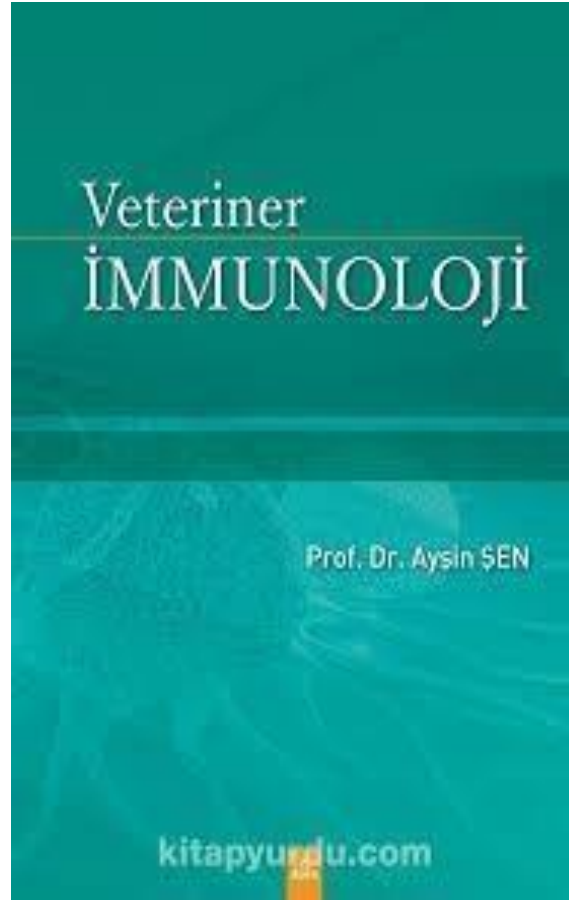


# İMMUNOLOJİ

Kaynak Kitap



# **Fetustlarda ve Yenidoğanlarda Bağışıklık**

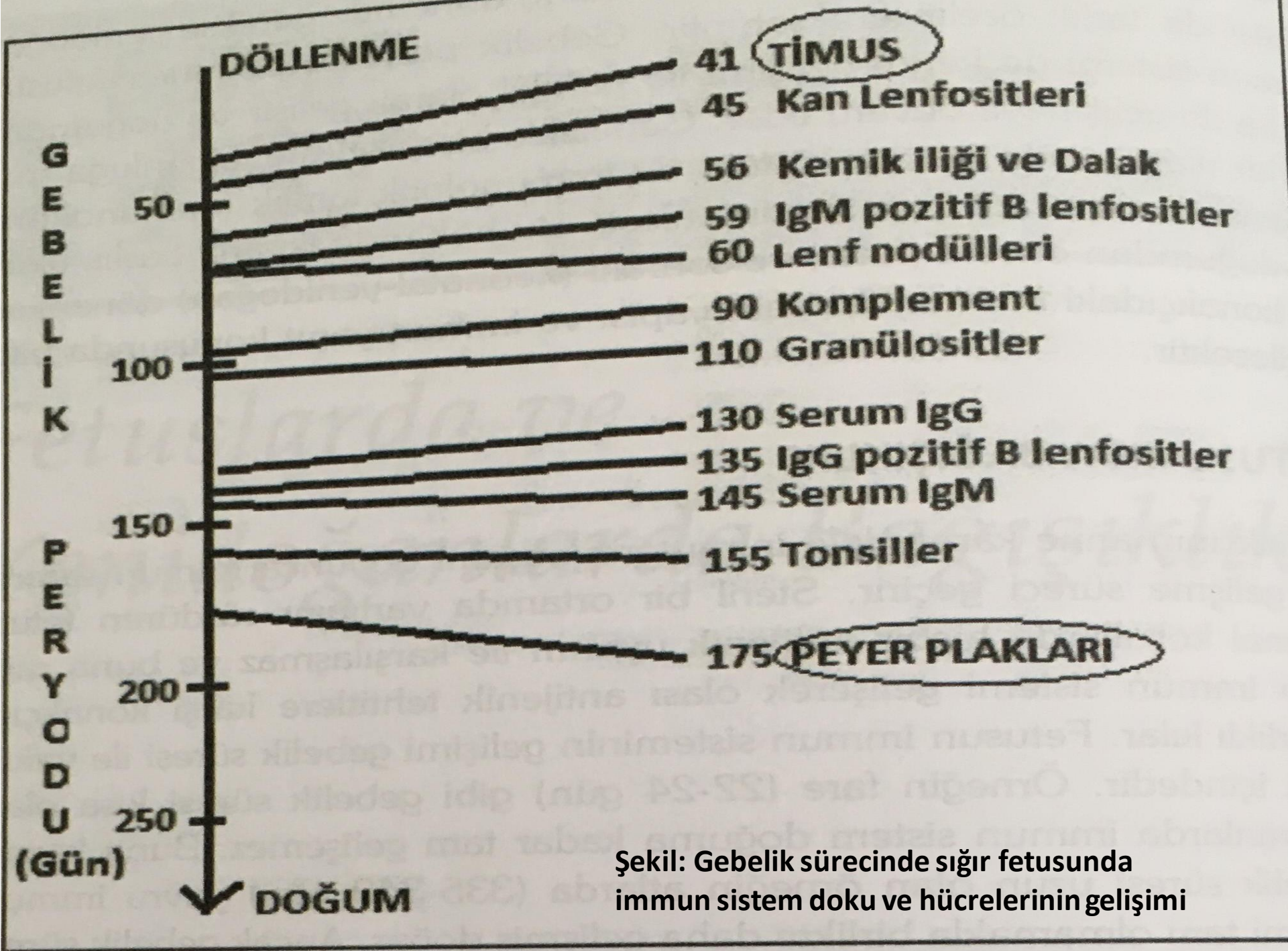
# FETUSLARDA BAĞIŞIKLIK

- Konakçının anne karnındaki intrauterin yaşamı boyunca immun sistemi bir gelişme süreci geçirir.
- Steril bir ortamda varlığını sürdüren fetus, normal koşullarda hiçbir antijenik uyarım ile karşılaşmaz ve buna rağmen immun sistemi gelişerek olası antijenik tehditlere karşı konakçıyı hazırlıklı kılar.
- Fetusun immun sisteminin gelişimi gebelik süresi ile yakın ilişki içindedir. Örneğin fare (22-24 gün) gibi gebelik süresi kısa olan hayvanlarda immun sistem doğuma kadar tam gelişemez. Buna karşın gebelik süresi uzun olan örneğin atlarda (335-340 gün) yavru immun sistemi tam olmamakla birlikte daha gelişmiş doğar.
- Ancak gebelik süresi ne olursa olsun hiçbir canlı dünyaya geldiğinde immun sistemi tam gelişmiş değildir.
- Gebelik sürecinde fetus immun sistemi belli bir düzen içinde gelişir



# FETUSLARDA BAĞIŞIKLIK

- Tüm canlılarda ilk gelişen immun sistem organı timustur.
- Bunu sekonder lenfoid organların gelişimi izler. İmmun sistemin gelişimi gebelik periyodu boyunca basamaklar şeklinde olur.
- Her gelişim evresinden sonra fetus daha fazla antijenik moleküle yanıt verebilme özelliği kazanır.
- Fetusun fagositoz kapasitesi de gebelik sürecinde bir gelişime sahiptir.
- Fagositer hücreler (nötrofil ve makrofaj) lenfositlerden sonra gelişir.
- Bu hücrelerin fagositoz kapasitesi yetişkinlere göre oldukça düşüktür. Özellikle doğuma yakın dönemde glukokortikoid artışına bağlı olarak fagositer ve bakterisal aktiviteleri oldukça azalır.

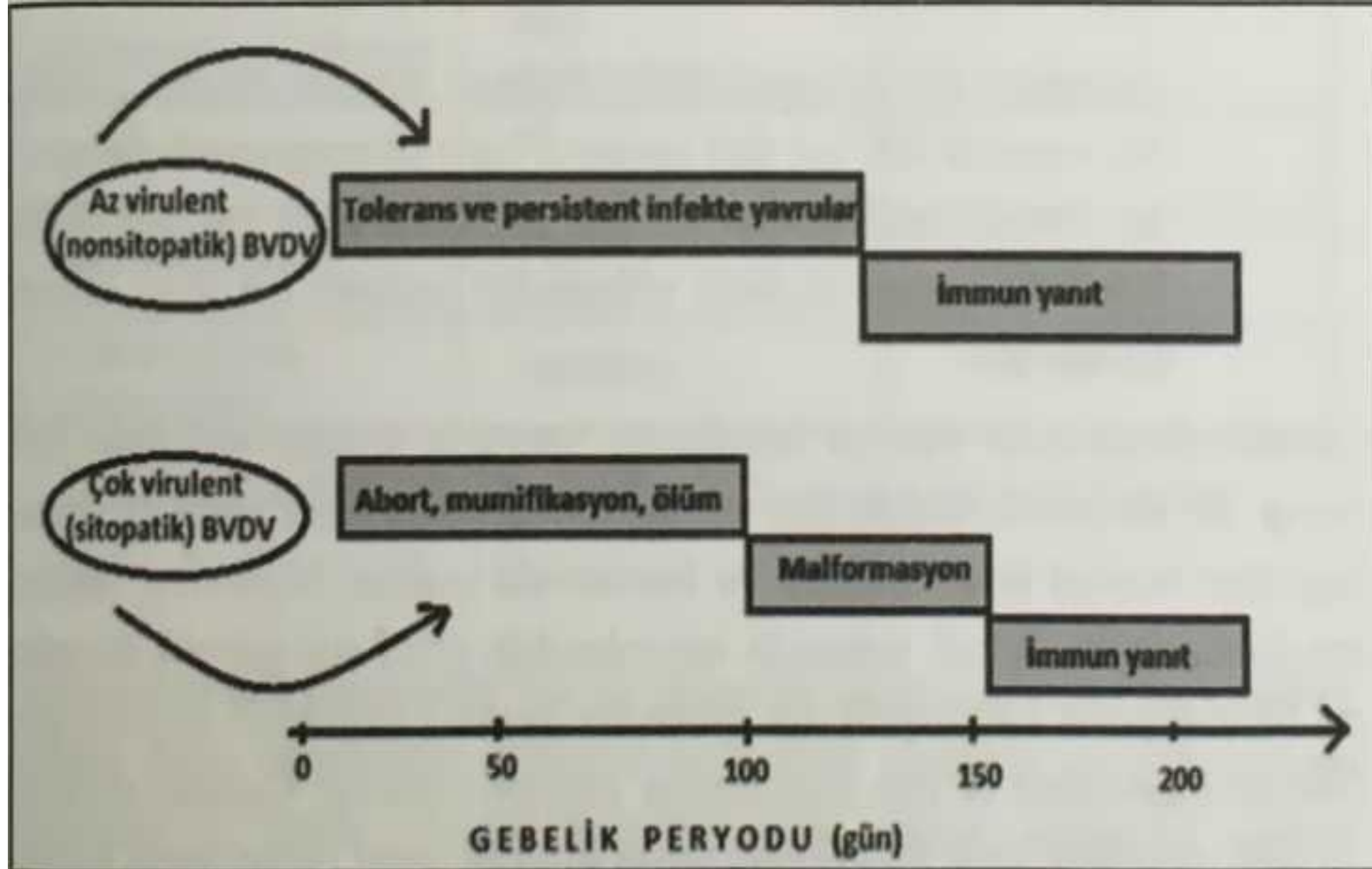


Şekil: Gebelik sürecinde sıgır fetusunda immün sistem doku ve hücrelerinin gelişimi

# FETUSLARDA İNTRAUTERİN İNFEKSİYONLAR VE SAVUNMA MEKANİZMALARI

- Normal bir gebelikte uterus sterildir ve yavru herhangi bir antijenik uyarıma maruz kalmaz.
- Ancak bazı patojenler gebelik döneminde fetus için tehlike yaratabilir. Hayvanlarda fetus için risk taşıyan başlıca hastalıklara örnek olarak; mavidil, BVD, BHV-1 verilebilir.
- Ancak bir fetus hiçbir zaman bir yetişkin kadar etkin bir immun yanıt oluşturamaz. Anne için hafif seyirli olan hastalıklar gebelikte fetus için öldürücü seyredebilir.
- Fetus infeksiyöz bir etkene maruz kaldığında verdiği immun yanıt bazı faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Öncelikle gebelik dönemi, diğer bir ifade ile fetusun immun sisteminin kapasitesi önemli bir faktördür.
- Diğer önemli faktör maruz kalınan patojenin virulansıdır. Bu kriterler dikkate alındığında farklı yanıt ve farklı sonuçlar ortaya çıkar. Bu duruma en güzel örnek BVD infeksiyonudur.

## BVD ile infekte gebe sığırlarda fetustaki olası sonuçlar



# NOT

- Gebelik döneminde normal koşullarda yavruda immun sistemde herhangi bir savunma reaksiyonu olmadığından sekonder immun sistem organları normal boyutundadır ve kanlarında antikor bulunmaz (**agammaglobunemik**).
- Ancak yukarıda tanımlandığı gibi fetus gebelik sürecinde bir patojenle karşılaşmış ise sekonder lenfoid organları büyümüştür (**lenfoid hiperplazi**) ve kan serumunda antikor bulunur.
- Gebelik sürecinde viral etkenlere karşı farklı boyutlarda immun yanıt oluşmasına karşın, bakteriyel etkenlere karşı immun yanıt genellikle oluşmaz. Doğumdan sonra bakterilere karşı immun yanıt meydana gelir.



# FETUS VE EMBRİYOLARDA PASİF BAĞIŞIKLIK TRANSFERİ

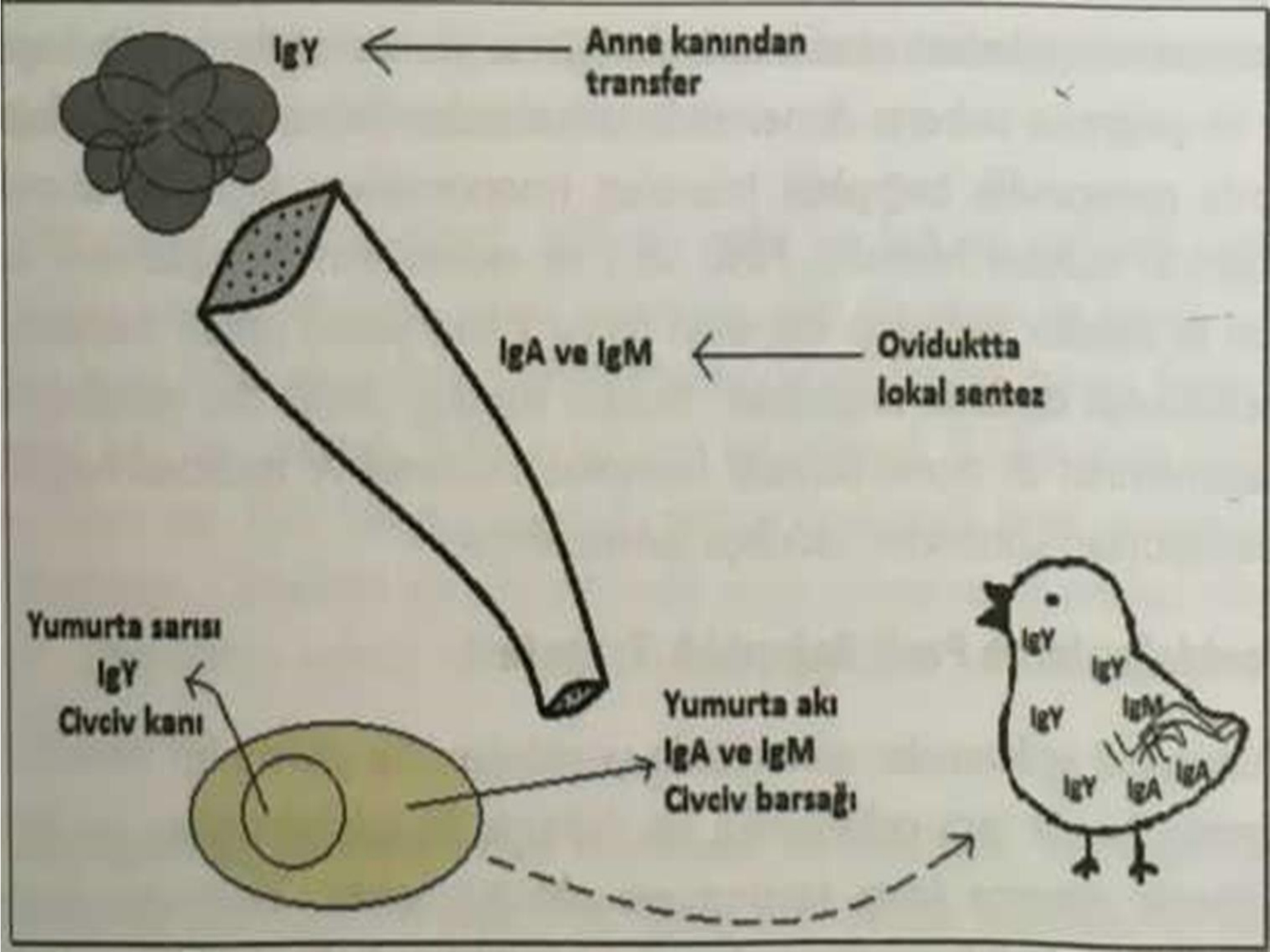
- Memeli hayvanlarda gebelik periyodu boyunca anneden yavruya maternal antikor aktarımı plasental yolla olmaktadır.
- Hayvanlarda plasental bağışıklık transferi plasentanın yapısı ile direk ilişkilidir. Anne ile yavru arasındaki plasenta katmanları ne kadar kalın ve kompakt yapıda ise maternal antikor transferi o derece az olur veya olmaz.
- Bu yönüyle bakıldığında hayvanlardaki plasentasyonu ve dolayısı ile maternal antikorun plasenta yolu ile transferi beş farklı kategoride tanımlanır.
- Kanatlılarda ise maternal antikorun anneden embriyoya aktarımı kuluçka döneminde yumurta sarısı yolu ile olmaktadır

- 1. Hemokoryal plasenta;** bu tip plasenta yapısında anne kanı trofoblastlarla direk temastadır. Dolayısı ile antikor geçişinin en fazla olduğu plasentasyon tipidir. **İnsan, Primat**
- 2. Endotelyokoryal plasenta;** bu plasenta tipinde maternal damar endotelleri ile trofoblastlar temas halindedir. Bu plasentasyon tipi **karnivorlarda** bulunmaktadır. Antikorlar anneden yavruya gebeliğin son üçte birlik döneminde geçer. Ancak bu geçiş hemokoryal plasenta geçişi kadar yüksek düzeyde değildir
- 3. Sindesmokoryal plasenta;** epitelyokoryal plasenta yapısına benzerdir. Bu plasentasyon yapısında koryonik epitelyum ile maternal epitelyum temas halindedir. Anne ile fetus arasında altı katman bulunur. Ancak koryonik epitelyum içinde bazı alanlarda maternal epitele geçişler vardır. Ancak bu katmanların fazlalığı anneden yavruya antikor geçişini engeller. **Ruminant**

**4. Epitekoryyal plasenta;** bu tip plasenta yapısında da anne ile fetus arasında altıkatman vardır ve antikor geçişine uygun değildir. Epitekoryyal plasenta **atlarda ve domuzlarda** bulunur.

**5. Yolk Kese (Yolk sac);** Bazı hayvan türlerinde viseral yolk kesesi plasenta fonksiyonuna sahiptir. Bu tür yapıda iki katman bulunur. Bu tür plasenta yapısı **rodentlerde ve tavşanlarda** bulunur.

- **\*\*Yumurta sarısı;** Kanatlılarda anneden yavruya antikor geçişi memelilerden tamamen farklıdır. Döllü yumurta ovidukta (yumurta kanalı) geçmeden önce henüz ovaryumda iken anneya ait kan serumundan bol miktarda IgY geçişi olur. Daha sonra ovidukta geçerek gelişimini sürdürür. Bu geçiş sırasında ovidukta lokal olarak sentezlenen IgA ve IgM'ler yumurtanın albumin kısmına geçer. Kuluçka döneminde embriyo yumurta sarısı yolu ile IgY'leri absorbe eder ve direkt kan dolaşımına aktarır. IgA ve IgM ise albumin kısmından allantoik sıvıya geçer ve embriyo tarafından absorbe edilir. Cıvciv yumurtadan çıktığında kanında annesi ile eşit düzeyde IgY taşır. IgA ve IgM'ler ise barsaklarında lokalize olmuştur
- **\*\* *Kursak sütü (Crop milk);*** Bazı kuş türlerinde yavruya kursak sütü yolu ile antikor geçişi sağlanmaktadır. Kursak sütü protein ve yağdan zengin ve yan katı kıvamda bir içeriktir.



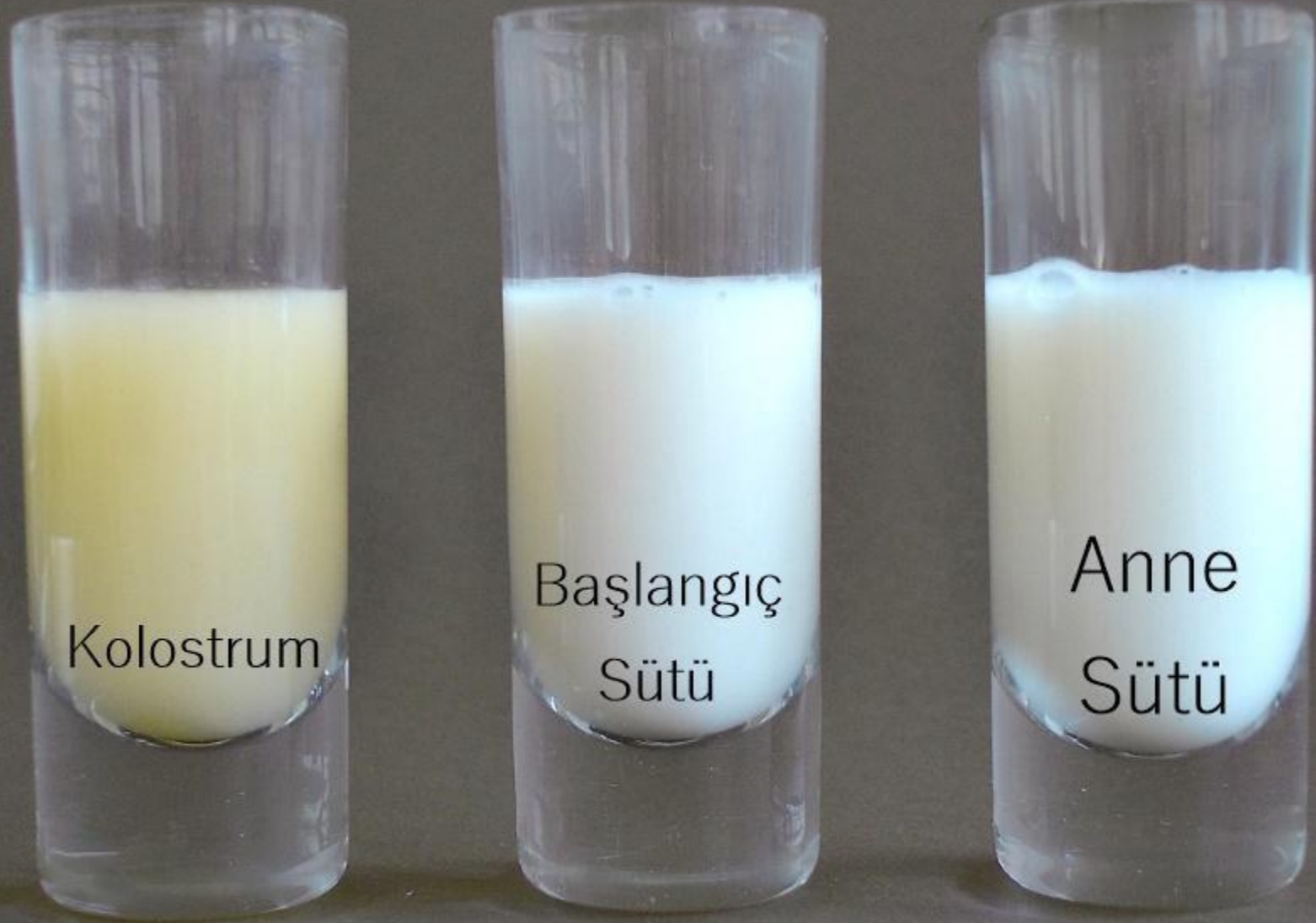
# Yenidoğanlarda Pasif Bağışıklık Transferi

- Yavru doğum esnasında doğum kanalında ilerlerken anneye ait genital bölgedeki mikroflora ile karşılaşır.
- Ardından doğar doğmaz ortamdaki mikroorganizmalar ilk antijenik uyarımı yaparlar.
- Ortamdaki mikroflora hem yavrunun kendi doğal mikroflorasını oluşturacaktır hem de ona ilk antijenik uyarımı yaparak sekonder lenfoid organların gelişimini sağlayacaktır.
- Yavrunun immun sisteminin yeterli kapasiteye ulaşması için birkaç haftalık süreye gereksinim vardır.
- Tam kapasiteye ulaşması ise puberte döneminde olmaktadır.
- Bu durumda yavrunun yaşamın bu ilk kritik dönemlerinde korunması gereklidir. Bu korunma anneden maternal antikorların pasif transferi ile gerçekleşir.

# • ***Kolostrum ve Süt Sentezi - Yapısı:***

Kolostrum annenin meme bezlerinden doğumdan kısa süre önce ve sonrasında salgılanan besinsel değeri ve koruyuculuk düzeyi yüksek sıvıdır. Halk arasında “ağız sütü” olarak da bilinir.

- Evcil hayvanlarda kolostrumda tüm immunglobulin izotipleri bulunmakla birlikte en yüksek oranda (% 65- 90) IgG bulunur. Ayrıca IgA, IgM ve IgE de kolostrumda vardır. Kolostrumun doğumdan sonraki saatlerle ifade edilebilecek kadar kısa süre içinde içeriği değişerek süte dönüşür. Süt gerek içerdiği immunglobulin düzeyi gerekse immunglobulin izotipleri yönünden kolostrumdan farklıdır.
- Kolostrumdaki IgG'nin tümü, IgM'nin çoğu ve IgA'nın yaklaşık yansı, gebeliğin son döneminde, anne kanından aktif transport ile geçer. Geri kalan kısmı lokal sentezlenen antikordur. Sütte ise bu durum farklıdır. Sütteki IgG'nin yaklaşık %30'u, IgA'nın ise yaklaşık %10'u anne kanından köken alır. Geri kalan çoğunluğu meme bezlerinde lokal sentezlenen antikordur. Gebeliğin son döneminde anne dolaşımında antikor düzeyinin düşmesinin sebebi immunglobulinlerin yoğun şekilde kolostruma aktarılmasıdır.



Kolostrum

Başlangıç  
Sütü

Anne  
Sütü



## Yeni dođanlara kolostrumun verilmesi ve emilimi:

- Yavrular annelerinden kaliteli kolostrumu tam zamanında ve yeterli miktarda alırlarsa kolostrumun koruyucu özelliğinden yararlanabilirler. Kaliteli kolostrum elde edebilmek için özellikle doğumdan önceki periyotta annenin beslenmesi büyük önem taşır.
- Bu dönemde annenin protein içeriği yüksek besin maddeleri ile beslenmesi gerekir.
- Diğer önemli nokta özellikle süt veren hayvanlarda doğumdan bir süre öncesinde sağımın yapılmaması gerekir.
- Kolostrum alımında diğer önemli faktör yavru tarafından alınma zamanı ve miktarıdır. Doğumdan sonra mümkün olan en kısa süre içinde (ilk yarım saat) yavrunun en az 2-3 litre kolostrumu alması sağlanmalıdır. Bunun birkaç önemli nedeni vardır;

1. Doğumdan sonra kısa bir süre için yavrunun sindirim sistemindeki proteolitik aktivite oldukça düşüktür. Ayrıca kolostrumdaki tripsin inhibitörleri de bu dönemde aktiftir. Böylece yavrunun sindirim sisteminde antikorlar bir süre yıkımlanmadan kalabilirler.
2. Yenidoğanlarda barsak epitelyum hücreleri antikorların Fc bölgeleri için özel reseptörleri (FcRn) bol miktarda içerirler. Kolostrum ile alınan antikorlar bu reseptörlere bağlanarak pinositoz ile epitelyum hücrelerin içine alınırlar.
3. Yavrunun barsak geçirgenliği de doğumdan sonraki ilk saatlerde oldukça yüksektir. Hayvan türlerine ve immunglobulin izotiplerine göre değişmekle birlikte barsak geçirgenliği hızla azalır.
4. Doğumdan sonra meme bezlerinin salgısı değişerek kolostrum hızla süte dönüşür. Bu dönüşümde immunglobulin içeriği hızla azalır.
5. Kolostrumun emilimini etkileyen faktörlerden biri de yavrunun anneyi doğal yolla emmesidir. Annesini emen bir yavruda antikorlar maksimum düzeyde emilir.
6. İlk bir haftalık yaşam süresi içinde sindirim sistemindeki proteolitik aktivite düşüktür ve sonrasında artar. Bu nedenle kolostrum veya sütle alınan Ig A ve IgG'ler bu süre zarfında barsak tümeninde parçalanmadan kalabilirler ve mukozal savunmaya katkıda bulunurlar.

## Yenidoğanlarda Pasif Bağışık Transferi Yetmezliği:

Yenidoğanlarda kolostrum ile sağlanan doğal pasif bağışıklığın koruyucu etkisi büyük önem taşımaktadır. Çeşitli sebeplerle bu tür bağışıklık sağlanamadığında yavrularda ciddi sağlık sorunları ile karşılaşmaktadır. Pasif transfer yetmezliği olarak tanımlanan bu durum başlıca üç sebeple ortaya çıkmaktadır:

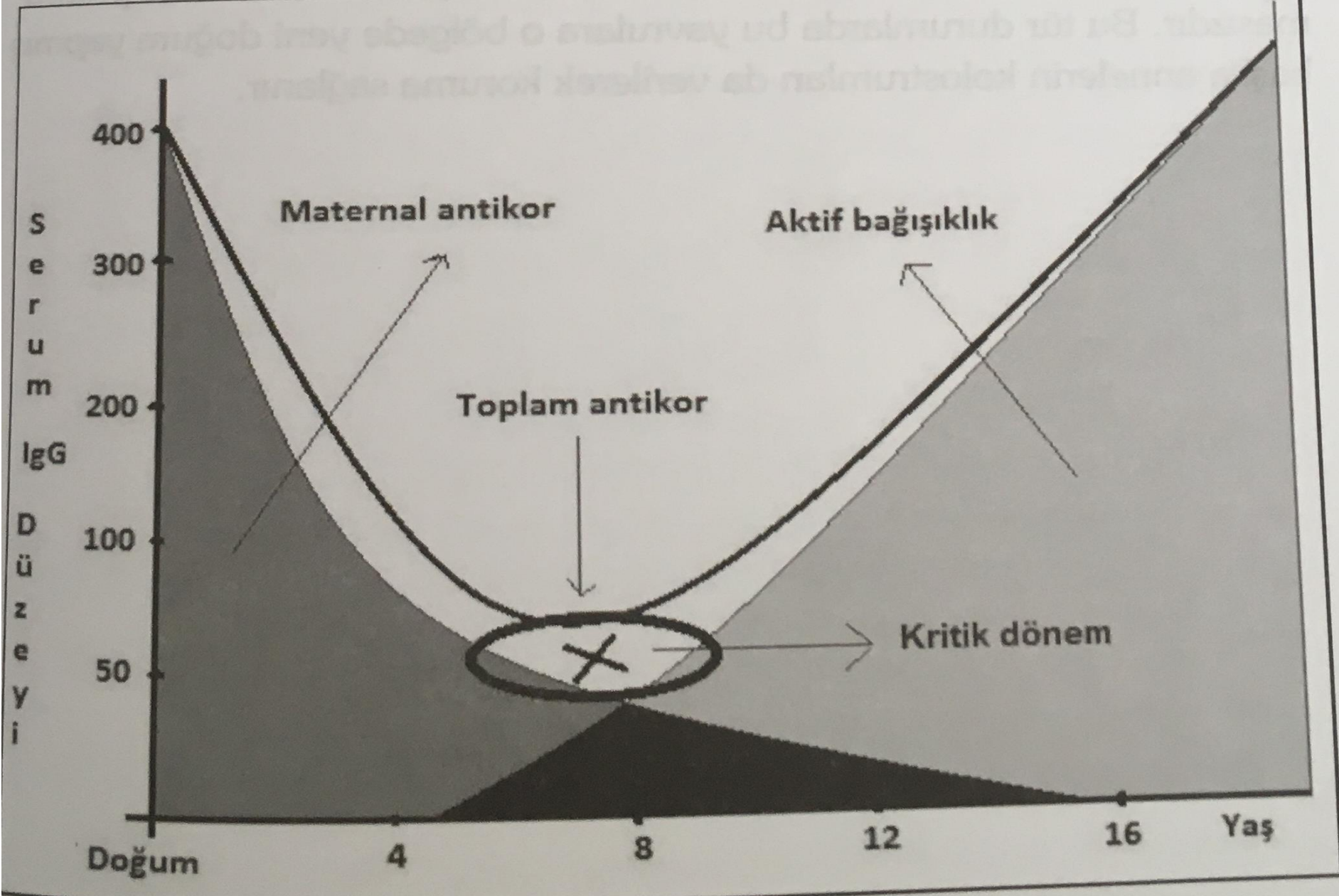
- **Kolostrum kaynaklı problemler:** Yüksek kalitede kolostrum elde etmek için öncelikle gebelik sürecinde hayvanların beslenmesi, kuru dönem uygulamaları, çok önemlidir. Ayrıca premature doğumlarda kolostrum yavru için yeterli koruyuculukta olmayabilir.
- **Yenidoğanlarda kolostrum alma problemleri:** Özellikle çoklu gebeliklerde ve doğumlarda, yavru sayısı fazla olduğunda kolostrum tüm yavrular için yeterli olmayabilir. Ayrıca ilk gebeliklerde annenin deneyimsizliği, zayıf yavru doğumlarında yavrulardaki emme refleksindeki problemler veya fiziksel sorunlar diş veya damak anomalileri.
- **Yenidoğanlarda kolostrumun emilim problemleri:** Birçok hayvan türünde, pasif transfer yetmezliğinde, barsaklarda immunglobulinlerin emilim yetersizliği en önemli faktördür

- **Yenidoğanlarda Hücresel Bağışıklık Transferi:**

Kolostrum antikorlar yanı sıra tüm lenfositleri de içermektedir. Lenfositlerin yaklaşık %70- 90'ını T lenfositler oluşturmaktadır. Ancak sütteki lenfosit sayısı çok düşüktür. Kolostrum ile alınan lenfositler yenidoğanların barsaklarında yaklaşık 36 saat kalmakta ve bir kısmı barsaklardan emilerek kan dolaşımına geçmektedir.

# Maternal Antikorlar ve Aşılamalar

- Anneden yavruya pasif olarak aktarılan antikorlar “maternal antikor” olarak tanımlanmaktadır. Bu şekilde sağlanan bağışıklığa da “maternal bağışıklık” denir.
- Maternal antikorlar yavruyu infeksiyonlardan korumasına karşın diğer yandan da antikor sentezini (aktif bağışıklık) baskılamaktadır. Bu baskılama süresi antikorların yarılanma süreleri ile bağlantılıdır ve evcil hayvan türlerine göre değişmektedir. Ayrıca yavrunun aldığı maternal antikor miktarı ve immunglobulinlerin yarılanma süresi ile de yakından ilişkilidir. Yavrunun maternal antikor düzeyi ne kadar düşükse o kadar kısa sürede yıkımlanarak azalacaktır ve dolayısı ile kendi aktif bağışıklık mekanizması o kadar kısa sürede devreye girecektir.
- Maternal antikorların azalarak aktif bağışıklığa geçiş süresi yavrular için oldukça kritik bir süreçtir. Çünkü bu dönemde maternal antikorlar koruyucu düzeyin altına inmiştir ve kendi aktif bağışıklığı da henüz tam koruyucu düzeye ulaşmamıştır.



**Şekil 13.5.** Yenidoğanlarda doğal pasif bağışıklık ve doğal aktif bağışıklık durumunun yaş ile ilişkisi

# NOT

- Genç hayvanların/yavruların aşılamalarında maternal antikor varlığı ve düzeyi büyük önem taşımaktadır.
- Aşılama zamanının belirlenmesinde maternal antikorların düzeyinin bilinmesi ve belli bir düzeyin altına indikten sonra aşılama yapılması gereklidir.
- Aksi takdirde maternal antikorlar aşı etkeni ile reaksiyona girerek aşılamanın etkisiz kalmasına sebep olur.
- Ayrıca mevcut maternal antikorlar da azalacağı için maternal bağışıklık da koruyucu düzeyin altına iner.
- Yavru annenin sahip olduğu antikorların benzerine sahiptir. Ancak bu antikorların spesifik olduğu infeksiyonlara karşı koruyucudur. Çevrede risk yaratan infeksiyonlara karşı anneler aşılanarak yavrunun doğduktan sonra bu infeksiyonlara karşı hazırlıklı olması sağlanır.