

# Gebelikte Regülatör T-Hücreler ve Sitokinler

## T Regulatory Cells and Cytokines in Pregnancy: Review

Ali RİŞVANLI,<sup>a</sup>  
Ahmet GÖDEKMERDAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Doğum ve Jinekoloji AD,  
Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
<sup>b</sup>İmmünoloji AD,  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Elazığ

Geliş Tarihi/Received: 10.06.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 27.10.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ali RİŞVANLI  
Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Doğum ve Jinekoloji AD, Elazığ,  
TÜRKİYE/TURKEY  
agodekmerdan@firat.edu.tr

**ÖZET** Gebeliğin şekillenmesi, devamı ve normal bir şekilde sonlanması için annenin immün sisteminin sağlıklı bir şekilde çalışması gerekir. Hücrel immün yanıtın gebelik süresince baskılandığı, humoral immün yanıtın ise aktivitesine devam ettiği bütün memelilerde geçerli olan ortak bir görüştür. Bu noktada T regülatör (Treg) hücreler ve salgıladıkları interlökin (IL)-10 ve tumor growth factor (TGF)β gibi sitokinler önemli rol oynamaktadır. Treg hücreler gebelik süresince fetusa karşı immüntoleransın gelişiminde özellikle Th2 polarizasyonunda görev alırlar. Bu açıdan Treg, Th2 hücreleri ve bunların salgıladıkları sitokinlerde meydana gelecek olumsuzluklar çeşitli gebelik patolojilerine, erken doğumlara ve abortlara yol açabilir. Bu tür olumsuzluklardan korunabilmek veya ortaya çıkan bozuklukların sebebini belirlemek için bu hücrelerin ve sitokinlerin faaliyetlerinin takip edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik; sitokinler; T regülatör hücreler

**ABSTRACT** Maternal immune system is important for getting pregnancy, continues and normally termed. All of the mammalian species is general opinion by inhibited cellular immune response whereas humoral immune response dominance during gestation. In this point Treg cells and their's secreted cytokines as a like interleukin (IL)-10 ve tumor growth factor (TGF)β are very important role. During pregnancy Treg cells participate in arising immuntolerance the fetus and especially Th2 polarization. In this case, adverse events of Treg, Th2 cells and their's secreted cytokines may cause pregnancy pathology, premature births and abortions. Actions of these cells and their's cytokines must be followed for prevent of these adverse events or defects and determine causes of them.

**Key Words:** Pregnancy; cytokines; regulatory T cells

**Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2011;2(3):182-9**

Gebelikte immünolojinin yeri çok iyi bilinmesine rağmen, tam olarak anlaşılamayan noktalar da vardır. Özellikle bilinenler tedavi noktasında pratiğe yeteri kadar aktarılamamaktadır. Mevcut olan tedavi yaklaşımları immünglobulin (Ig) infüzyonları, lenfosit immünizasyonları ve immünomodulator ilaçların kullanımı ile sınırlıdır. Gebeliğin devamı için gerekli mekanizmaların açıklanması sadece reproduktif immünolojinin değil, aynı zamanda diğer bilim dallarının da ilgi alanıdır. Ne yazık ki, türler arasındaki reproduktif mekanizmalar hakkındaki genellemeleri, çok farklı gebelik süreleri ve plasenta anatomisi gibi konulardan dolayı yapmak çok zordur. Ancak bilinen bir gerçek vardır ki, o da tüm memelilerde babaya ait yabancı antijenler taşıyan fetus, maternal immün

sisteme rağmen immünsüpresif ilaçlar olmaksızın hayatiyetini devam ettirebilmektedir. Literatürlerde genellikle fetus için allogreft tabiri kullanılmaktadır. Gebelik süresince maternal immün sistem, antienfeksiyöz mekanizmaları etkilemesizin babaya ait alloantijenlerin varlığını tolere eder. Bundan dolayı gebeliğin, immünolojik toleransın tesis edilmesi ile devam ettiği düşünülmektedir. Tam olmayan tolerans, abortlara ve diğer gebelik patolojilerine sebep olarak gebeliğin sonlanmasına neden olur.<sup>1,2</sup>

İmmün sistem, vücudun enfeksiyöz ajanlara karşı savunulmasında, yabancı hücrelerin bir parazit gibi yaşamasının engellenmesinde ve kendinden olan ve olmayan yapıların ayrılmasında rol oynar. Annenin immün sisteminden kaçış fetus için önemli bir başarıdır. Medawar bu kaçış için üç mekanizma öne sürmüştür:

1. Maternal immün sistem kendi öz antijenlerine enerji ve tolerans gibi mekanizmalarla tepki vermediği gibi fetal antijenlere de immün tepki vermeyebilir.

2. Fetal antijenlere maternal immün hücrelerin ulaşmasını engelleyen anne ve fetus arasında anatomik bir bariyer olabilir.

3. Fetal hücreler alloantijen sunumunu baskılayabilir.<sup>3</sup>

Bu üç mekanizmanın doğruluğu değişik yöntemlerle test edilebilir, fakat üçü de anne tarafından fetusun neden şiddetle red edilmediğini tam olarak açıklayamaz. Bu nedenle, dördüncü bir mekanizma olarak fetus için site-spesifik bir immünsüpresyon mekanizması ileri sürülmektedir.<sup>4</sup> Bu şekilde fetus, diğer yabancı hücrelere veya mikroorganizmalara tepki veren maternal immün sistem hücrelerinin efektör fonksiyonlarından fetus, gebelik süresince korunabilir.

Maternal immün sistem gebelik süresince fetal antijenleri tanıma yeteneğine sahiptir. Ayrıca, maternal immün yanıtlar gebelik süresince değişmektedir. T-hücre tipleri ve miktarlarının gebelik süresince değiştiği rapor etmişlerdir.<sup>1,5</sup> Carter ve ark., farelerde gebelikte uterustan dalak ve paraaortik lenf nodüllerine drene olan hücrelerin sayısının azaldığını bildirmektedirler.<sup>6</sup> Ancak, bazı çalışma-

larda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bunlara göre gebelik süresince fetustaki değişikliklere bağlı olarak maternal T-hücre tepkilerinde de değişimler olmaktadır. Bu da, maternal T-hücrelerin fetal antijenleri tanıdığı düşüncesini oluşturmaktadır. Yine de, gebelik süresince T-hücre tiplerinin miktarlarındaki değişimlerin sebepleri ve mekanizmaları hakkında net bilgiler yoktur.

Trofoblast hücreleri anne ve fetusu ayırır. Trofoblastlar tarafından tesis edilen bariyer çok sayıda farklı hücre tipini barındırır. Trofoblast hücreleri immün saldırılara karşı dirençlidir. Trofoblastlardan farklılaşan sinsityotrofoblast gibi hücreler de immün sistemin oluşturduğu zararları çok çabuk bir şekilde onarabilmektedir.<sup>7</sup> Medawar, fetal-maternal bariyerin alloantijen taşıyan fetal hücreleri, bu hücrelerle temas halinde bulunan maternal immün sisteme karşı koruduğunu ileri sürmektedir.<sup>3</sup> Fakat bazı fetal hücrelerin maternal sirkülasyona girerek yıllarca kalabildiği de bilinmektedir.<sup>8</sup> Walknowska ve ark., gebe dişilerde erkeğe ait hematopoietik sistem hücrelerini dahi tespit etmişlerdir.<sup>9</sup>

Fetal hücreler tespitten kaçabilirler ve böylece fetal antijenlerin baskılanmasıyla maternal immün sistemin tahrip edici etkisinden korunabilirler. İnsanlarda desidua hücreleri ile kontakt halinde bulunan interstisyel trofoblast hücreleri MHC I sınıfı moleküller sunabilir. Fakat maternal sirkülasyonla temas halindeki trofoblast hücreleri ise ne MHC I ne de MHC II sınıfı moleküller sunar.<sup>10</sup> Klasik olarak MHC molekülü sunulmaması, fetusun hayatta kalmasına yardımcı olan bir durumdur. Fakat Shomer ve ark., transjenik teknoloji kullanarak trofoblast hücrelerinden allojeneik MHC I sınıfı molekül salgılandığını, fakat bu durumda dahi maternal immün sistemin fetusu red etmediğini tespit etmişlerdir.<sup>11</sup>

Anne ve fetus arasındaki karşılıklı etkileşim, maternal tolerans veya yok saymadaki hatalar ve aşırı duyarlı annelerde gebeliğin devam etmemesi, fetusun hayatiyetinde sistemik kontrolden ziyade sitespesifik kontrol olduğu hipotezini ortaya koymuştur. Fetusa destek olmanın yanında sitespesifik kontrol prensip olarak annenin savunmasında rol alan immün sistemin görevlerinden biridir. Bu si-

tespesifik mekanizmalar içerisinde Fas/FasL yolağı, triptofan katabolizması, HLA-G, sitokinler ve regülatör T-hücreler yer almaktadır.<sup>2</sup>

Fas/FasL yolağıyla uyarılan apoptozis immün sistemin önemli kontrol mekanizmalarından biridir. Fas/FasL yolağı fetus ve anne arasındaki ilişkide maternal immün sistemin kontrolü açısından önemlidir.<sup>12</sup> Apoptozis gebelik süresince fetus ve anne arasındaki bağlantıda saptanabilir.<sup>13</sup> Fas/FasL yolağının fetusa reaktif olan maternal T-hücrelerin ortadan kaldırılmasında rol aldığı da ileri sürülmektedir.<sup>14</sup> Ancak, allojeneik fetusun hayatiyetinde Fas/FasL yolağının çok da kritik bir rol oynamadığı da bildirilmektedir.<sup>15</sup>

Triptofan veya onun katabolizmasının, maternal immün tepkiden fetusun korunmasında rol aldığı düşünülmektedir. Son zamanlardaki verilere göre, gebeliğin devamında toleransla ilişkili olarak “indolamine 2,3-dioxygenase (IDO)” alternatif bir yolak olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>16,17</sup> Munn ve ark. allojeneik gebe yabancı farelerde triptofanı katabolize eden IDO enziminin inhibisyonunun aborta sebep olduğunu, immün yetersiz farelerde ise böyle bir uygulamanın normal gebeliğe etki etmediğini bildirmişlerdir.<sup>16</sup> Munn ve ark. makrofajlar tarafından T-hücrelerin proliferasyonunun inhibe edilmesinde triptofan azalmasının gerekli olduğunu saptamışlardır.<sup>18</sup> Terness ve ark., triptofanın katabolitlerinin (kynurenine, 3-hydroxykynurenine ve 3-hydroxyanthranilic acid) T- ve B-hücrelerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu engellediğini tespit etmişlerdir.<sup>19</sup> Bütün veriler T-hücre bağımlı, antikordan bağımsız maternal kompleman aktivesinin allojeneik gebelik için bir risk olduğunu, bu riski de IDO'nun minimize ettiğini göstermektedir.<sup>17</sup> IDO'daki azalmaya rağmen gebeliğin normal devam etmesi ise bu molekülün Treg ilişkili toleransta çok önemli rol oynamadığının da göstergesidir.<sup>20</sup>

HLA-G; T- ve “natural killer (NK)” hücre bazlı zarardan fütusu koruyabilen non klasik bir MHC molekülüdür.<sup>21</sup> Fakat HLA-G'nin T-hücre tepkilerini nasıl inhibe ettiği belli değildir. Ancak HLA-G'nin T-hücresinin inhibitör reseptörlerine bağlandığı ve T-hücrelerin de apoptozise sebep olduğu gibi hipotezler vardır.<sup>21, 22</sup>

## REGÜLATÖR T-HÜCRELER

Dört büyük CD4<sup>+</sup> T-lenfosit grubu içerisinde; Treg hücreler, Th1, Th2 ve Th17 hücreler yer alır. Bu hücrelerin hepsi regülatör T-hücreler olarak adlandırılmaktadır.<sup>23</sup> Regülatör özellikleri olan immün hücreler CD4<sup>+</sup> olmalarına rağmen CD8<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> veya TCR<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> gibi diğer hücreler de regülatör kapasiteye sahiptir.<sup>24</sup> Treg hücreler ise CD4 ve CD25'in her ikisini de eksprese ederler (Tablo 1).<sup>25</sup> Treg hücrelerin self antijenlere karşı toleransta ve böylece otoimmüniteden korunmada önemli rol oynadığı bildirilmektedir.<sup>26</sup> Yine bu hücreler allojeneik organ transferlerine karşı toleransın gelişmesine de izin verir.<sup>27</sup>

CD4<sup>+</sup> T-lenfositlerin Treg hücrelere farklılaşmasında immünsüpresif özelliği olan “tumor growth factor (TGF)”-β önemli rol oynar.<sup>28</sup> Genel bir konsensüs olarak, diğer regülatör T hücreler, Treg hücreleri hücre hücre temasıyla süprese edebilir.<sup>29</sup> İmplantasyonla ve gebelikle ilişkili dokulardan salgılanan interlökin (IL)-4, IL-7, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler de Treg hücrelerin farklılaşması ve süpresif fonksiyonlarının ortaya çıkışı gibi konularda rol alırlar.<sup>30</sup> Treg hücreler genellikle aktiviteilerini TGF-β ve IL-10'un parakrin etkileriyle gösterirler.<sup>31</sup>

Süpresif veya regülatör hücrelerin gebelikte önemli rol oynadıkları, 1970'li yılların sonlarından beri ileri sürülen bir fikirdir. Daha sonradan süpresif özelliği olan CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T hücrelerin identifikasyonu, gebelikte bu hücrelerin rolü oldu-

**TABLO 1:** Treg hücrelerin özellikleri.

Belirteç	Yerleşim yeri	Salgılanma düzeyi
CD25	Hücre yüzeyi	Yüksek
CD95	Hücre yüzeyi	Yüksek
GITR	Hücre yüzeyi	Yüksek
CTLA-4	Hücre yüzeyi	Yüksek
CD45RB	Hücre yüzeyi	Düşük
Foxp3	Hücre içi	Yüksek
Nrp1	Hücre yüzeyi	Yüksek
LAG-3	Hücre yüzeyi	Yüksek
CD127*	Hücre yüzeyi	Düşük

\* Sadece insanlarda.

ğuna dair yeni fikirler öne sürmüştür.<sup>1</sup> Bugün artık Treg hücrelerin gebelikle birlikte arttığı ve babaya ait alloantijenlere karşı spesifik süpresyon özelliği gösterdiği kesin olarak bilinmektedir.<sup>32</sup> Aluvihare ve ark., CD25-depleted lenfositleri BALB/c nu/nu farelere transfer ettiğinde allogeneik gebeliklerin fetal kayıpla sonuçlandığını bildirmişlerdir.<sup>33</sup> Gebelikte maternal CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-hücrelerin popülasyonunun arttığı ve bu hücrelerin de, karışık T-lenfosit kültürlerine katıldığında, söz konusu hücrelerin proliferasyonunun inhibe olduğu yine bu çalışmada saptanmıştır. Darrasse-Jeze ve ark. anti-CD25 antikorunu uygulanan farelerde regülatör T-lenfositlerin miktarının azaldığını ve sonuçta da doğan yavru sayısının düştüğünü bulmuşlardır.<sup>34</sup> Zenclussen ve ark., aborta yatkın olmayan BALB/c X CBA/J çiftleşmelerinden elde edilen Treg hücrelerin, aborta yatkın CBA/J dişi ve DBA/2 erkek fare çiftleşmelerindeki yüksek olan spontan abort olaylarını azalttığını bildirmişlerdir.<sup>35</sup> Yine, diğer bir yayında ise Treg hücreler tarafından uyarılan “heme-oxygenase-1”, “leukemia” inhibitör faktör ve TGF-β gibi koruyucu moleküllerin salınımının artmasının abort oranlarını düşürdüğünden söz edilmektedir.<sup>36</sup> Bu çalışmalar göstermiştir ki; Treg hücreler gebeliğin başarıyla devam etmesinde önemli rol oynamaktadır. Yine de, bu hücrelerin hangi mekanizmalarla bunu sağladıkları tam olarak açıklanamamıştır.

Son zamanlarda normal fare gebelik modellerinde fetusa karşı maternal toleransın gelişiminde doğal Treg hücrelerin rolü tarif edilmiştir.<sup>33</sup> Gebe farelerin tüm dokularında, gebe olmayanlarla karşılaştırıldığında babaya ait farklı MHC'den bağımsız olarak CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-hücrelerin arttığı gözlenmektedir. İn vitro analizler, maternal alloyanıt üzerine CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T hücrelerin inhibitör kapasiteleri olduğunu göstermiştir.<sup>33,37</sup> Anti-CD25 antikorları gebeliğin geç dönemlerinde sadece Treg hücrelerini değil, aktive lenfositler gibi diğer immün sistem hücrelerini de inhibe etmektedir.<sup>38</sup>

Aborta yatkın farelerde fetal-maternal bağlanmada babaya ait alloantijen spesifik Th1 hücrelerin birikimi artmaktadır. Bu durum Treg hücrelerinin aktivitesinin azalmasıyla ilişkili olabilir. Aborta yatkın farelerle karşılaştırıldığında, gebe farelerin

timusunda IL-10<sup>+</sup> hücreler kadar, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> hücrelerin oranlarında da bir artış olmaktadır.<sup>37</sup>

Treg hücreler desidual hücrelerin allospesifik proliferasyonu kadar, onların interferon-gama (IFN-γ) üretimini de inhibe etme yeteneğine sahiptir.<sup>37</sup> Bu inhibitör etki, gebe ve gebe olmayan fare kültürlerine Treg eklenmesi sonrasında da ortaya çıkarmaktadır.<sup>33</sup>

Gebelik süresince Treg hücrelerin koruyucu bir rol oynadığı, 0-2 günlük gebe, aborta eğilimli farelere gebe ve gebe olmayan farelerden T-hücrelerin transfer edilmesi ile gösterilmiştir. Enteresan olanı, gebelerden transfer edilen CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-hücrelerin gebe olmayanlardan transfer edilenlere nazaran spontan abortlara karşı daha koruyucu olduğudur.<sup>37</sup>

Treg hücrelerin in vivo alloantijenlere prim vermesi, allojeneik fetusun rejeksiyondan korunmasında optimal Treg aktivitesini gerektirmektedir. Timus, hem doğal hem de gebelikte ortaya çıkan Treg'ler için önemli rol oynamaktadır.<sup>39</sup> Bu da, fetal antijenlerin timustan geçişini gerektirmektedir. Bu sebeple timus, gebelik süresince immünmodülatör rol oynamaktadır.<sup>40</sup>

Treg hücrelerin dokuların oluşumunda ayrıcalıklı (privilege) bir ortam tesis ettiği de bilinmektedir. Burada, IL-10 ve TGF-β ekspresyonu da konuyla ilişkilidir.<sup>24,31</sup> Ayrıca, Treg hücrelerin immünregülatör aktivitesinin antijen spesifik olduğu da ileri sürülmektedir.<sup>41</sup>

## SİTOKİNLER

İmmünolojik reaksiyonların düzenlenmesinde hücrelerden, özellikle CD4<sup>+</sup> T-lenfositlerden salgılanan sitokinler önemli rol oynamaktadır. Th0 lenfositler Th1 ve Th2 adlı iki alt gruba ayrılmaktadır. Th1 CD4<sup>+</sup> T-lenfositlerden IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IFN-γ ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) salgılanırken; Th2 CD4<sup>+</sup> T-lenfositlerden IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve “granulocyte macrophage colony stimulation factor (GM-CSF)” salgılanmaktadır.<sup>42,43</sup> Th1 hücreleri hücrel immünite ile ilgili iken, Th2-hücreler humoral immüniteden sorumludur. Makrofajlar ve NK hücreler doğal immünitenin hücreleridir ve gerekli sitokinleri üre-

terek CD4<sup>+</sup> T-lenfositlerin fonksiyonel polarizasyonuna etki ederler. Th1 polarizasyonu için IFN- $\gamma$  ve IL-12, Th2 polarizasyonu için IL-4 gereklidir; bu sitokinlerin varlığında Th0 hücreler bu iki alt gruba ayrılmaktadır.<sup>42,44,45</sup> Gebelik süresince Th1 ve Th2 sitokinlerinin ek kaynağı olarak desidual epitel ve stroma, sito- ve sinsityotroblast, koryon, amniyon ve Hofbauer hücreleri de vardır.<sup>46-48</sup> Sitokinler, trofoblast invazyonu süresince dokuların yeniden biçimlendirilmesinde, plasental hormonların üretiminde, mikroorganizmalara karşı lokal immünitinin düzenlenmesinde fetusa karşı maternal toleransın uyarılmasında rol almaktadır.<sup>49,50</sup> İnhibitör Th2 aktivitesinin hedefleri desidual sitotoksik NK hücreleri ve makrofajlardır.<sup>42,51</sup> Trofoblastlar Th1 sitokinleri kadar, aşırı Th1 etkilerini sınırlamak için spesifik reseptörleri de üretebilme yeteneğindedir.<sup>52</sup>

Fetusun etrafındaki sitokin ortamı gebeliğin devamı için önemlidir. Wegmann ve ark., 1993 yılında immünotropik hipotez fikrini ortaya atmıştır; buna göre Th1/Th2 sitokin balansı uterusu fetusun hayatiyetini devam ettirebilmesi için önemli bir mekanizmadır.<sup>53</sup> Fetal-maternal ilişkide lokal olarak Th2 tip sitokinlerin üretimi gebeliğin tesis edilmesi için gereklidir.<sup>54</sup> Th2 tip tepkiler fetusun gelişmesine izin verirken, Th1 gibi tepkiler aborta neden olmaktadır.<sup>55-57</sup> Ekzojen olarak gebe farelere Th1 sitokinlerinin verilmesi embriyoların emilmesine sebep olmaktadır. Bu durum, Th1 aktivitesini inhibe edici uygulamalar yapılarak (IFN- $\gamma$  veya IL-2 karşı antikorlar ve anti-TNF- $\alpha$  uygulamaları) ya da ekzojen Th2 sitokinleri (IL-10, GM-CSF, IL-3) uygulanarak da ortaya konmuştur.<sup>51,58</sup> Örneğin; farelerde CBA/J ve DBA/2 çiftleşmelerinde abortlar yüksek oranda görülmektedir. Bunun da sebebi, Th2 tip sitokinlerin üretiminin yetersizliğidir.<sup>59</sup> Chaouat ve ark., farelerde CBA/J ve DBA/2 çiftleşmelerinde yüksek oranda gözlenen abortlardan korunmak için IFN-tau enjeksiyonları kullanılarak, IL-10 üretiminin stimüle edilebileceğini bildirmişlerdir.<sup>51</sup>

Clark ve ark., CBA/2 dişilerin ve DBA-2 erkeklerin çiftleşmesinden oluşan gebeliklerde trofoblast hücrelere karşı sitotoksikite gösteren T-hücrelerin inhibisyonuyla ortaya çıkan spontan abortuslardan korunmada, GM-CSF'nin yararlı ol-

duğunu bildirmişlerdir.<sup>60</sup> Guleria ve ark., Th1 sitokinlerinden olan IFN- $\gamma$ 'nın sekresyonundaki artıştan dolayı, gebelikte fetal kayıpların artması sırasında T-hücre ko-stimülatör moleküllerinin inhibisyonunun bloke edildiğini de ileri sürmüştür.<sup>61</sup> Th2 tip sitokinlerin gebeliğin sürdürülmesindeki etkileri açık olmasına karşın, mekanizması netleştirilememiştir. Örneğin; IL-4 ve IL-10 genetik olarak yetersiz farelerde gebelik sonlanmayabilir.<sup>62</sup> Bu da, Th2 hücrelerin normal gebeliğin sağlanması için esansiyel olmadığını ve alloreaktif Th1 hücrelerin farklı bir şekilde düzenlenmesi gerektiğini göstermektedir. Abort yapan farelerden alınan desidual lenfositlerden IL-10 ve TNF- $\alpha$  üretimi, normal gebelerden alınanlardan daha azdır. Babaya ait alloantijenlere karşı oluşan Th1 yanıtın kontrolü için spesifik düzenleyici işlemler gereklidir.<sup>37,63</sup>

Gebelik süresince Th2 üstünlüğü yıllardır reproduktif immünolojinin bir paradigmasıdır ve Th1 aktivitesi de istenmeyen bir durumdur. Periimplantasyon periyodda, prematüre veya normal doğumlarda yalnızca Th1 aktivitesi azalması değil, aynı zamanda Th2 üstünlüğü de gereklidir. Ancak, doğumun başlaması, enfeksiyonlara karşı savunma ve plasantasyon işlemlerinin düzenlenmesinde ve Th2 tepkisinin sağlanmasında Th1 aktivitesi de önemli rol oynamaktadır. Th1 de, gebelik süresince ortaya çıkan immünolojik reaksiyonlar için Th2 ile birlikte gerekli bir komponenttir. Gebelikte Th1 aktivitesinin zamanı ve yeri geldiğinde aşırıya kaçmadan devam ettiği bilinmektedir. İmplantasyon döneminde, prematüre ve normal doğumlarda Th1 aktivitesi Th2 hâkimiyetinde devam etmektedir.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, Th1 sitokinlerin implantasyon periyodunda önemi ortaya konmuştur. Seminal plazmanın komponentleri uterus boşluğunda ve endometriyal stromada bulunan nötrofillerin ve makrofajların dâhil olduğu doğal immünitinin sekonder aktif elementlerinin ve endometriyal hücrelerden salınan kemokinlerin salınımına etki etmektedir.<sup>64</sup> Aktive nötrofillerden salgılanan reaktif oksijen ürünleri, fagositer hücresel döküntüler ve aktive makrofajlar Th1 sitokinlerin önemli kaynaklarındanıdır.<sup>50</sup> Bu lokal inflamatuvar reaksiyonlar, implantasyonun gelecekteki basamakları için multifaktöriyel anlamlara sahiptir. Uterus



boşluğu sperm elementlerinden ve onlara refakat eden mikroorganizmalardan temizlenmelidir. Th1 bazlı reaksiyonlar babaya ait alloantijenlere karşı maternal immün sistem hücreleri için gerekli ortamı hazırlamaktadır. Bu durum, endometriyal lökositlerin aktive anjiyojeneik ve büyüme faktörlerinin kompozisyonunda ve sayısında değişikliklere yol açmaktadır. Bu da, endometriyum ve stromayı implantasyon için hazırlamaktadır.<sup>50,65</sup> Th1 sitokinleri desidual NK hücrelerinin sitolitik aktivitesini ve sitotoksik T-lenfositleri stimüle etmekte; bu da trofoblastların aşırı proliferasyonunu ve invazyonunu sınırlandırmaktadır.<sup>50</sup> Th1 aktivitesi, endometriyal lökositlerin ve embriyonun sebep olduğu Th2 sitokin aktivitesini başlatmaktadır.

Periimplantasyon periyotta da sitokinler önemli rol oynamaktadır. Örneğin; trofoblast invazyonu sürecinde, endometriyal desidualizasyonda, trofoblastik vililerin anjiyogenezisin kontrolünde, desidual lenfositler ve trofoblastlar arasındaki ilişkinin düzenlenmesinde TGF- $\beta$  yardımcı olmaktadır.<sup>66-69</sup> Bu olayların çoğu progesterona bağlıdır.<sup>68,69</sup> Progesteron luteal fazda endometriyal dokularda TNF- $\alpha$ 'nın azalmasına ve endometriyal hücrelerden TGF- $\beta$ 'nın sentez edilmesine etki etmektedir.<sup>67,70,71</sup> Embriyo, trofoblastların invaziv özelliklerini otokrin olarak baskılayarak IL-10 ve TGF- $\beta$  salgılabilmekte ve parakrin yolla da maternal dokulardan proinflatuar TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  salgılanmasını durdurabilmektedir.<sup>46,72,73</sup> Embriyonal dönemde Th2 dominant görülmektedir.<sup>74</sup>

Th2 bazlı sistemik tepki sadece sitokinlerin sayımıyla sınırlı değildir, aynı zamanda Th1 sitokin

reseptörlerinin fonksiyonlarını da düzenlemektedir.<sup>75,76</sup> Fonksiyonel olarak Th2 aktifliği, gebelikte Fas/FasL'ye bağlı apoptozis sonucu Th1'in azalmasından ve Th2 hücrelerinin sayısal fazlalığından kaynaklanmaktadır.<sup>77</sup>

Normal veya prematüre doğumda Th1 sitokinlerin aktif olduğu ve bunların da koryoamniyonitis şekillendirdiği bilinmektedir. Patojenler decidual nötrofilleri ve makrofajları stimüle ederek IL-12, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  salgılanmasına yol açıp, sitokin dengesinin Th1'e doğru kaymasına neden olmaktadır.<sup>78,79</sup> Th1 sitokinler desidual prostaglandinleri salgılatarak uterus kontraksiyonlarını artırmaktadır. Normal doğumda da Th1 sitokinlerin rol oynadığından şüphe edilmemektedir. Ancak, Th1 aktivitesi için fetusun canlı olması gerekmektedir.<sup>49</sup>

## SONUÇ

Gebelikte immün sistemin oynadığı rol ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan elde edilen bilgiler ışığında, Treg ve Th2 hücrelerinin ve bunların salgıladığı sitokinlerin gebeliğin şekillenmesi ve devamındaki önemi ortaya konmuştur. Ancak, uygun Th1 aktivitesi olmaksızın gebeliğin başarıyla devam etmesi de pek mümkün görülmemektedir. Bundan sonra yapılması gereken, gebelik immünolojisi ile ilgili araştırmalardan elde edilen bilgilerin pratiğe aktarılmasıdır. Bu konuda bazı aksaklıkların ve yetersizliklerin de olduğu bilinmektedir. Ancak, bu durumun ortadan kaldırılması, gebelikte hem immün sistemden hem de başka sistemlerden kaynaklanan problemlerin çözümünde faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Tafuri A, Alferink J, Möller P, Hämmerling GJ, Arnold B. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science* 1995;270(5236):630-3.
2. Koch CA, Platt JL. T cell recognition and immunity in the fetus and mother. *Cell Immunol* 2007;248(1):12-7.
3. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 1954;7:320-38.
4. Koch CA, Platt JL. Natural mechanisms for evading graft rejection: the fetus as an allograft. *Springer Semin Immunopathol* 2003;25(2):95-117.
5. Zhou M, Mellor AL. Expanded cohorts of maternal CD8+ T-cells specific for paternal MHC class I accumulate during pregnancy. *J Reprod Immunol* 1998;40(1):47-62.
6. Carter J, Newport A, Keeler KD, Dresser DW. FACS analysis of changes in T and B lymphocyte populations in the blood, spleen and lymph nodes of pregnant mice. *Immunol* 1983;48(4):791-7.
7. Redline RW. The structural basis of maternal-fetal immune interactions in the human placenta. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997; 222:25-44.
8. Lo YM, Lo ES, Watson N, Noakes L, Sargent IL, Thilaganathan B, et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. *Blood* 1996;88(11): 4390-5.

9. Walknowska J, Conte FA, Grumbach MM. Practical and theoretical implications of fetal-maternal lymphocyte transfer. *Lancet* 1969; 1(7606):1119-22.
10. Redman CW, McMichael AJ, Stirrat GM, Sunderland CA, Ting A. Class 1 major histocompatibility complex antigens on human extra-villous trophoblast. *Immunology* 1984;52(3):457-68.
11. Shomer B, Toder V, Egorov I, Ehrlich R. Expression of allogeneic MHC class I antigens by transgenic mouse trophoblast does not interfere with the normal course of pregnancy. *Transgenic Res* 1998;7(5):343-55.
12. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, Coutifaris C, Margioris AN, Coukos G, et al. Corticotropin-releasing hormone promotes blastocyst implantation and early maternal tolerance. *Nat Immunol* 2001;2(11):1018-24.
13. Jerzak M, Bischof P. Apoptosis in the first trimester human placenta: the role in maintaining immune privilege at the maternal-foetal interface and in the trophoblast remodelling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100(2):138-42.
14. Bamberger AM, Schulte HM, Thuncke I, Erdmann I, Bamberger CM, Asa SL. Expression of the apoptosis-inducing Fas ligand (FasL) in human first and third trimester placenta and choriocarcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):3173-5.
15. Vacchio MS, Hodes RJ. Fetal expression of Fas ligand is necessary and sufficient for induction of CD8 T cell tolerance to the fetal antigen H-Y during pregnancy. *J Immunol* 2005;174(8):4657-61.
16. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998;281(5380):1191-3.
17. Mellor AL, Munn DH. Extinguishing maternal immune responses during pregnancy: implications for immunosuppression. *Semin Immunol* 2001;13(4):213-8.
18. Munn DH, Shafiqzadeh E, Attwood JT, Bondarev I, Pashine A, Mellor AL. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Exp Med* 1999;189(9):1363-72.
19. Terness P, Bauer TM, Röse L, Duffer C, Watzlik A, Simon H, et al. Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J Exp Med* 2002;196(4):447-57.
20. Baban B, Chandler P, McCool D, Marshall B, Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression is restricted to fetal trophoblast giant cells during murine gestation and is maternal genome specific. *J Reprod Immunol* 2004;61(2):67-77.
21. Riteau B, Menier C, Khalil-Daher I, Sedlik J, Dausset N, Rouas-Freiss ED, et al. HLA-G inhibits the allogeneic proliferative response. *J Reprod Immunol* 1999;43(2):203-11.
22. Fournel S, Aguerre-Girr M, Huc X, Lenfant F, Alam A, Toubert A, et al. Cutting edge: soluble HLAG1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8. *J Immunol* 2000;164(12):6100-4.
23. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008;112(5):1557-69.
24. Waldmann H, Graca L, Cobbold S, Adams E, Tone M, Tone Y. Regulatory T cells and organ transplantation. *Sem Immunol* 2004;16(2):119-26.
25. Hall BM, Pearce NW, Gurley KE, Dorsch SE. Specific unresponsiveness in rats with prolonged cardiac allograft survival after treatment with cyclosporine. III. Further characterization of the CD4+ suppressor cell and its mechanisms of action. *J Exp Med* 1990;171(1):141-57.
26. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155(3):1151-64.
27. Kingsley CL, Karim M, Bushell AR, Wood K. CD25+CD4+ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J Immunol* 2002;168(3):1080-6.
28. Gorelik L, Flavell RA. Abrogation of TGFbeta signaling in T cells leads to spontaneous T cell differentiation and autoimmune disease. *Immunity* 2000;12(2):171-81.
29. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Lazzari E, Manetti R, Vanini V, et al. Phenotype, localization, and mechanism of suppression of CD4+CD25+ human thymocytes. *J Exp Med* 2002;196(3):379-87.
30. Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med* 2007;13(3):108-16.
31. Wahl SM, Swisher J, McCartney-Francis N, Chen W. TGF-beta: the perpetrator of immune suppression by regulatory T cells and suicidal T cells. *J Leukoc Biol* 2004;76(1):15-24.
32. Zhao JX, Zeng YY, Liu Y. Fetal alloantigen is responsible for the expansion of the CD4(+)/CD25(+) regulatory T cell pool during pregnancy. *J Reprod Immunol* 2007;75(2):71-81.
33. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004;5(3):266-71.
34. Darrasse-Jèze G, Klatzmann D, Charlotte F, Salomon BL, Cohen JL. CD4+CD25+ regulatory/suppressor T cells prevent allogeneic fetus rejection in mice. *Immunol Lett* 2006; 102(1):106-9.
35. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Ritschel S, Zambon Bertoja A, Fest S, et al. Regulatory T cells induce a privileged tolerant microenvironment at the fetal-maternal interface. *Eur J Immunol* 2006;36(1):82-94.
36. Zenclussen ML, Anegon I, Bertoja AZ, Chauveau C, Vogt K, Gerlof K, et al. Up-regulation of Heme Oxygenase-1 by adenoviral gene transfer improves pregnancy outcome in a murine model of abortion. *J Reprod Immunol* 2006;69(1):35-52.
37. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Sollwedel A, Bertoja AZ, Ritter T, et al. Abnormal T cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+CD25+ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model. *Am J Pathol* 2005;166(3):811-22.
38. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the injunctive suppressive CD25+CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004;112(1):38-43.
39. Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol* 2001;2(9):816-22.
40. Savion S, Toder V. Pregnancy-associated effect on mouse thymocytes in vitro. *Cell Immunol* 1995;162(2):282-7.
41. Kupiec-Weglinski JW, Onodera K, Volk HD. The "infectious" tolerance pathway in organ allograft recipients. *Transplant Proc* 1998;30(4):1595-7.
42. Belardelli F. Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. *APMIS* 1995;103(3):161-79.
43. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997;18(10):478-82.
44. Del Prete G, Maggi E, Romagnani S. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanisms of regulation and role in disease. *Labor Invest* 1994;70(3):299-306.
45. Röcken M, Racke M, Shevach EM. IL-4-induced immune deviation as antigen-specific therapy for inflammatory autoimmune disease. *Immunol Today* 1996;17(5):225-31.
46. Roth I, Corry DB, Locksley RM, Abrams JS, Litton MJ, Fisher SJ. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 1996; 184(2):539-48.
47. Bennett WA, Lagoo-Deenadayalan S, Brackin MN, Hale E, Cowan BD. Cytokine expression by models of human trophoblast as assessed by a semiquantitative reverse transcription-polymerase chain reaction technique. *Am J Reprod Immunol* 1996;36(5):285-94.

48. Jones CA, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Type-1 and type-2 cytokines in human late-gestation decidual tissue. *Biol Reprod* 1997;57(2):303-11.
49. Bennett WA, Lagoo-Deenadayalan S, Stoppale JA, Barber WH, Hale E, Brackin MN, et al. Cytokine expression by first-trimester human chorionic villi. *Am J Reprod Immunol* 1998;40(5):309-18.
50. Robertson SA, Seemark RF, Guilbert LJ, Wegmann TG. The role of cytokines in gestation. *Crit Rev Immunol* 1994;14(3-4):239-92.
51. Chaouat G, Assal Meliani A, Martal J, Raghupathy R, Elliott JF, Mosmann T, et al. IL-10 prevents naturally occurring fetal loss in the CBA $\times$  DBA/2 mating combination, and local defect in IL-10 production in this abortion-prone combination is corrected by in vivo injection of IFN- $\tau$ . *J Immunol* 1995;154(9):4261-8.
52. Lien E, Liabakk NB, Austgulen R. Detection of soluble receptors for tumor necrosis factor, interleukin-2 and interleukin-6 in retroplacental serum from normal pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41(1):1-4.
53. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14(7):353-6.
54. Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both, leukemia inhibitor factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998;4(9):1020-4.
55. Zenclussen AC, Kortebani G, Mazzolli A, Margni R, Malan Borel I. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor serum levels in recurrent spontaneous abortion women immunized with paternal white cells. *Am J Reprod Immunol* 2000;44(1):22-9.
56. Zenclussen AC, Fest S, Sehmsdorf US, Hagen E, Klapp BF, Arck PC. Upregulation of decidual p-selection expression is associated with an increased number of Th1 cell populations in patients suffering from spontaneous abortion. *Cell Immunol* 2001;213(2):94-103.
57. Zenclussen AC, Blois S, Stumpo R, Olmos S, Arias K, Malan Borel I, et al. Murine abortion is associated with enhanced interleukin-6 levels at the fetomaternal interface. *Cytokine* 2003;24(4):150-60.
58. Clark DA, Chaouat G, Arck PC, Mittrucker HW, Levy GA. Cytokine-dependent abortion in CBA $\times$ DBA/2 mice is mediated by the procoagulant fgl2 prothrombinase. *J Immunol* 1998;160(2):545-9.
59. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/ Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001;13(4):219-27.
60. Clark DA, Chaouat G, Mogil R, Wegmann TG. Prevention of spontaneous abortion in DBA/2-mated CBA/J mice by GM-CSF involves CD8+ T cell-dependent suppression of natural effector cell cytotoxicity against trophoblast target cells. *Cell Immunol* 1994;154(1):143-52.
61. Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J Exp Med* 2005;202(2): 231-7.
62. Svensson L, Arvola M, Sallstrom MA, Holmdahl R, Mattsson R. The Th2 cytokines IL-4 and IL-10 are not crucial for the completion of allogeneic pregnancy in mice. *J Reprod Immunol* 2004;51(1):3-7.
63. Zenclussen AC. CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$  T regulatory cells in urine pregnancy. *J Reprod Immunol* 2005;65(2):101-10.
64. Johansson M, Bromfield JJ, Jasper MJ, Robertson SA. Semen activates the female immune response during early pregnancy in mice. *Immunology* 2004;112(2):290-300.
65. Kayisli UA, Mahutte NG, Arici A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology. *Am J Reprod Immunol* 2002;47(4): 213-21.
66. Jauniaux E, Gulbis B, Schandene L, Collette J, Hustin J. Distribution of interleukin-6 in maternal and embryonic tissues during the first trimester. *Mol Hum Reprod* 1996;2(4):239-43.
67. Arici A, MacDonald PC, Casey ML. Modulation of the levels of interleukin-8 messenger ribonucleic acid and interleukin-8 protein synthesis in human endometrial stromal cells by transforming growth factor-beta 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(8):3004-9.
68. Piccin MP, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled T cell cytokines in the maintenance of pregnancy. *Biochem Soc Trans* 2000;28(2):212-5.
69. Piccin MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1 and Th2 type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000;109(1):30-3.
70. Hambartsoomian E. Leukemia inhibitory factor (LIF) production by human decidua and its relationship with pregnancy hormones. *Gynecol Endocrinol* 1998;12(1):17-22.
71. Piccinni MP, Romagnani S. Regulation of fetal allograft survival by a hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines. *Immunol Res* 1996;15(2):141-50.
72. Guller S, Wozniak R, Kong L, Lockwood CJ. Opposing actions of transforming growth factor-beta and glucocorticoids in the regulation of fibronectin expression in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(11):3273-8.
73. Lavnikova N, Laskin DL. Unique patterns of regulation of nitric oxide production in fibroblasts. *J Leukoc Biol* 1995;58(4):451-8.
74. Ho HN, Chao KH, Chen HF, Chen SU, Wu MY, Yang YS. Distribution of Th1 and Th2 cell populations in human peripheral and decidual T cells from normal and anembryonic pregnancies. *Fertil Steril* 2001;76(4):797-803.
75. Beckmann I, Visser W, Struijk PC, van Dooren M, Glavimans J, Wallenburg HC. Circulating bioactive tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor-alpha receptors, fibronectin, and tumor necrosis factor-alpha inducible cell adhesion molecule VCAM-1 in uncomplicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1247-52.
76. Russell AS, Johnston C, Chew C, Maksymowych WP. Evidence for reduced Th1 function in normal pregnancy: a hypothesis for the remission of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(6):1045-50.
77. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245(3):933-8.
78. Makhseed M, Raghupathy R, El-Shazly S, Azizieh F, Al-Harmi JA, Al-Azemi MM. Pro-inflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* 2003;49(5): 308-18.
79. Yeaman GR, Collins JE, Currie JK, Guyre PM, Wira CR, Fanger MW. IFN-gamma is produced by polymorphonuclear neutrophils in human uterine endometrium and by cultured peripheral blood polymorphonuclear neutrophils. *J Immunol* 1998;160(10):5145-53.