunlaşan çalışmalar sonucunda, bu konudaki son görüşlerden biri ise fetusun ve plasentanın semiallogreft (yani yarı transplant) kabul edilmesi yönündedir. Bu kavramdaki esası ise fetusun yarı maternal yarı paternal orijinli antijenler taşıması oluşturmaktadır.

Üremenin hatırı için, annede, primer kompleks alloimmünitenin baskı altında tutulduğu düşüncesi akla gelmektedir. Ayrıca bence fetus doku olarak allogref, reaksiyon olarak homogref gibi de kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Loke YW, King A. Human implantation: cell biology and immunology. Cambridge Univ Press Jan 1995.
2. Anedron DJ, Hill JA, Haimovici F, Berkowitz RS. Adverse effects of immune cell products in pregnancy. In: Wegmann TF, Gill TJ, Nisbet-Brown E, eds. Molecular and cellular immunology of the maternal-fetal interface. New York: Oxford Univ Press 1991.

3. Silver RM, Branch W. Maternal-fetal immunology. In: Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-fetal medicine. WB Saunders Company, 1999: 77-85.
4. Scott JR. Immunobiologic aspect of obstetrics and gynecology. In: Danfort DN, Scott JR, eds. Obstetrics and Gynecology, 5th ed. Philadelphia: JP Lippincott Company, 1986: 194-215.
5. Ober C. The MHC complex. In: Gleicher N, ed. Principles and practice of medical therapy in pregnancy, 2nd ed. Appleton-Lange, 1992: 1:400-7.
6. Gleicher N. Autoimmunity. In: Gleicher N, ed. Principles and practice of medical therapy in pregnancy, 2nd ed. Appleton-Lange, 1992: 1:413-21.
7. Daya S, Clark DA. Alloimmunity. In: Gleicher N, ed. Principles and practice of medical therapy in pregnancy, 2nd ed. Appleton-Lange, 1992: 1:407-13.
8. El-Roeiy A, Myers SA, Gleicher N. The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. Obstet Gynecol 1990; 75:390.