

Yenidoğanın İmmün Sistemi

Esra Tuncer*, Şebnem Kılıç**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş.Gör.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Bağışıklık sisteminin hücreleri, kemik iliğinin kök hücre adı verilen farklı yönde gelişme yeteneği olan primitif hücrelerden köken alır. Bu grupta; B ve T lenfositler, doğal öldürücü hücreler (Natural Killer), myeloid hücre yönünde farklılaşma gösteren monosit ve polimorf nüveli lökositler yer alır.

İmmün Sistem Ontogenezi

B ve T lenfositler, doğal öldürücü hücreler tarafından sentez edilen ve salgılanan bir çok protein vardır. Bunlar çeşitli hücrelerle etkileşime giren interlökinler olarak adlandırılan sitokinlerdir ve immün sistem hücrelerinin farklılaşmasını, çoğalmasını uyarırlar (1).

Lenfoid hücreler doğumdan önce karaciğer ve kemik iliğinde; doğumdan sonra primer lenfoid organlarda olgunlaşırlar. T hücreleri timusta, B hücreleri kemik iliğinde farklılaşmakta ve olgunlaşmaktadır. Olgunlaşan lenfositler kan dolaşımı ile sekonder lenfoid organlar yerleşirler. T ve B lenfositler yüzey membranlarındaki reseptörler ile tanınırlar. Bu reseptörlere karşı monoklonal antikolar geliştirilmiştir. Bu antikolar floresan boyalarla işaretlenmekte ve akım sitometresi yöntemi ile sayılabilmektedir. Monoklonal antikolarla saptanan bu yüzey antijenleri CD (farklılaşan antijen grupları) olarak adlandırılır. Timusta pre T hücreleri CD-2, CD-5, CD-7 taşıırken, olgun T lenfositleri CD4 ve CD8 olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Olgun T lenfositlerinin %75'i helper (CD4) %25'i sitotoksik (CD8) T hücreleridir. Bu hücreler postkapiller venül yoluyla dolaşıma geçerler (1,2).

T helper hücreler ise Th-1 ve Th-2 olarak sınıflandırılırlar. Th1 hücreler IL-2 ve IFN-gama salgılayarak sitotoksik T hücresi ve gecikmiş aşırı duyarlılık yanıtı gibi fonksiyonları güçlendirici işlevler görürler. Th2 ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 sentezleyerek B hücre yanıtını düzenler. T hücre reseptörleri yabancı antijeni MHC antijeni aracılığı ile tanır (3). B lenfositler dolaşımdaki lenfositlerin %5-15'ini oluşturur. Sentezledikleri immünglobulinler yüzey membranlarında bulunur ve bu moleküller antijenler için özgün reseptör görevi görürler. B hücreleri MHC klas-2 antijenleri aracılığı ile T lenfositlerle etkileşirler. Periferik dolaşımdaki B lenfositlerin çoğunda IgM ve

IgD bulunur. IgA taşıyan B lenfositler daha çok barsak mukozasındadır. B lenfositlerin belirteçleri olarak CD19, CD20, CD22 molekülleri kullanılmaktadır. Fetusta B lenfositler, kök hücrelerin ilk yapıldığı yer olan karaciğer ve dalakta gelişmeye başlar, kemik iliğinde olgunlaşmaya devam eder. Yüzeyinde IgM ve IgD bulunanlar olgun B lenfositleridir. Daha sonra B lenfositler antijenik uyarı sonrası plazma hücrelerine dönüşür ve immünglobulinleri (Ig) salgılar (1,3). İmmün sistemin gelişimi genetik olarak programlanmıştır. Doğumdan sonraki yıllarda yeni yetenekler kazanılır. İmmün fonksiyonların prenatal dönemde düşük aktivite göstermesi fetusun yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olabilir. Plasentanın salgıladığı AFP (alfa fetoprotein), İL-10, Beta-1 glukoproteinin maternal immün sistemi baskılayarak gebeliğin devamını sağladığı bilinmektedir. Fizyolojik gerekçeleri olsa da yenidoğanın immün fonksiyonları ile ilgili eksiklikler, bebeğin enfeksiyonla mücadelesini zorlaştırır. Yenidoğanda humoral ve hücrel immünitinin yetersiz ve güçlü olmaması nedeniyle ciddi enfeksiyonların oranı oldukça fazladır. İmmün sistemi oluşturan tüm hücrelerde fonksiyonel kapasite azalmıştır. Yenidoğanda yetersiz PMNL ve monosit kemotaksisi, azalmış fagositoz ve hücre içi öldürme işlevi, kompleman ile ilgili eksiklikler, makrofajların antijeni tanıma, T lenfositlerine sunma işlevinde yetersizlik, azalmış antikor sentezi, düşük fibronektin ve adezyon molekülleri, yetersiz sitokin üretimi ile ilgili eksiklikler yenidoğanın özellikle bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığını artıran faktörlerdir (4,5).

Humoral İmmün Sistem

Pre-B hücreleri ilk olarak 8. gebelik haftasında fetal karaciğer hücrelerinde ve 13. gebelik haftasında ise fetal kemik iliğinde saptanır. Bu hücreler IgM sentezleyebilirken, IgG ve alt gruplarını sentezleyemezler. B hücreleri; 10. gebelik haftasında IgM üretirken, IgA, IgG ve IgD ise 10-12. gebelik haftasında üretilir. Bu hücreler antijenle karşılaştıklarında inaktif fonksiyon gösterirler (klonal anerji). Klonal anerji, fetal gelişim boyunca antijenle karşılaşmada neonatal toleransı oluşturan önemli bir fenomendir. Bu tolerans

Rubella gibi konjenital enfeksiyonlarda hatalı antikör üretimine neden olur (6). B hücrelerinden immunglobulin sentezi terme kadar devam eder. Term ve preterm bebekler uterus dışında yoğun antijenik uyarı ile karşılaşır ve erişkin B hücreleri gibi IgM salgılayabilen plazma hücrelerine farklılaşabilirken; IgG ve IgA sekrete eden plazma hücrelerine dönüşemezler. Dolayısıyla yenidoğanın kordon kanında IgA saptanmaz. IgA postnatal 13. günde sentezlenmeye başlar ve 6-7 yaşlarında erişkin düzeyine ulaşır. IgM ise doğumdan sonraki ilk 6 günde hızla artar, 1 yaşında erişkin düzeyine yaklaşır. IgG sentezi doğumdan itibaren artarak 7-8 yaşlarında erişkin seviyelerine gelir (7). Tüm immunglobulinler 4-5 aylık süt çocuklarında en düşük düzeydedir. B hücrelerinden Ig sentezinde T hücre yüzeyindeki CD40 ligandı ve ekzojen sitokinlerin yardımı oldukça önemlidir. Neonatal T hücrelerinde bu ligandlar ve sitokinlerin üretimi azalmıştır (7,8). Fetusta spesifik antikör yanıtı gebeliğin 20-24. haftasından itibaren gözlenir ve bütünüyle IgM tipindedir. Mikroorganizma istilasına karşı spesifik antikör yanıtı plasental IgG geçişine de bağlıdır. Fetal IgG büyük oranda maternal kaynağıdır. IgG'nin plasentadan en erken geçişi 8. gebelik haftasında saptanabilir (3,5). Salmonella, E.coli gibi patojenlere karşı oluşan maternal IgM tipindeki antikörler plasentayı geçemezler ve yenidoğan bebekler gram (-) mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlara eğilimlidir. Doğumda protein antijenlerine karşı antikör yapma yeteneği tam olarak gelişmişken, polisakkarit antijenlere karşı antikör yapılamaz. Bu antijenlere karşı immün yanıt 6. ayda gösterilebilir, ancak H.influenza ve pnömokoklara karşı oluşan immün yanıt 2 yaşına kadar zayıf olabilir. Tüm bunlar göz önüne alınarak nazokomial enfeksiyon riski bulunan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda profilaktik IVIG kullanımıyla ilgili yapılmış çalışmalar vardır. Bin yedi yüz elli gr altında olan 588 yenidoğanda yapılan bir çalışmada koagülaz (-) ve (+) streptokokların neden olduğu enfeksiyonlarda azalma saptanırken başka bir çalışmada enfeksiyon oranlarında fark görülmemiştir (9). Cochrane'in bir çalışmasında klinik olarak sepsis şüphesi olan bebeklerde IVIG tedavisinin mortaliteyi sınırdan anlamlı azalttığı, kanıtlanmış sepsisli bebeklerde ise mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir (10).

Yapılan bazı çalışmalarda rutin IVIG kullanımının düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sepsisten korunmada etkili olmadığı düşünülürken bazılarında aksi iddia edilmiştir. Günümüzde tedavi yöntemi olarak tartışılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (5,9,10)

Kompleman Sistemi

Kompleman fetusta en erken oluşan ve doğal bağışıklıkta etkili bir faktördür. IgM sentezinden daha erken oluşur. Kompleman sistemini oluşturan proteinler fetusa transplasental olarak geçemez. Fetusta sentezi 6-14. gebelik haftasında başlar ve terme doğru artar. Termde kompleman sisteminin son basamağı olan C8 ve C9 düzeyi erişkinine göre %20 daha azdır. Bu da yenidoğanlarda özellikle E.coli enfeksiyonlarına karşı artmış duyarlılıkla sonuçlanır (4,11). Komplema-

nın klasik yoldan aktivasyonu için antijene spesifik antikör varlığı gereklidir. Ancak prematür ve matür yenidoğanlar bu antikörler eksik yapılı Kompleman sistemi opsonizasyon, adezyon, viral nötralizasyon, anafilaktik ve kemotaktik faktörlerin salınması gibi etkilere sahiptir. Ancak bu etkiler yenidoğanda yetersizdir. Neonatal enfeksiyonlarda ateş ve lökositöz yanıtının düşük olmasında bu eksikliklerin rolü vardır. Fibronektin adezyonu sağlayan fagositozda rol alan bir glikoproteindir. Damar endoteli, bazı makrofajlar ve hepatositlerde bulunur. Plasentadan geçmez, immunkompleks, fibrin ve kollajen artıklarının temizlenmesinde stafilkok, streptokok ve bazı gram (-) bakterilerin opsonizasyonunda rol alır. Yenidoğanda kompleman sisteminin plazma konsantrasyonu sağlıklı bir erişkinin yarısı kadardır. Asfiktik, respiratuar distress sendromu olan ve sepsisli yenidoğandaki düzeyi ise daha az bulunmuştur. Yetersiz fagositozla birlikte zayıf humoral savunma mekanizmaları, spesifik antikör yanıtının eksikliği, kompleman sistemi ve fibronektindeki eksiklikler yenidoğanda grup-B streptokok ve diğer bakterilerin neden olduğu invaziv enfeksiyonları açıklayabilir (4,11,12).

Hücrel İmmünite

T lenfositleri virüsler, protozoalar, mantarlar ve hücre içi patojenlere karşı konak savunmasında kritik rol oynarlar. Bu ajanlar fetüs, yenidoğan ve immün sistemi baskılanmış kişilerde ağır enfeksiyonlara sebep olurlar. Fetal ve yenidoğan T hücreleri fonksiyonel açıdan immatürdürler (13). Timusta CD7+ yüzey fenotipine sahip öncü lenfoid hücreler gebeliğin 7. haftasından itibaren fetal karaciğer ve yolk sac'ta bulunur. Dokuzuncu gebelik haftasından itibaren bu hücreler timusa göç eder. On dördüncü gebelik haftasında postnatal timusta tüm lenfoid alt gruplarına rastlanır. Hücre yüzey antijenlerinin sunumu 1. trimesterden sonra hızla artar ve doğumdan sonrada devam eder. Yenidoğanda lenfoid öncül hücreler T hücre fonksiyonlarının tümüne sahiptir. Ancak erişkindeki T hücrelerden farklı olarak CD38 taşırlar. CD38, T hücrelerinin dolaşımında immatür olduklarını gösteren bir belirteçtir (13,14). CD8 ve CD4 T hücreleri dalak ve karaciğerde gebeliğin 14. haftasında ortaya çıkar. Bundan sonra T hücre sayısı hızla artar ve 6. aya kadar bu artış devam eder. Term yenidoğanda T hücre ve total lenfosit sayısı erişkinine göre daha fazladır (2500-4000/mm³) (12,13). Yenidoğanda CD4/CD8 T hücre oranı daha yüksektir. Bu oran 4 yaşında erişkin düzeyine ulaşır. Yenidoğan T hücreleri lenfokin üretimi açısından zayıftır. Erişkin T hücrelerine benzer seviyelerde IL-2 taşırlar. Ancak IL3, IL4, IFN gibi lenfokinlerin salınımı erişkinlere göre daha düşüktür. T hücrelerinin defalarca uyarıldıktan sonra yeterli ölçüde sitokin sentezlediklerini gösteren çalışmalar sonucunda lenfokin üretimindeki defektleri antijene maruz kalmamış olmalarına bağlanmıştır (13,14). Erişkinlerle karşılaştırıldığında yenidoğan T hücrelerinin B hücre farklılaşmasına sağladığı desteğin az olması lenfokinlerin yetersiz üretimi ve azalmış CD40 sunumu sonucudur. T hücreleri viral enfeksiyonlar ve tümörlere karşı dirençte rol oynayan MHC ilişkili sitolitik aktiviteyi düzenler. Yenidoğan T hücreleri tarafından

oluşturulan sitotoksik yanıt erişkinlerden %30-60 daha azdır. T hücreleri enfeksiyona konak yanıtında yer alan tüm hücrelerin fonksiyonlarını etkilediği için T hücre fonksiyonlarındaki herhangi bir hata tüm enfeksiyon ajanlarına karşı artmış hassasiyete neden olur. Bu bozukluklar özellikle Sitomegalovirus (CMV), Herpes-Simpleks virüs (HSV), Toksoplazma gondii ve Listeria monositogenez gibi hücre içi patojenlerle oluşan neonatal enfeksiyonlarda önemlidir. Toksoplazma ve CMV enfeksiyonları T hücre sayısının en az olduğu 12-20. gebelik haftasında fetüsa en ciddi hasarı verir. Bu durum gebeliğin ileri dönemlerinde immatür olsalar bile normal sayıdaki T hücrelerinin kısmi koruma sağladığını düşündürmektedir. Buna karşılık HSV ve Listerya enfeksiyonları ise yetersiz hücrel immünite nedeniyle term bebekte bile ağır hastalığa yol açabilmektedir (8,15).

Doğal Öldürücü (NK) Hücreler

NK hücreleri CD16, CD56 yüzey antijeni eksprese eden büyük granüler lenfositlerdir. Virüsle enfekte hücreleri veya tümörleri direkt sitotoksik etki ile öldürmektedir. NK hücreleri ayrıca antikora bağlı hücrel sitotoksisiteyi de düzenlemektedir. NK hücreleri gebeliğin 6. haftasından itibaren karaciğerde saptanabilir. Erişkinlerde ve yenidoğanlarda dolaşımdaki lenfositlerin yaklaşık %10-15 ini oluşturur. Sitolitik fonksiyonları termde erişkinlerin %50'sine, 4-5 yaşında %100'üne ulaşır. Yenidoğan NK hücrelerinin azalmış sitolitik aktivitesi, HSV enfeksiyonlarının ağırlığına katkıda bulunabilir. HSV ile enfekte hücrelere karşı antikor bağımlı hücrel sitotoksik (ADCC) aktivitenin azalması, ADCC'yi düzenleyen maternal antikorların yokluğu, HSV ile enfekte yenidoğanda hastalığın daha ağır seyretmesi ile ilişkilidir (2,16).

Fagositik Hücre Sistemi

Doku makrofajları mikroorganizma yayılımına karşı ilk savunma hattını oluşturur. Piyojenik bakteri, mantar enfeksiyonlarının erken aşamalarında kritik rol oynar ve T lenfositleriyle birlikte hareket eder. Nötrofil öncülleri önce yolk sac'ta daha sonra karaciğer, dalak ve kemik iliğinde ortaya çıkar. Matür ve prematür bebeklerde kemik iliğinde nötrofil depoları belirgin şekilde azdır. Gerektiğinde yenidoğanın bu hücreleri artırabilme yetenekleride sınırlıdır. Çünkü zaten maksimum üretme hızına sahiptir. PMNL'nin önemli bir işlevi doku ya yabancı cisim girmesi halinde yüzey reseptörleri aracılığı ile damar duvarlarına tutunarak (adherens) objeye doğru hareket etmektir (migrasyon) (17).

Migrasyon çevre dokudan ya da yabancı cisimden salınan kimyasal maddeler aracılığı ile olur. Ancak yenidoğanda adherens ve migrasyon yetersizdir. Bu işlevler enflamasyon hücrelerinin yabancı maddeyi içine alması ile sonlanır (fagositoz). Fagosite edilen ajanın öldürülmesi oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız aktiviteler sonucu gerçekleşir. Bu sistemin fetus ve yenidoğanda tam olarak var olduğu, ancak tetikleyen mekanizmaların yetersiz olduğu düşünülmektedir. Yetersiz nötrofil üretimi, enfeksiyon alanına hücre göçünde bozulma

ve özellikle prematürlerde anormal nötrofil fonksiyonlarına ve grup-B streptokok enfeksiyonlarının daha ağır seyretmesine neden olur. Yenidoğanda nötrofil sayısı ve fonksiyonlarındaki kusurlar göz önüne alındığında ağır sepsis ya da şüphesi bulunan yenidoğanda nötrofil transfüzyonunun kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmış ancak sonuçlar tatmin edici bulunmamıştır. Rekombinant hematopoetik büyüme faktörleri veya diğer sitokinlerin neonatal sepsisin model alındığı hayvan çalışmalarında ümit vaat edici sonuçlar ortaya koyduğu görülmüştür (7,17).

Mononükleer Fagositler

Monosit ve makrofajlar fagositik sistemin önemli diğer hücrel öğeleridir. Monositler ve doku makrofajları gebeliğin 4. haftasında yolk sac'ta daha sonra karaciğer ve kemik iliğinde ortaya çıkar. Kemik iliğinden dokulara geçmeden önce 1-3 gün dolaşımda kalır, dokulara geçtikten sonra makrofajlara dönüşerek 2-3 ay hayatta kalırlar. Anjiogenez ve yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Antijen hazırlanması, işlenip T hücrelerine sunulmasında; mikroorganizmaların öldürülmesi ve tümör hücrelerinin yok edilmesinde etkindirler. Yenidoğanda bu hücrelerin fonksiyonları, düşük sitokin üretiminden dolayı yetersizdir. Yenidoğanda dolaşımdaki monosit sayısı erişkine eşit veya daha fazla iken doku makrofajı sayısı daha azdır. Üretimi yeterli bile olsa monositlerin enfeksiyon alanına göçü gecikmiştir. Doğumda monosit üretiminin normal fakat doku makrofaj sayısının düşük olması, monositlerin inflamasyon alanına gecikmiş göçü ve preterm monositlerinde azalmış inflamatuvar sitokin üretimi artmış piyojenik bakteri enfeksiyonlarının sık görülmesine neden olabilir. Konak savunmasında görevli çeşitli elemanların immatüritesi, fetal ve yenidoğan dönemindeki fizyolojik immün yetmezliğin temelini oluşturur. (5,6) Yenidoğanda piyojenik bakterilere bağlı artmış enfeksiyon riski nötrofillerin üretimi ve enfeksiyon alanına göçünün yetersiz oluşunu yansıtır. Yenidoğanlarda virüs ve diğer hücre içi enfeksiyonlar için artmış risk, neonatal NK hücrelerinin sitolitik fonksiyon bozukluklarından ve T hücre yetersizliğinden kaynaklanır. Rekombinant sitokinlerle (GM-CSF, G-CSF) ilgili klinik denemeler yenidoğanda lökosit üretimi ve fonksiyonlarının güçlendirilmesi umutlarıyla giderek artmaktadır. Benzer şekilde rekombinant IFN-gamma'nın virüsler veya hücre içi patojenlerden kaynaklanan enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır. İmmün yanıtı güçlendirmek için geliştirilmiş bu ve diğer tedavilerin güvenliğinin ve etkinliğinin ortaya konması gelecekteki araştırmalara bağlıdır (12,15,17).

Kaynaklar

1. Chinen J, Finkelman F, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology. J Allergy Clin Immunol 2006; 118:489-95.
2. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors, Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 980-1064.
3. Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 140-267.

4. Lassiter HA, Watson SW, Seifring ML. Complement factor 9 deficiency in serum of human neonates. *J Infect Dis* 1992; 53:166-7.
5. Weismann LE, Stoll et al. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1994; 125:922-30.
6. Donckier V, Flamand V, Desalle F, et al. IL-12 prevents neonatal induction of transplantation tolerance in mice. *Eur J Immunol* 1998; 28:1426-30.
7. Wilson CB, Peniks I, Melvin A et al. Lymphokine regulation and the role of abnormal regulation in immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67:25-7.
8. Winkler S, Willheim M, Baier K, et al. Frequency of cytokine-producing T cells in patients of different age groups with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 1999; 179:209-16.
9. Locksley RM, Wilson CB: The cellular immune system and its role in host defense. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 102-49.
10. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD000361.
11. Kovarik J, Siegrist CA. Optimization of vaccine responses in early life: the role of delivery systems and immunomodulators. *Immunol Cell Biol* 1998; 76:222-36.
12. Bot A, Antohi S, Bona C. Induction of humoral and cellular immunity against influenza virus by immunization of newborn mice with a plasmid bearing a hemagglutinin gene. *Int Immunol* 1997; 9:1641-50.
13. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T et al. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs. atopic infants. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl) 5:39-44.
14. Adkins B, Du RQ. Newborn mice develop balanced Th1/Th2 primary effector responses in vivo but are biased to Th2 secondary responses. *J Immunol* 1998; 160:4217-24.
15. Beaman MH, Wong S-Y, Remington JS. Cytokines, *Toxoplasma* and intracellular parasitism. *Immunol Rev* 1992; 127:97-117.
16. Phillips JH, Hori T, Nagler A, et al. Ontogeny of human natural killer (NK) cells: fetal NK cells mediate cytolytic function and express cytoplasmic CD3 epsilon, delta proteins. *J Exp Med* 1992; 175:1055-66.
17. Vassali, P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Ann Rev Immunol* 1992; 10:411-52.