

# GEBELİK VE ENFEKSİYON İMMÜNÖLOJİSİ



Dr. Ferit KUŞCU  
ÇÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

# İmmün Sistem

- Enfeksiyona karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamı,
- Enfeksiyon etkenlerine karşı düzenli olarak verdikleri tepkiye immünite denir.

# Konak Savunması

Immune system has 2 arms: Innate and Adaptive  
Immense Immunology Insight

## 1-Doğal Bağışıklık:

→ Enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engel

### Innate

Body's first line of defence  
includes four main types of defensive barriers

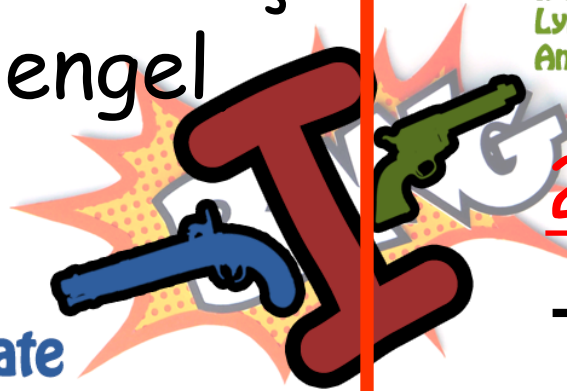
- Physical or Anatomical barrier
- Physiological barrier
- Phagocytic barrier
- Inflammatory barrier

### Adaptive

It comprises of  
Lymphocytes  
Antigen presenting cells

## 2-Edinsel Bağışıklık:

→ Yavaş ama daha etkili savunma,



# BAĞIŞIKLIK



## DOĞAL

- İlk aşama
- Non-spesifik
- Hızlı yanıt
- Hafıza yok

## Komponentler:

- Makrofajlar
- Nötrofiller
- NK hücreler

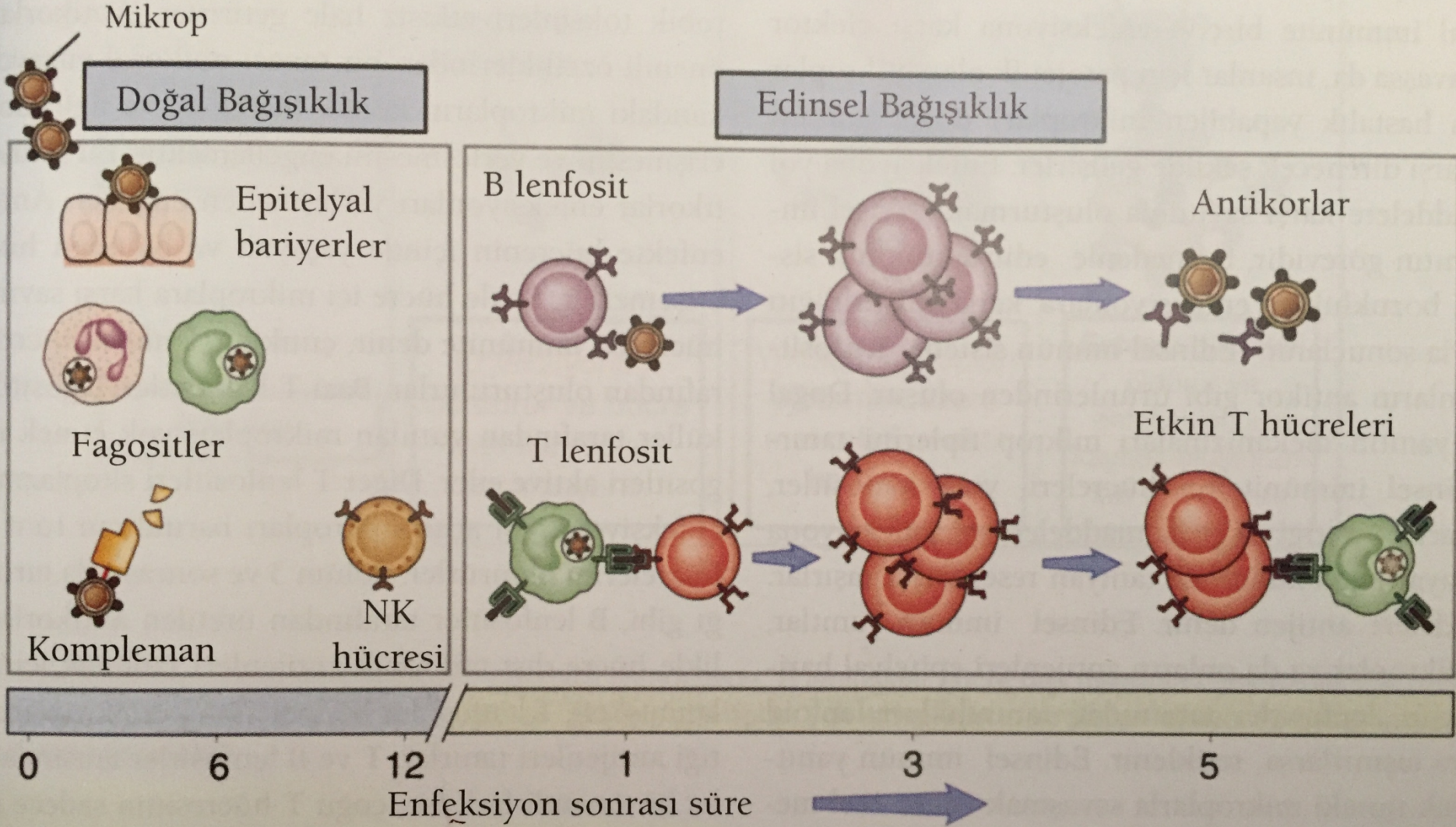
## EDİNSEL

- Spesifik
- Yavaş yanıt
- Hafıza var

## Komponentler:

- Antikorlar
- B lenfositler
- Sitotoksik T lenfositler
- T helper lenfositler
- Dendritik hücreler

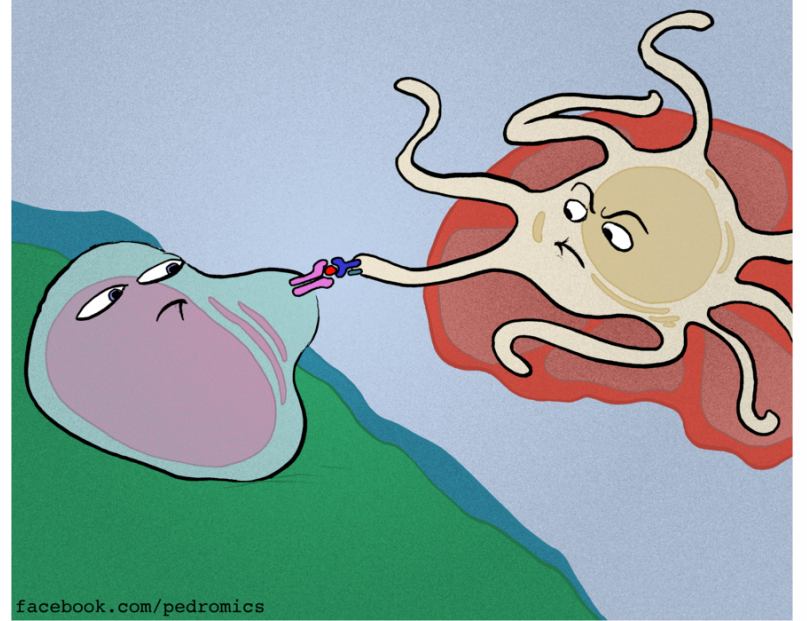
# DOĞAL-EDİNSEL BAĞIŞIKLIK



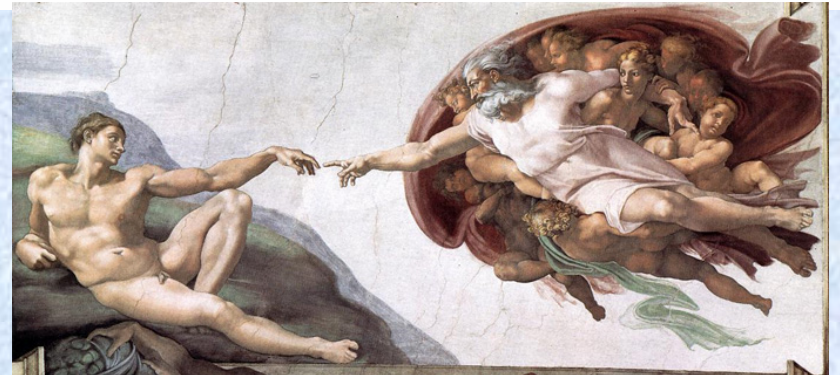
# Doğal Bağışıklık

- Monosit-makrofaj ve Dendritik Hücreler eksprese ettikleri reseptörlerle mikroorganizmaları tanıyabilir, antijenleri işleyip antijen sunucu özellikleriyle lenfositlere sunar.

PRESENTATION OF THE ANTIGEN

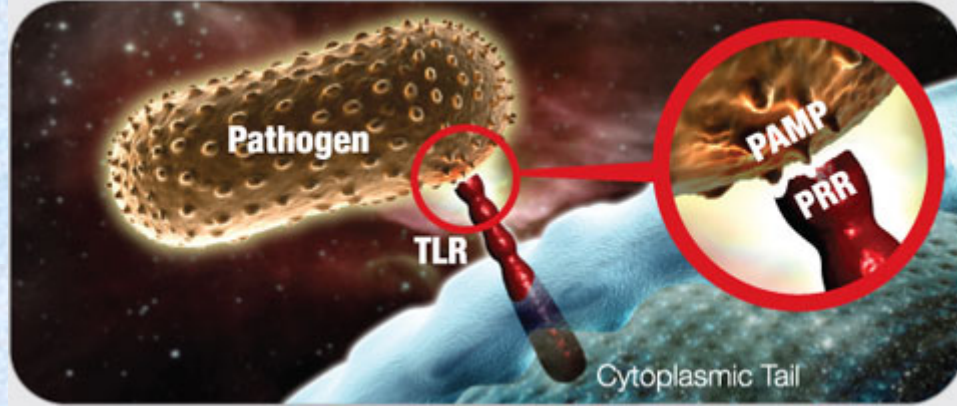


THE CYSTEINE CHAPEL



# Doğal Bağışıklık

- Mikroorganizmalarda eksprese edilen **PAMP** (pathogen-associated molecular pattern), Makrofaj ve DH'lerde eksprese edilen çeşitli tanıma reseptörleri **PRR** (pattern recognition receptor) ile bağlanır.



- Bu basamak immün yanıtın ilerletilmesinde veya bu noktada sonlandırılmasında önemli bir yer tutar.

# Doğal Bağışıklık


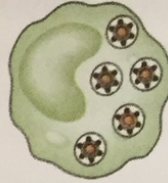
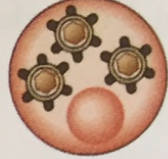
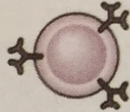

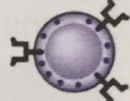

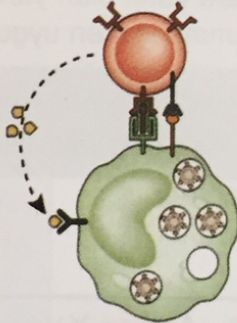

- Doğal ve edinsel immünite arasında köprü görevi gören ve edinsel yanıtların indüklenmesinde antijen sunucu hücre olarak işlev gören,



- **Dendritik Hücreler** başta olmak üzere doğal immünitinin hücresel elemanlarıdır.



# Edinsel Bağışıklık

	Hümmoral immünite	Hüresel immünite	
Mikrop	 <p>Hücre dışı mikroplar</p>	 <p>Makrofaj içinde yutulmuş mikroplar</p>  <p>Enfekte hücre içinde çoğalan hücre içi mikroplar (örneğin virüsler)</p>	
Yanıt veren lenfositler	 <p>B lenfosit</p>	 <p>Yardımcı T lenfositleri</p>  <p>Sitotoksik T Lenfositleri</p>	
Efektör mekanizma	 <p>Salgılanan antikorlar</p>	 <p>Yutulmuş mikropları öldürmek üzere makrofajları aktif hale getirir</p>  <p>Enfekte hücreleri öldürür ve enfeksiyon için kaynak oluşturanları uzaklaştırır</p>	
İşlevleri	Enfeksiyonları durdurur ve hücre dışı mikropları uzaklaştırır	Yutulmuş mikropları öldürmek üzere makrofajları aktif hale getirir	Enfekte hücreleri öldürür ve enfeksiyon için kaynak oluşturanları uzaklaştırır

# Dendritik Hücreler

- İndüksiyon ve aktivasyona verdikleri yanıt belirli bir "inflamatuvar ortam" oluşturur.
- Bu "inflamatuvar ortam"ın biçimi, edinsel immün yanıtın,
- **Hücresele** (CD4+ T lenfositlerinin Th1 polarizasyonu)  
veya
- **Hümorele** (CD4+ T lenfositlerin Th2 polarizasyonu)  
olması üzerinde belirleyici etkiye sahip.

# Th farklılaşması

Extracellular bacteria  
Fungi  
Autoimmunity

IL-21  
IL-17a  
IL-17f  
IL-22  
(IL-10)



TGF $\beta$  (IL-1)+  
IL-6,21,23

Two arrows point from the Naïve CD4 T cell to the Th17 cell. The top arrow is labeled 'TGF $\beta$  (IL-1)+ IL-6,21,23' in blue.

Intracellular pathogens  
Autoimmunity

IFN $\gamma$  ←  
IL-2  
LT $\alpha$   
(IL-10)



IFN $\gamma$ +IL-12

An arrow points from the Naïve CD4 T cell to the Th1 cell, labeled 'IFN $\gamma$ +IL-12' in green.

Foxp3/Stat5

TGF $\beta$   
IL-35  
IL-10



TGF $\beta$ +IL-2

Two arrows point from the Naïve CD4 T cell to the iTreg cell. The bottom arrow is labeled 'TGF $\beta$ +IL-2' in red.

GATA-3/Stat5

IL-4 ←  
IL-5  
IL-13  
IL-25  
Amphiregulin  
IL-10



IL-4+IL-2

An arrow points from the Naïve CD4 T cell to the Th2 cell, labeled 'IL-4+IL-2' in purple.

Immune tolerance  
Lymphocyte homeostasis  
Regulation of immune responses

Extracellular parasites  
Allergy and asthma

# Th farklılaşması

- Farklılaşmada, Th'ların "salt bir yön"e farklılaşması ve "diğer yön"ün tamamen baskılanması söz konusu değildir.
- Bir yönün diğerine göre rölatif ağır basmasıdır.



# Th farklılaşması

- Hücre içi yaşam döngüsü olan bir mikroorganizma karşısında normal savunma yanıtı ağırlıklı olarak **Th1 yani hücreyel** immünite yönünde,
- Hücre dışı mikroorganizmalar için ağırlıklı olarak **Th2 yani hüморal** immünite yönündedir.

# Gebelik ve İmmün Sistem

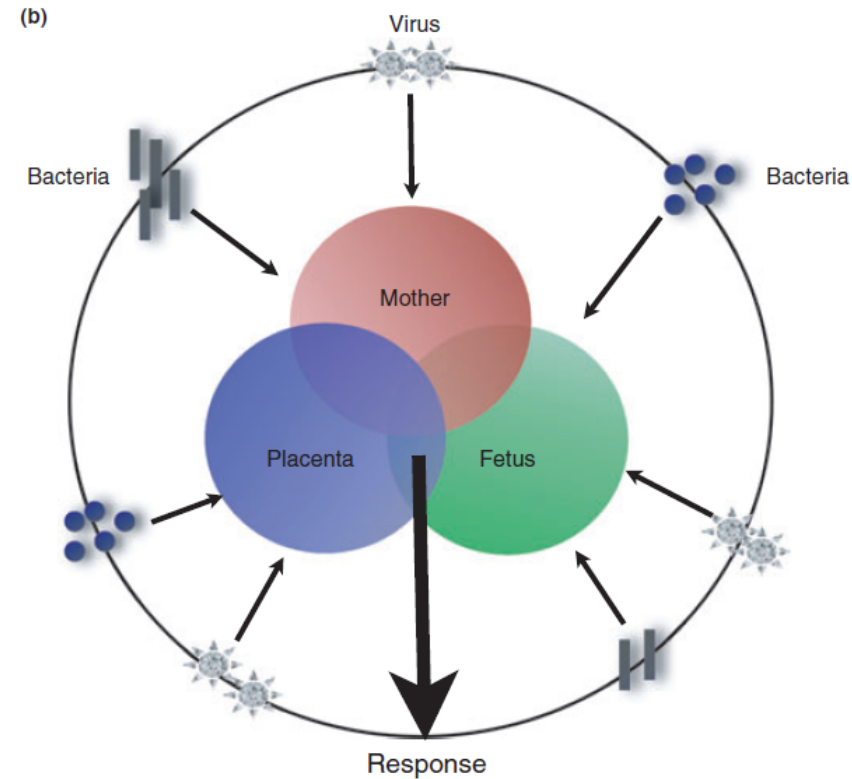
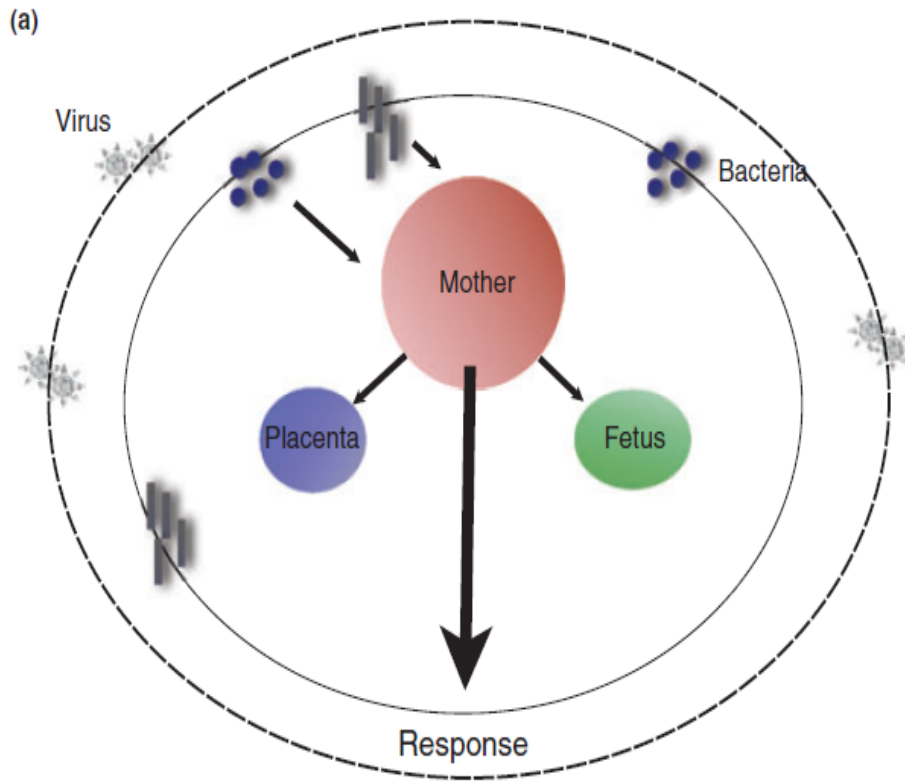
- Transplantasyon X İmplantasyon
- İmmüsupresyon X İmmünmodülasyon

# Gebelik ve İmmün Sistem

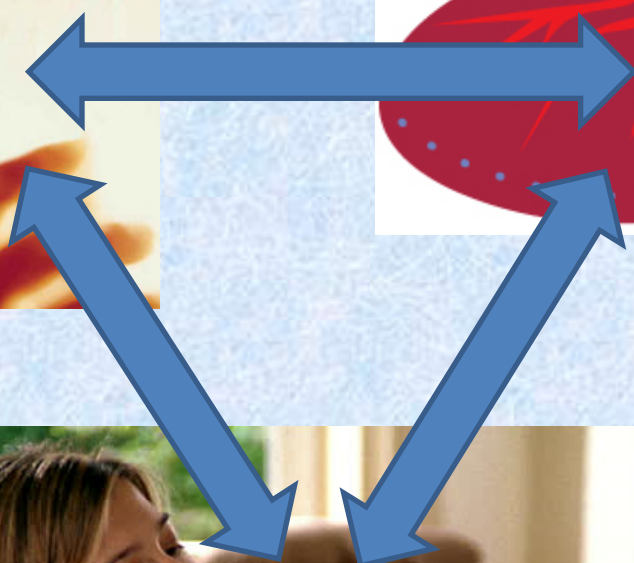
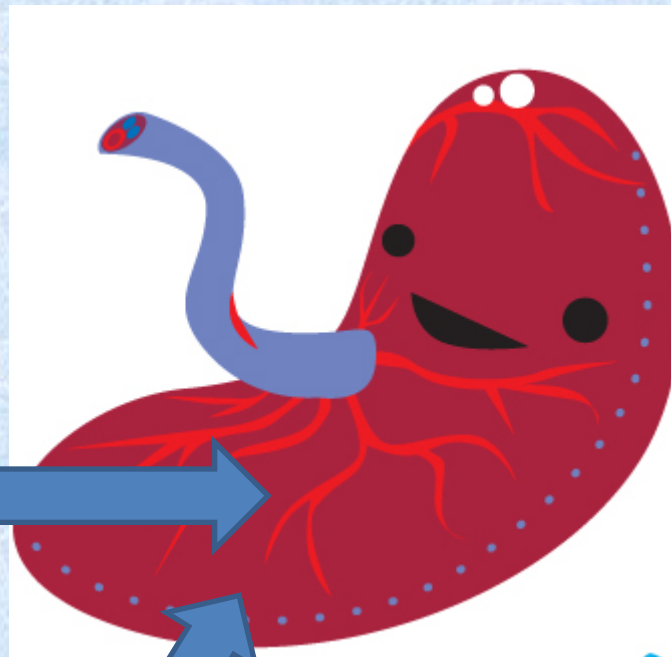
- Normal bir gebelik, immün sistem tarafından "reddedilmeyen bir allograft".
- Semi-allograft
- Normal gebelik en uç immünregülasyon örneklerindedir.

# Gebelik ve İmmün Sistem

- Fetüs ve annenin ilişkisi "interaktif simbiyotik bir ilişki".







# Gebelik ve İmmün Sistem

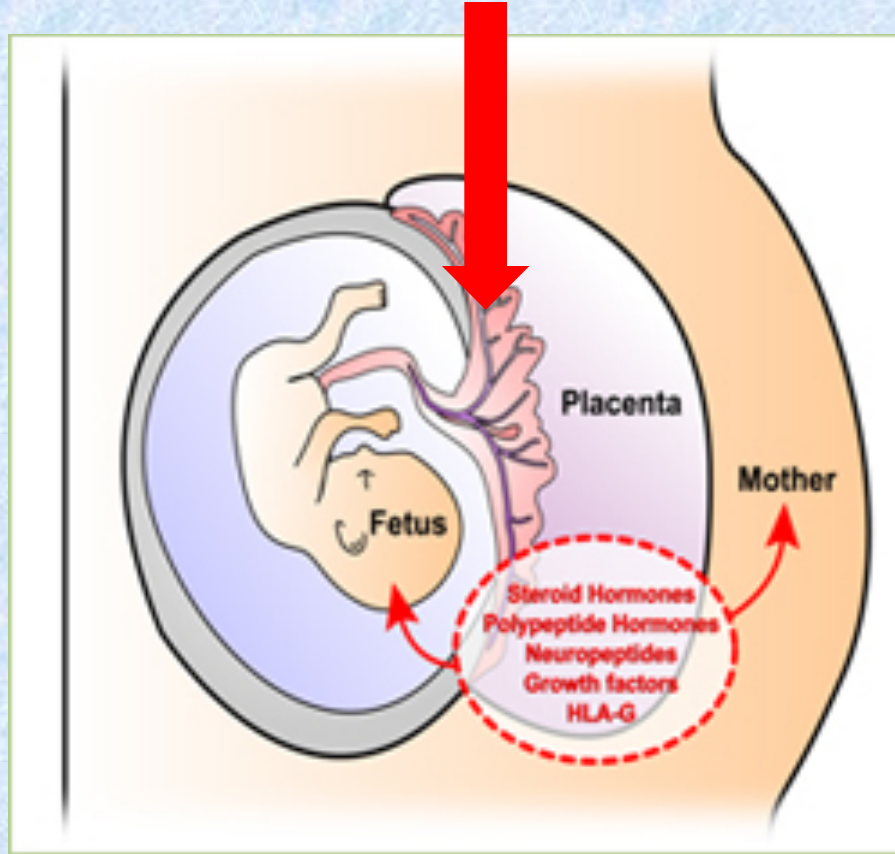
- Gebelik fizyolojisinin immün sistem üzerine etkisi



- Genel bir immün baskılanma **değildir.**

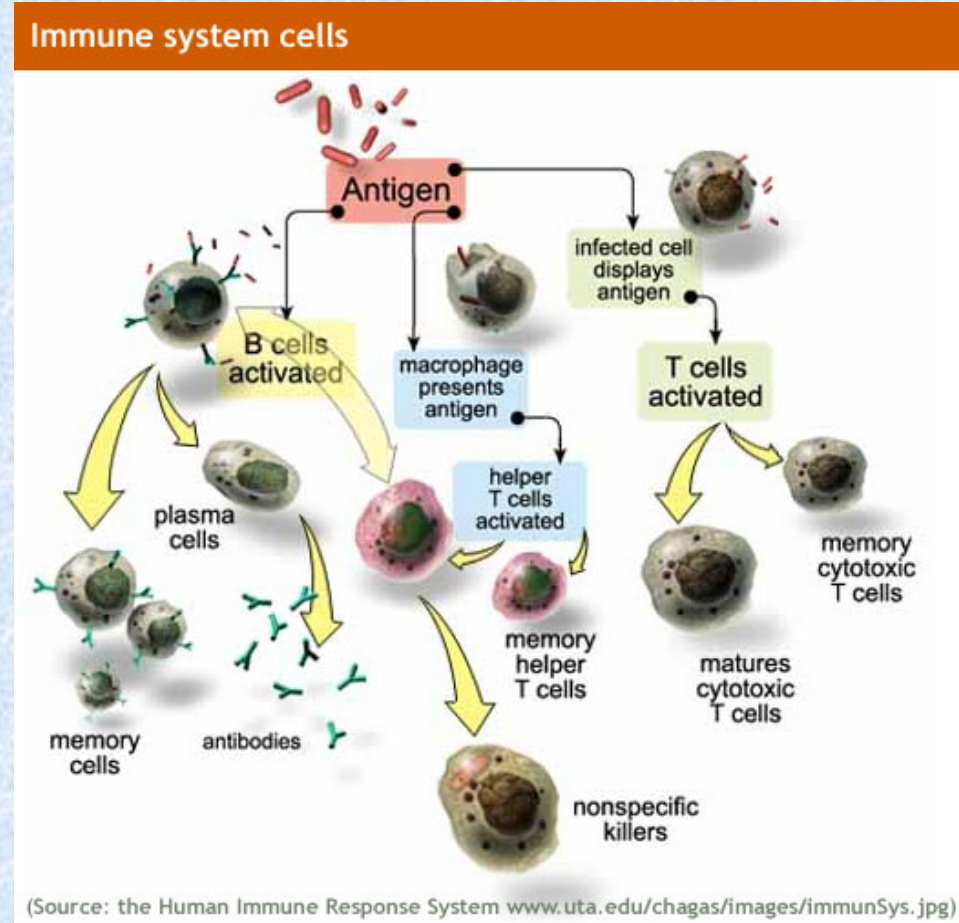
# Gebelik ve İmmün Sistem

- Feto-maternal arayüzde gerçekleşen rölatif immün baskılanma durumu,



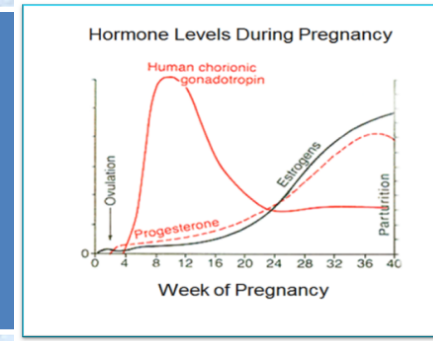
# Gebelik ve İmmün Sistem

- Sistemik olarak gözlenebilen **immünmodülasyon** (immünregülasyon) biçimindedir.

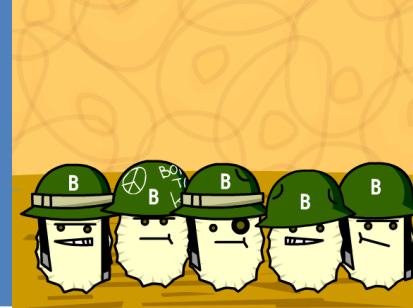


# Gebelik ve İmmün Sistem

Değişen hormonal patern



Tüm immün sistem  
öğelerini etkiler

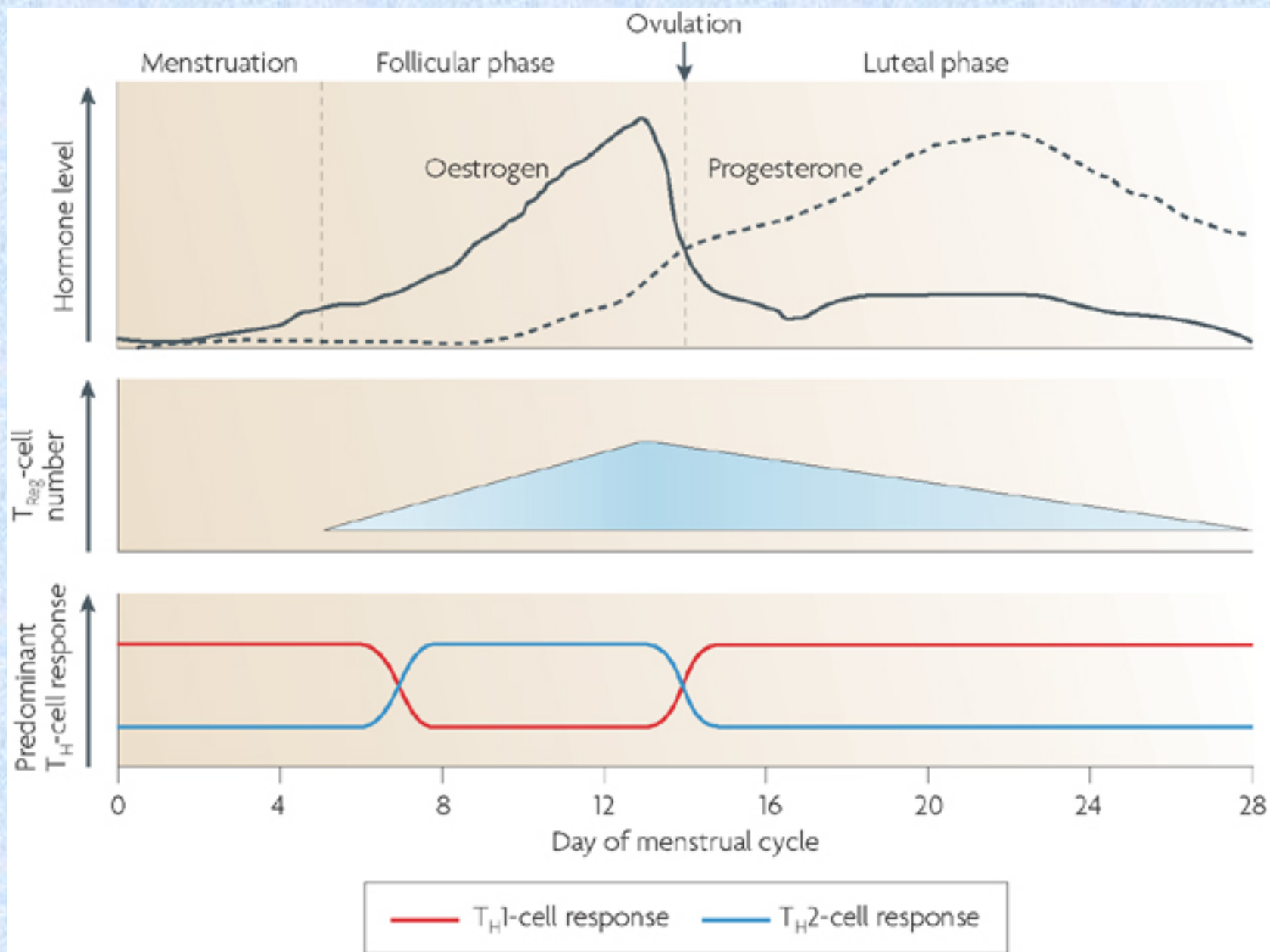


"Normal" savunma  
mekanizmalarında belirli  
farklılıklar oluşur.

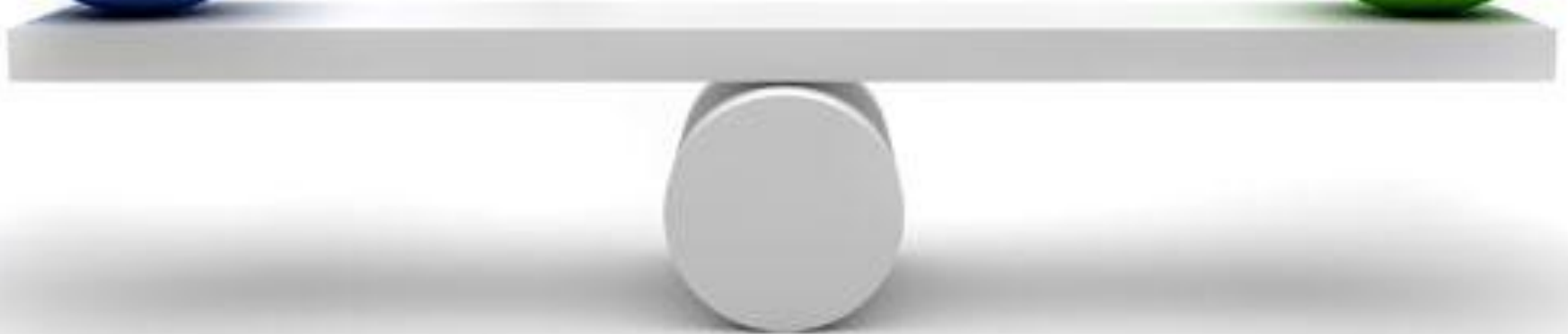


# Gebelik ve İmmün Sistem

- Menstrüel siklusun foliküler fazında lokal olarak rölatif yüksek bir direnç ortamı (Th1 eğilimi) söz konusu iken,
- Ovülasyon ve luteal fazda olası gebeliğe de hazırlık anlamına gelecek, sperm gibi yabancı proteinlere saldırmayacak, rölatif daha düşük bir direnç ortamı (Th2 eğilimi) gözlenir.



# Gebelik ve İmmün Sistem





# Gebelik ve İmmün Sistem

- Gebelikteki bu hassas dengeye rağmen, fizyolojik ve immünolojik değişiklikler:
  - Belirli enfeksiyonlara duyarlılık,
  - Belirli enfeksiyonlara direnç,

# Gebelik ve İmmün Sistem

- Gebelik sırasında oluşan efektör T lenfosit farklılaşmasının belirli otoimmün hastalıklara etkisi bilinmektedir.
- Bu durum hormonal değişimlerin immün modülatuar veya efektör mekanizmalar üzerine etkisinin kanıtıdır.

# Th1→Th2 şifti

- Temel efektör mekanizmanın hücresel immünite ve ilişkili etkenler üzerinden yürüdüğü Romatoid Artrit (RA) semptomları gebelik sırasında hafifleme gösterebilirken,
- Temelde hümorale immün mekanizmaların sorumlu tutulduğu sistemik lupus eritematozusda (SLE) semptomlarda ağırlaşma gözlenebilir.

# Th0 cells

```
graph TD; Th0(Th0 cells) --> Th1(Th1 cells); Th0 --> Th2(Th2 cells);
```

## Th1 cells

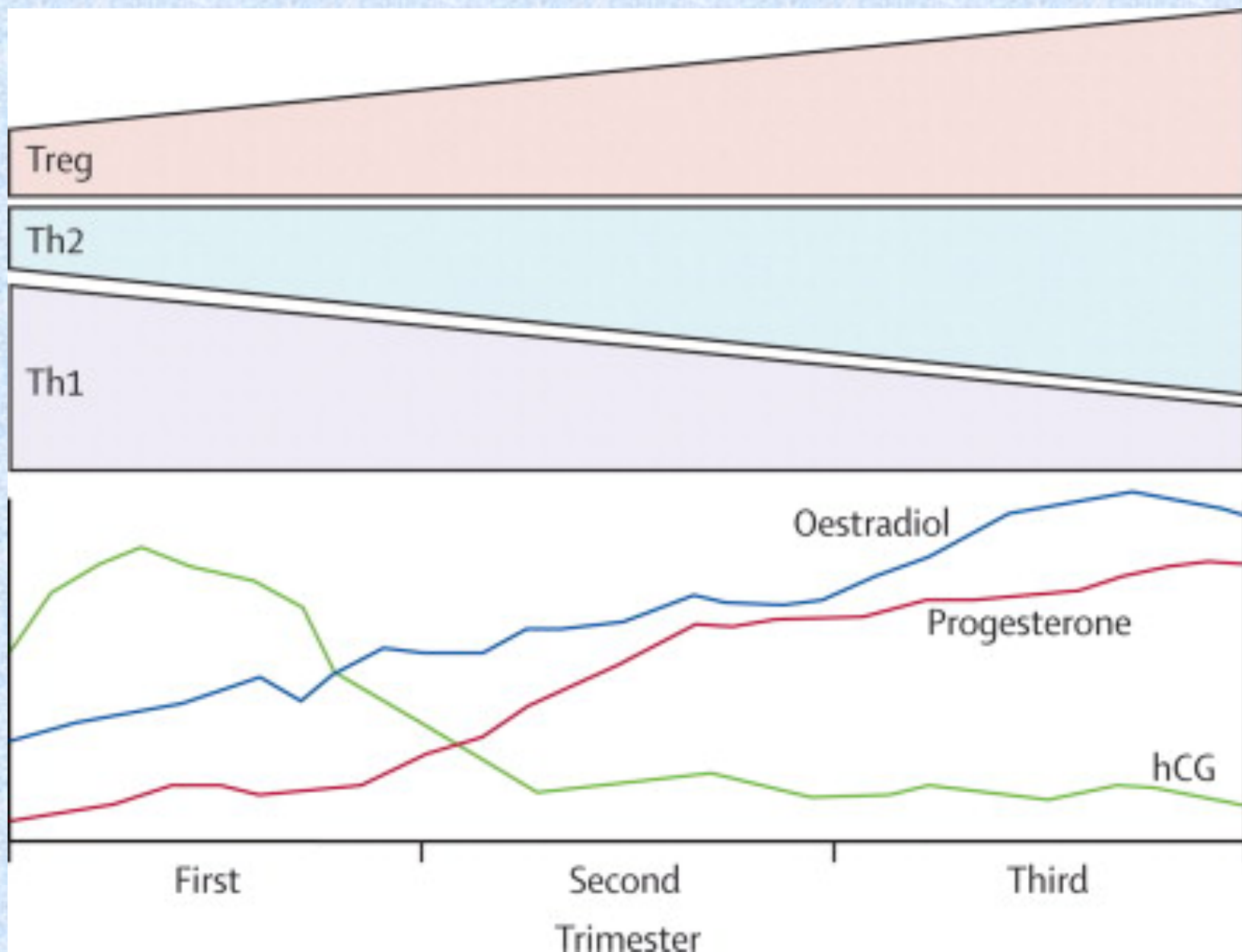
### Th1 cells fight:

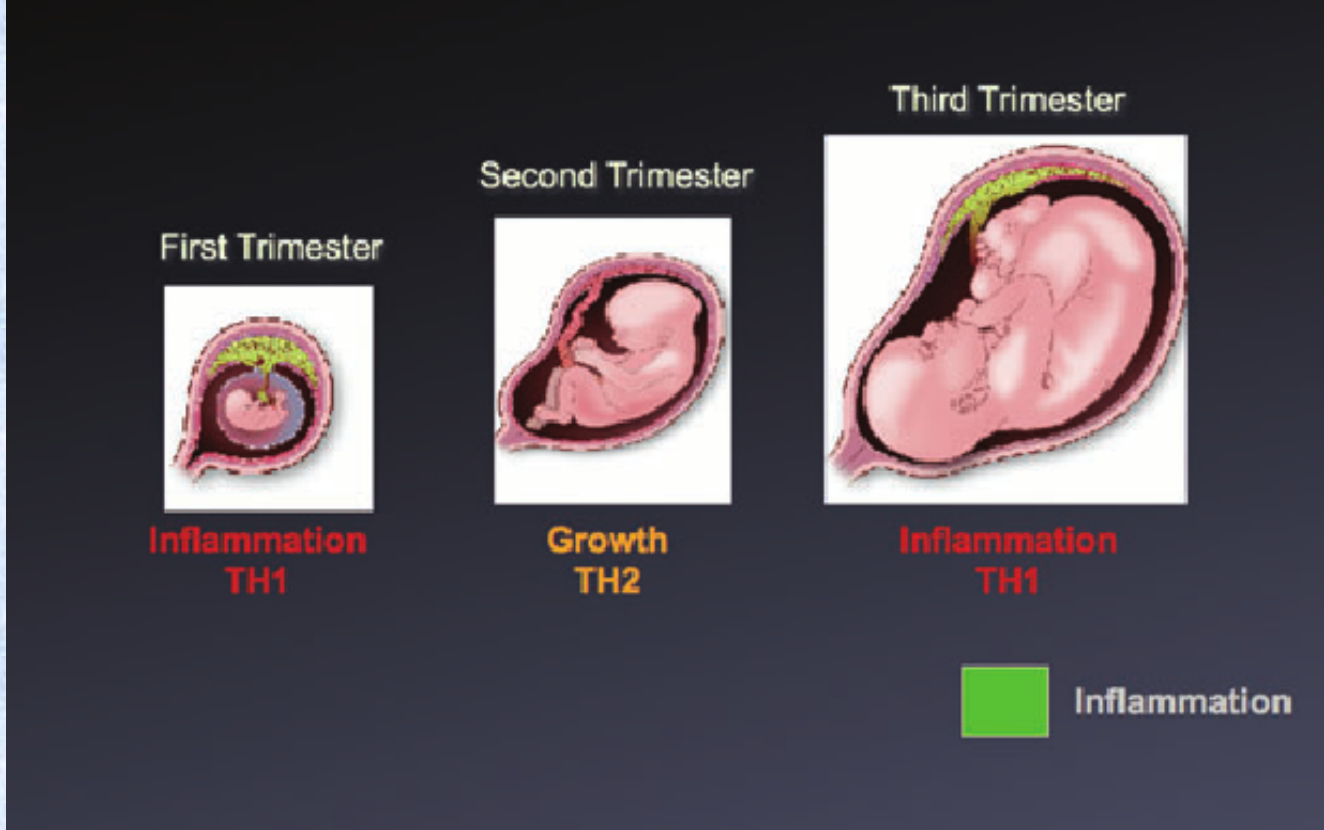
- ▶ Viruses
- ▶ Cancer
- ▶ Yeast
- ▶ Intracellular pneumonia

## Th2 cells

### Th2 cells fight:

- ▶ Normal Bacteria
- ▶ Parasites
- ▶ Toxins
- ▶ Allergens

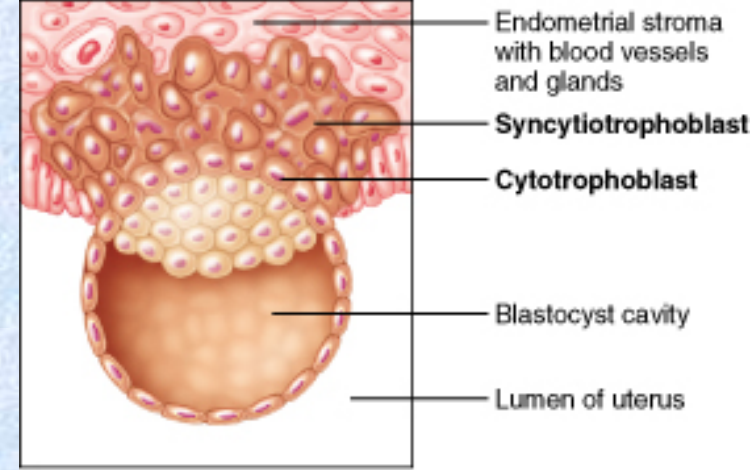




## Maternal-plasental arayüzde

- **1. trimester** → İnflamasyon: Embriyonik trofoblast ve maternal dokuların teması ve maternal kan damarlarının remodellingi için gerekli.
- **2. trimester** → Antienflamatuar durum.
- **3. trimester** → İnflamasyon: Serviksteki değişiklikler ve doğum başlangıcı için gerekli.

# Trofoblast



(c)

- Fetal ile maternal kompartımanlar arasında önemli bir lokal bariyer oluşturur.
- Temel immünregülatuar etkisi gelişmekte olan ve anne için allograft niteliğinde olan fetüsü maternal immün yanıtlardan korumaktır.

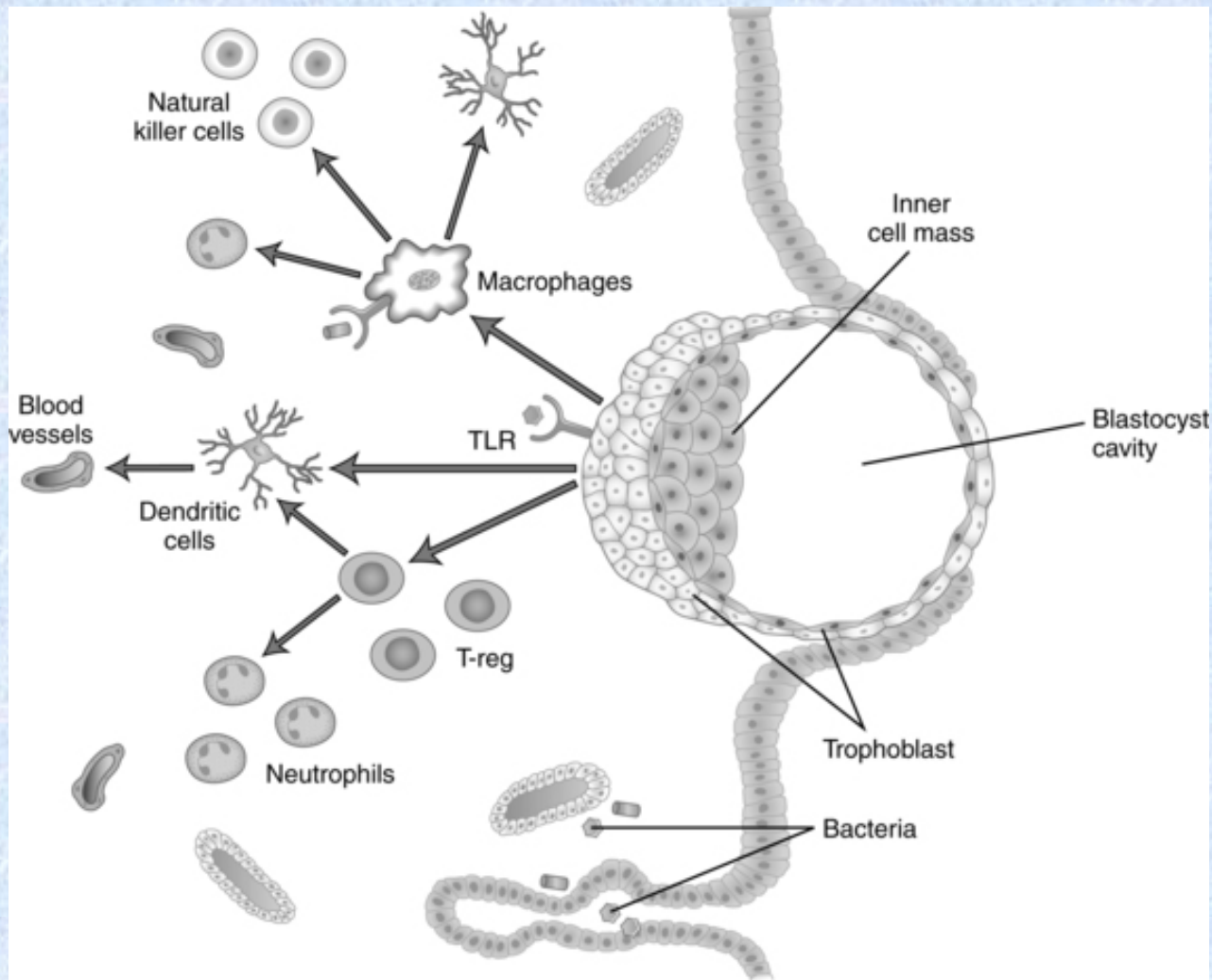
# Trofoblast-İmmünite Arası Etkileşim

- Gebeliğin başarılı bir şekilde devamı için

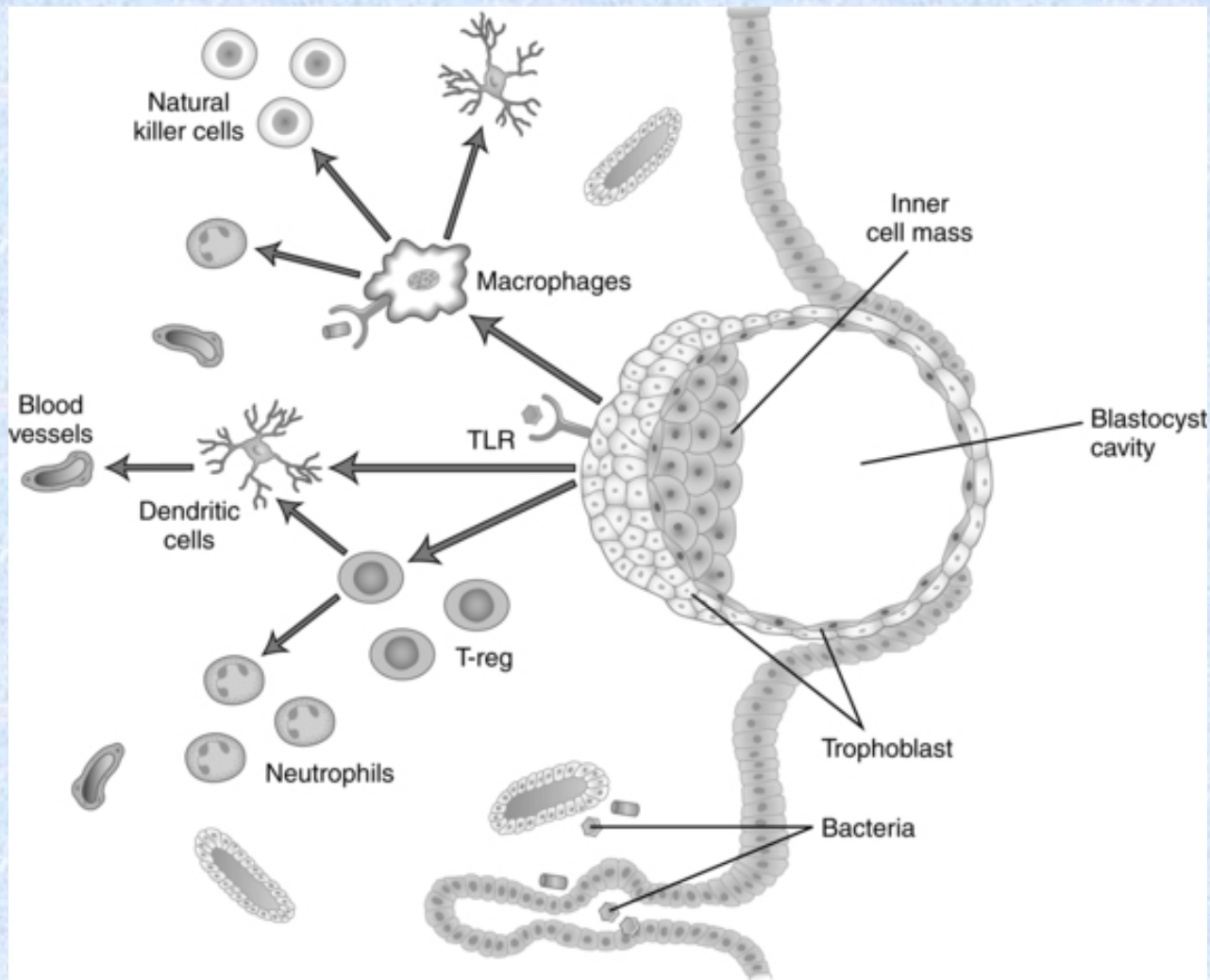


- **Maternal immün sistem** ve **Plasenta** arasında pozitif bir etkileşim vardır.





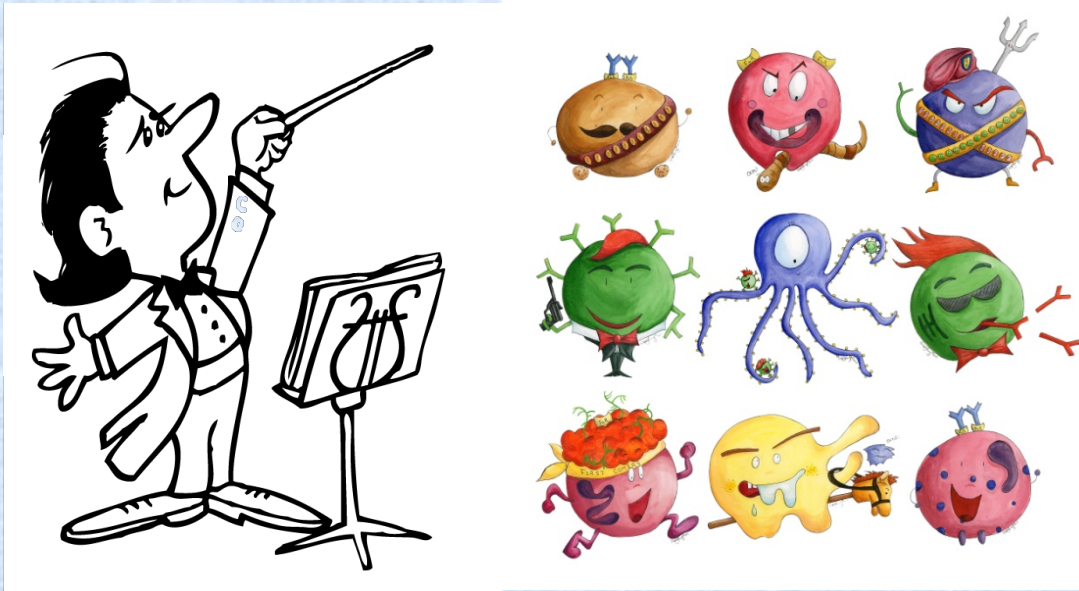
- Trofoblast, TLR'ler aracılığı ile mikroorganizmaları ve implantasyon alanındaki hücresel komponentleri tanır. Sitokin ve kemokinlerle yanıt verir.



- Bu faktörler maternal immün sistem hücrelerinin göçünü, farklılaşmasını ve fonksiyonlarını koordine eder.

# Trofoblast

- Trofoblastlara atfedilen önemli bir özellik de barındırdıkları belirli **PRR**'ler ile maternal immün hücreleri bir "**orkestra şefi**" gibi yönlendirmeleridir.



# Trofoblast

- Antimikrobiyal peptidlerin salgılanmasında rol oynar.
- Human beta defensin-1 ve 3 salgılar.
- Sekretuar lökosit proteaz inhibitör (SLPI): HIV enfeksiyonu için potent bir inhibitör ayrıca bakteriyel lizisi indükler.

# Trofoblast

- İlk trimester trofoblast hücrelerinin TLR-3 ile stimülasyonu **SLPI** ve **IFN- $\beta$**  sekresyonunu sağlar.
- **SLPI** ve **IFN- $\beta$**  iki önemli antiviral faktördür.
- Bu faktörler ilk aşamadaki antiviral korunmayı sağlarlar.
- Bu veri plasentanın aktif immünolojik bir organ olduğunu desteklemektedir.

- Fetüs ve anne arasında kurulan dengeyi bozabilecek bir **PAMP** varlığında,



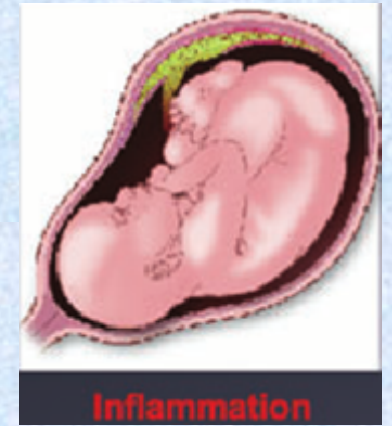
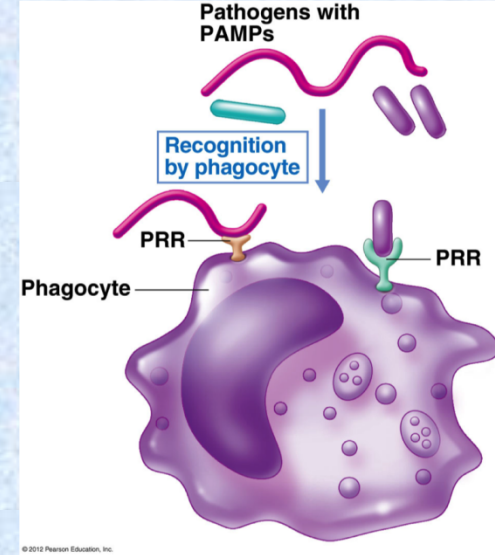
- **PRR**'ler üzerinden iletilen sinyaller,



- Fetal-maternal arayüzde inflamasyon



- İnfeksiyona bağlı erken doğum.

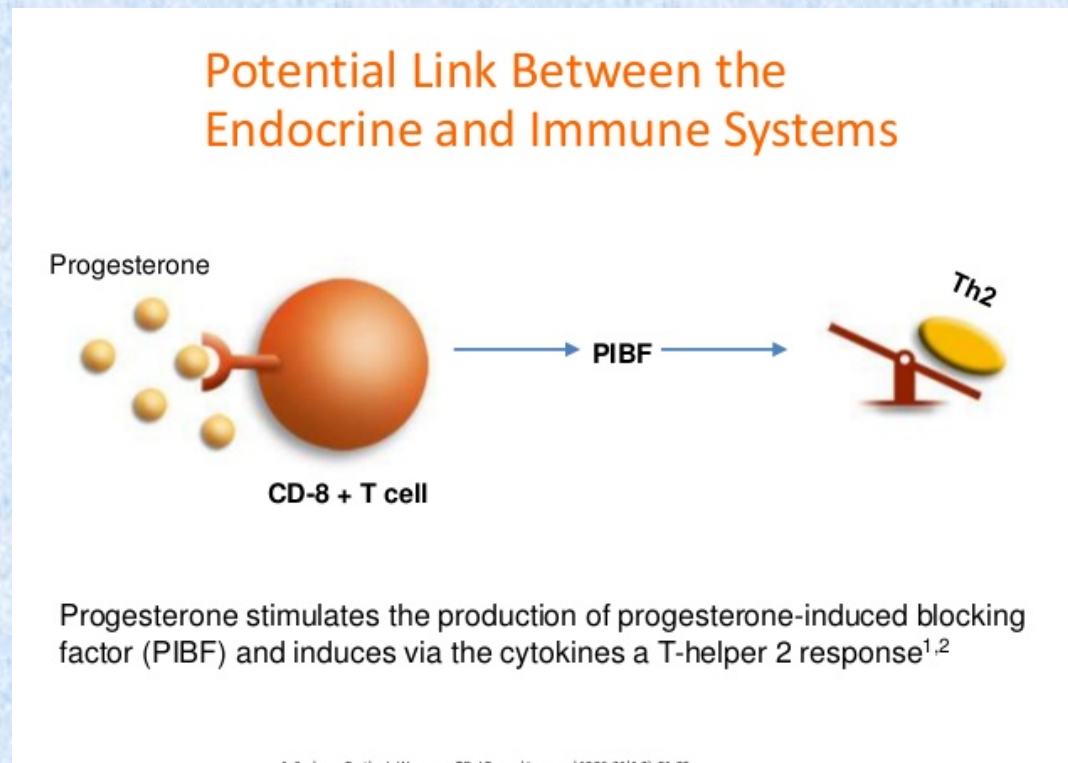


# Progesteron-NK Hücresleri

- Sağlıklı gebe kadınların NK hücreleri, gebe olmayan kadınların NK hücrelerine göre progesteronun immün modülatuar etkisine çok daha duyarlıdır.

# Progesteron-NK hücreleri

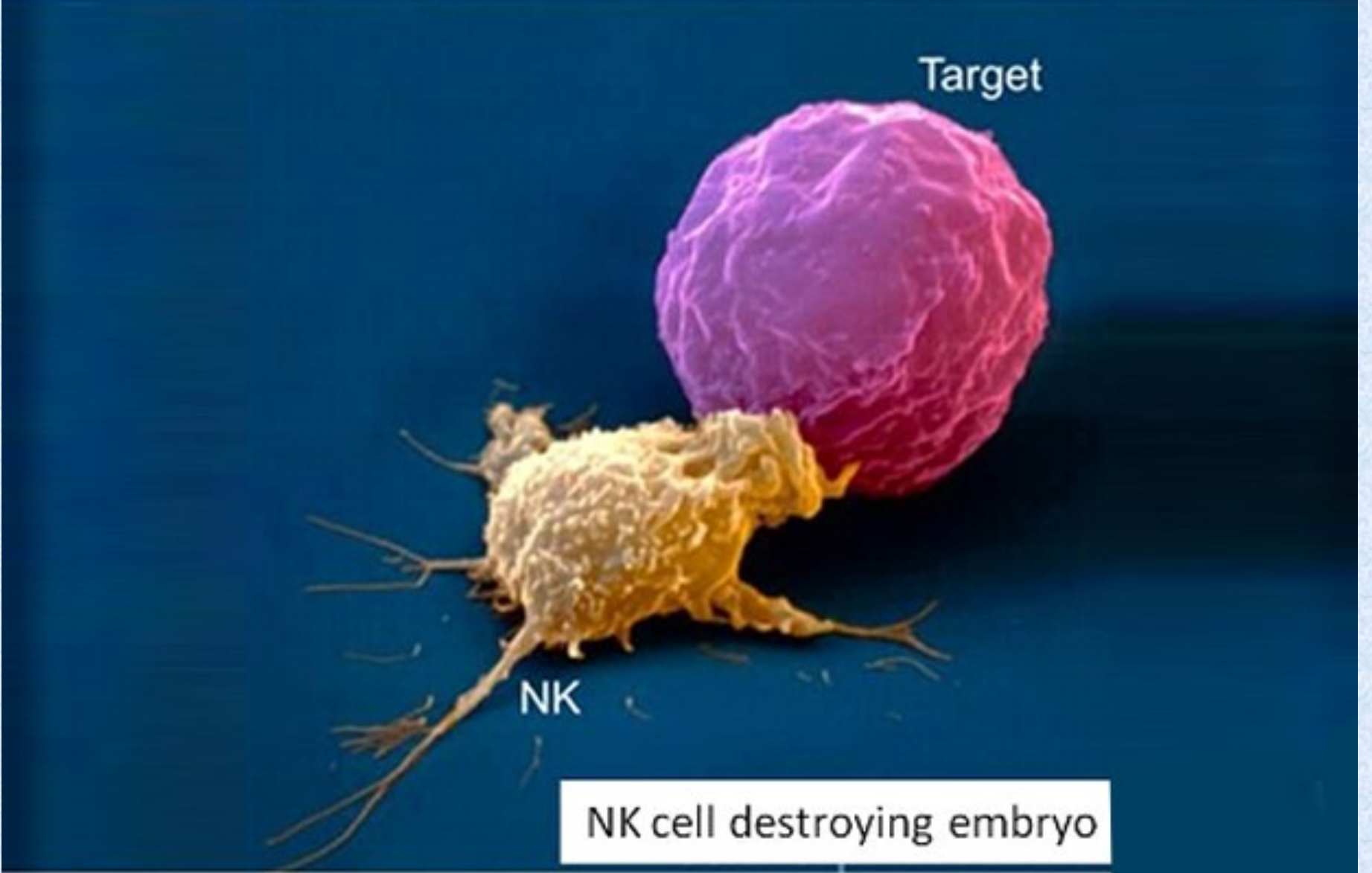
- Progesteron etkisini progesteronla indüklenmiş blokan faktör (PIBF) adı verilen protein üzerinden yürütmektedir.





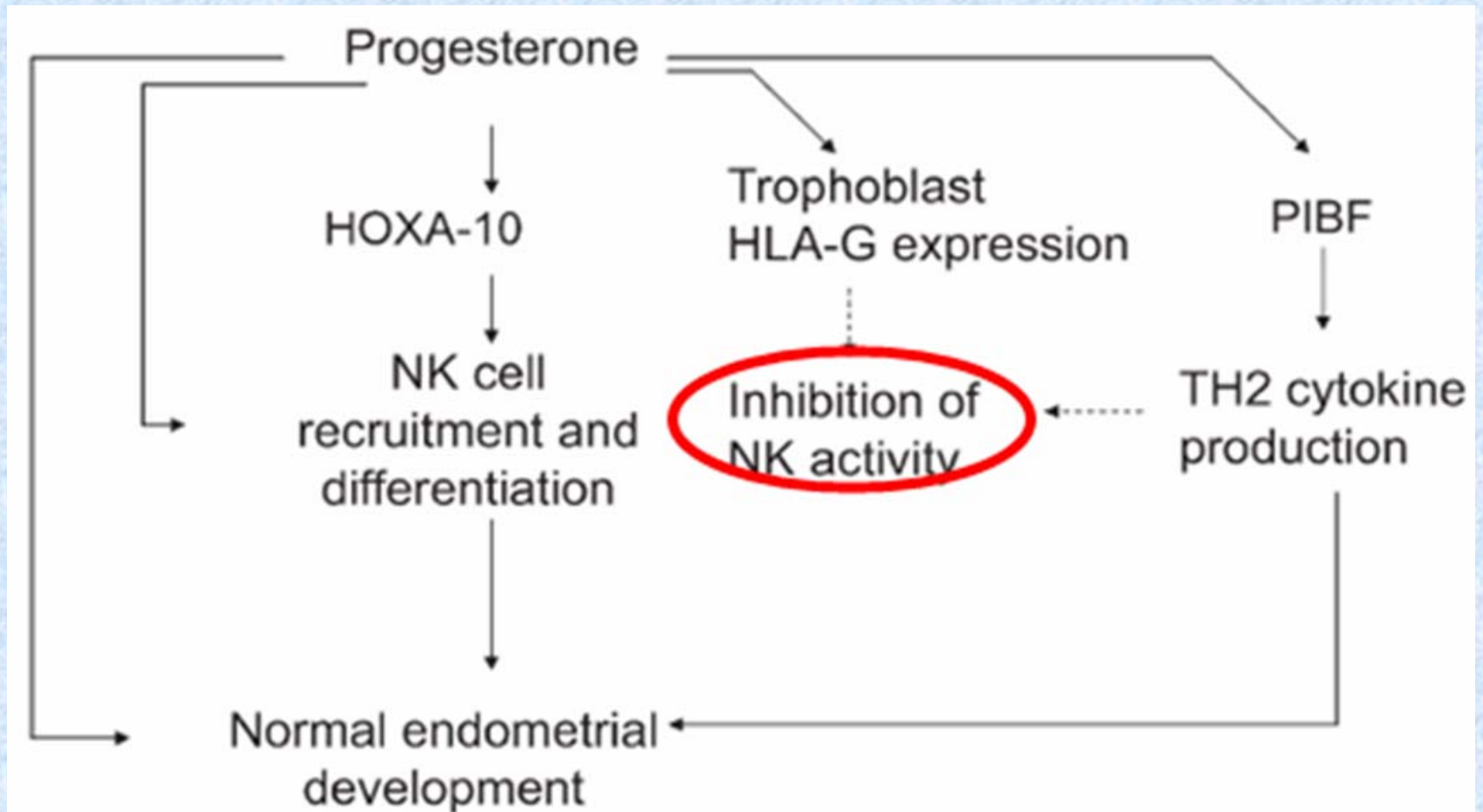
# Progesteron-NK hücreleri

- Progesteron **↑** PIBF → NK aktivitesinde **↓**
- İnfeksiyonlara duyarlılık açısından bir risk yaratıyor gibi gözükse de,
- Asıl işlevi NK aktivitesinin azaltılarak normal gebeliğin mümkün hale getirilmesinde yatmaktadır.



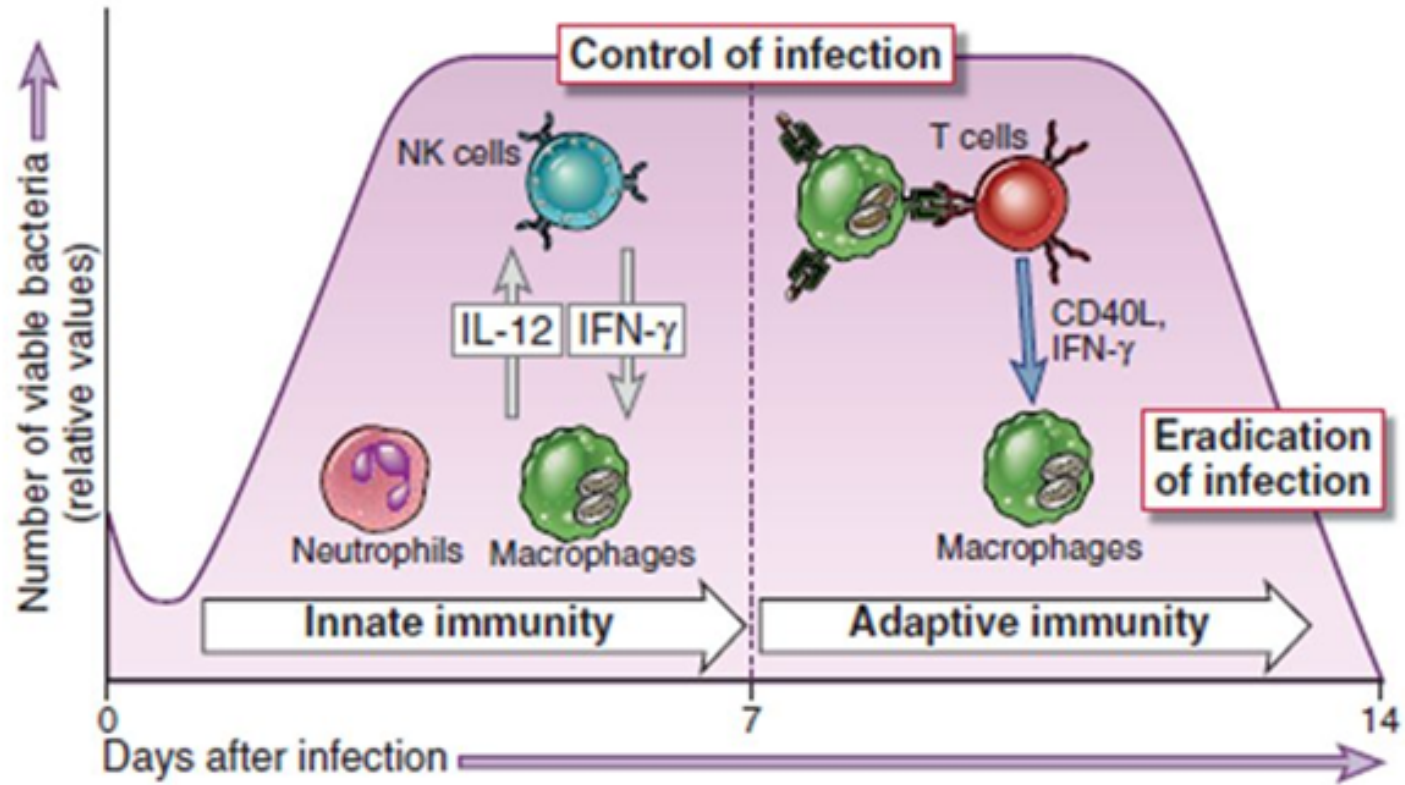
- Düşük PIBF ve yüksek NK aktivitesi → **ABORTUS**

# Progesterone



# Progesteron-T lenfositler

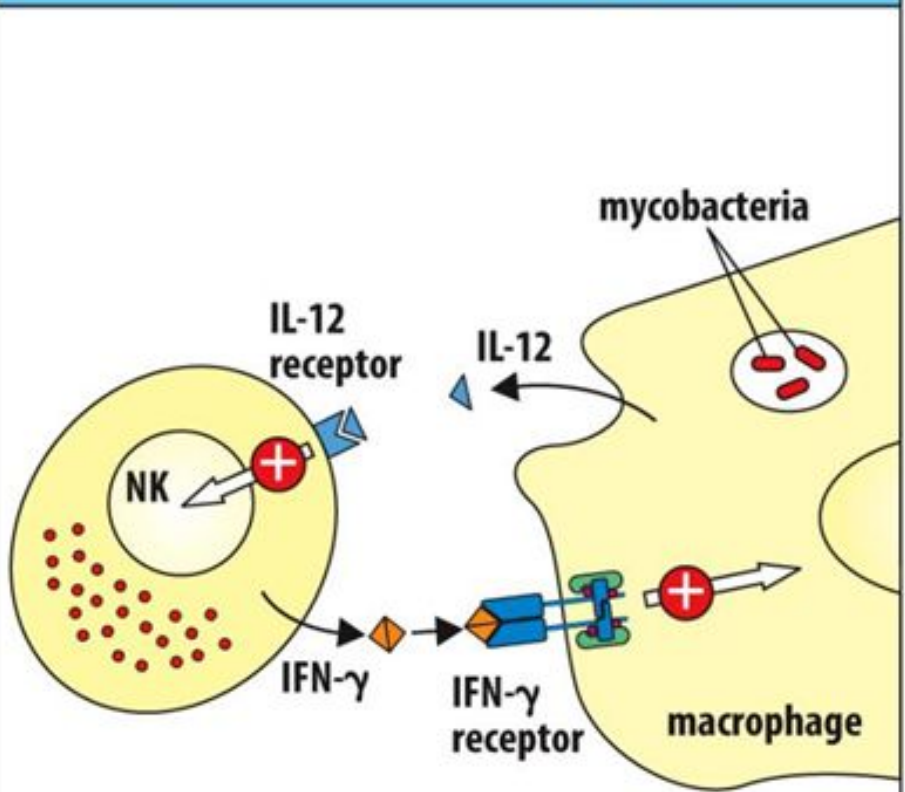
- Progesteron, T lenfositleri de inhibe etmektedir.



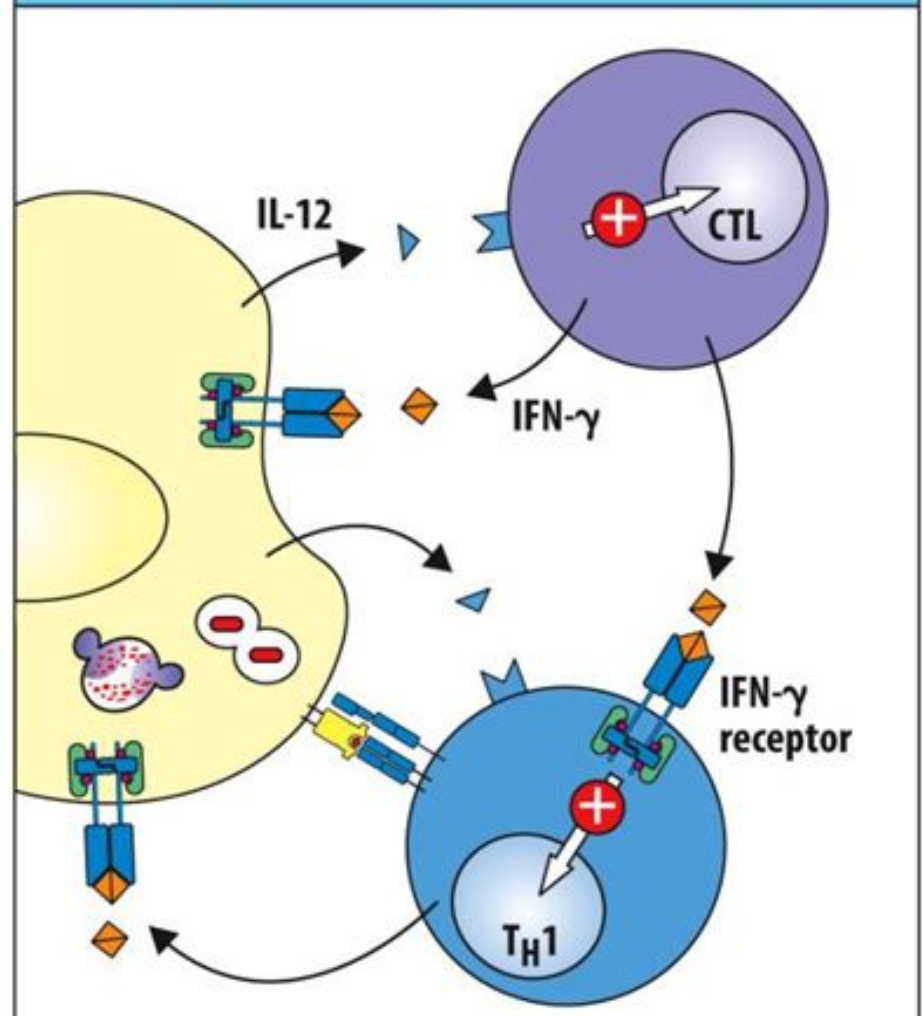
- İntراسلüler yerleşimli mikroorganizmalara:
  - 1-Erken immün yanıt: NK ve makrofajların,
  - 2-İlerleyen süreçte: Spesifik T lenfositlerin etkileşimini gerekli kılar.

# Intrasellüler Mo. İmmün Yanıt

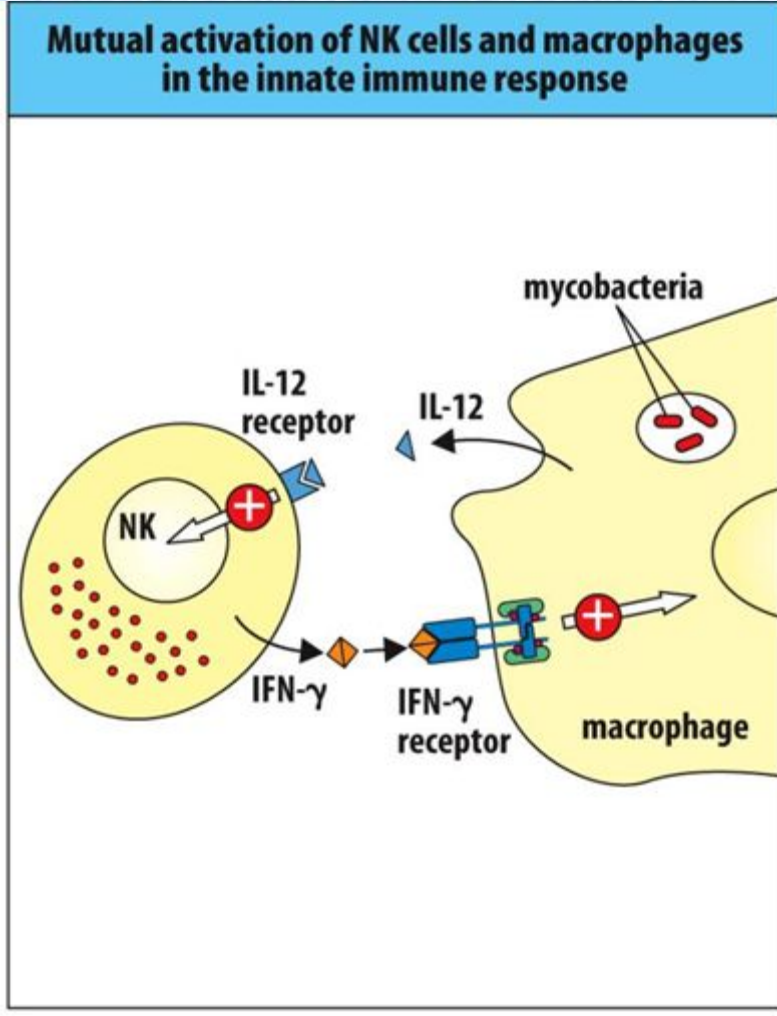
Mutual activation of NK cells and macrophages in the innate immune response



Mutual activation of effector T cells and macrophages in the adaptive immune response



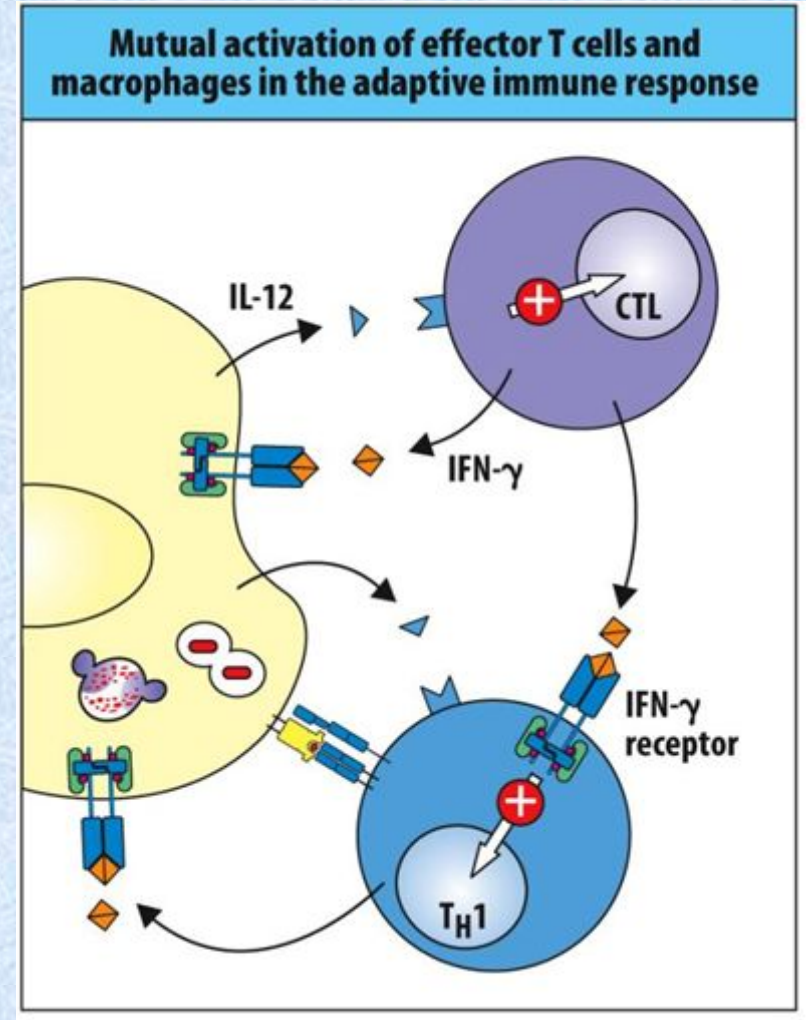
# Doğal İmmun Yanıt:



- Mfajlardan sekrete edilen IL-1, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler NK'lardan IFN- $\gamma$  sekresyonunu uyarır.
- IFN- $\gamma$  makrofajların reaktif oksijen ve/veya nitrojen ara ürünleri sentezleyerek hücre içi mikroorganizmanın öldürülmesini destekler.

# Edinsel İmmun Yanıt

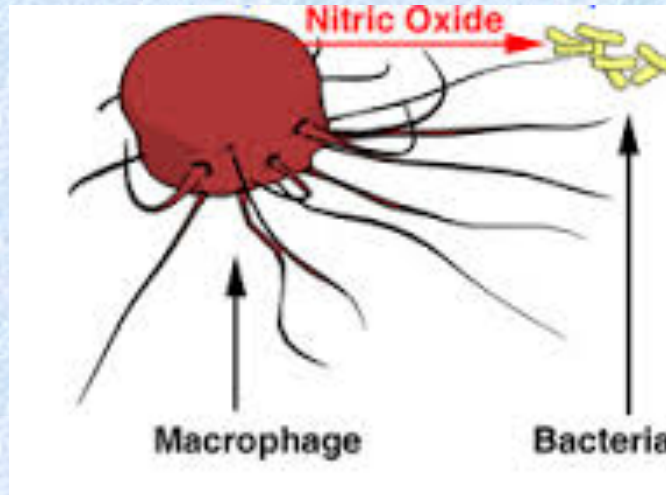
- Spesifik T lenfosit yanıtları IFN- $\gamma$  etkisi ile Th'lerin Th1 yönünde polarizasyonunu sağlar.
- Th1 lenfositler infekte hücreleri etkenin ortadan kaldırılması yönünde aktive eder, bu sağlanamıyor ise infekte hücrenin kendisinin ortadan kaldırılmasını destekler.





# Gebelik ve Hücresel İmmünite

- Gebelikteki düzeyleri ile progesteron ve östrojen bu süreci kökten etkiler.
- Progesteron temelde Th2 polarizasyonuna eğilim oluşturarak makrofajların nitrik oksit ve TNF- $\alpha$  sentezini inhibe eder,



# Gebelik ve Hücresel İmmünite

- Östrojen: reaktif oksijen ara ürünlerini artırmakla beraber, **IFN- $\gamma$**  ve **TNF- $\alpha$**  sentez veya sekresyonunu azaltır.
- Gerek progesteron gerekse östrojen NK hücrelerinin aktivitesinde rölatif bir azalma oluşturabilir.

# Gebelik ve Hücresel İmmünite

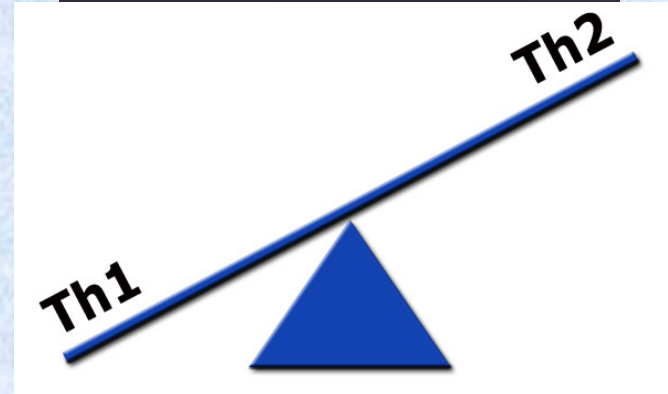
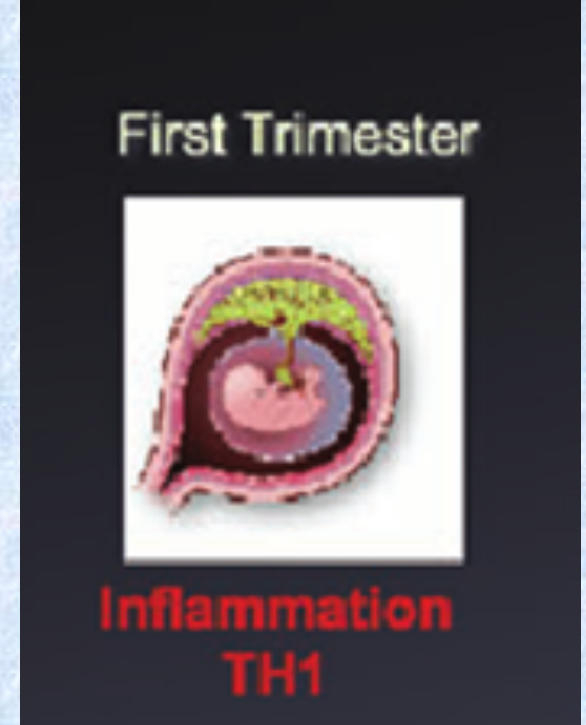
- Fetüsün korunması için yararlı bir sapma olarak → Th2 polarizasyonu gelişir.

## ANCAK

- Eradike edilmeleri için Th1 polarizasyonunun gerekli olduğu *Toxoplasma gondii* ve *Leishmania major* gibi intraselüler parazitlerin sağkalımını destekleyen bir duruma yol açabilir.

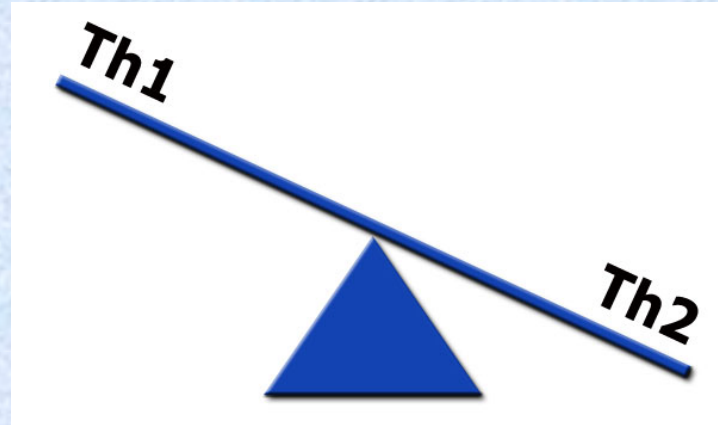
# Gebelik ve Hücresel İmmünite

- Gebelik başlangıcında rölatif güçlü Th1 yanıtlarının olduğu dönemlerde *T. gondii* infeksiyonlarına karşı etkin (Th1) immün yanıt, yüksek oranda fetal kayıp olasılığına karşın etkin bir koruma sağlayabilmekte .



# Gebelik ve Hücresel İmmünite

- Th2 yanıtlarının rölatif baskın olduğu geç gebelik dönemlerinde parazitin ortadan kaldırılması güçleşmekte ve konjenital geçiş daha olası bir hal almaktadır.



# Toxoplazma

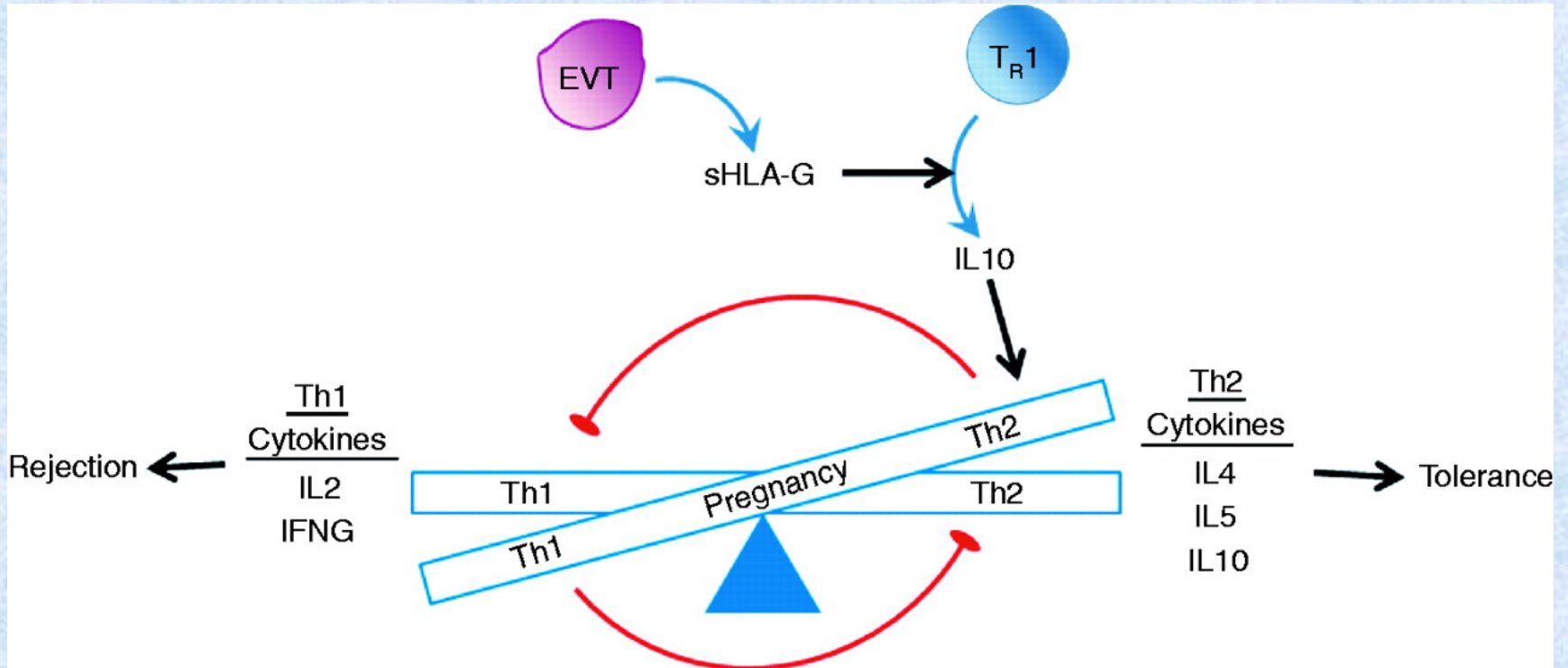
- Vertikal bulaş riski gebeliğin süresine bağlı olarak giderek artar
  - 1. trimesterde %6
  - 3. trimesterde %60-81
- Hastalığın ciddiyeti gebeliğin süresine bağlı olarak giderek azalır
  - 1. trimesterde fetal ölüm veya majör sekel %75
  - Son trimesterde %0

# Gebeliğin geç dönemlerinde İntraselüler enfeksiyonlara yatkınlık

- 1- Spesifik Th yanıtlarının ağırlıklı Th2 yönünde olması,
- 2- Azalmış fagositik hücre aktivitesi,
- 3- Azalmış NK hücre aktivitesi,

# Th1 ↔ Th2

- Ağırıklı Th1 polarizasyonu trofoblastlarda hasar ve fetüsün reddini desteklerken,
- Ağırıklı Th2, allograftın sağkalımı ve gebeliğin devamını destekler



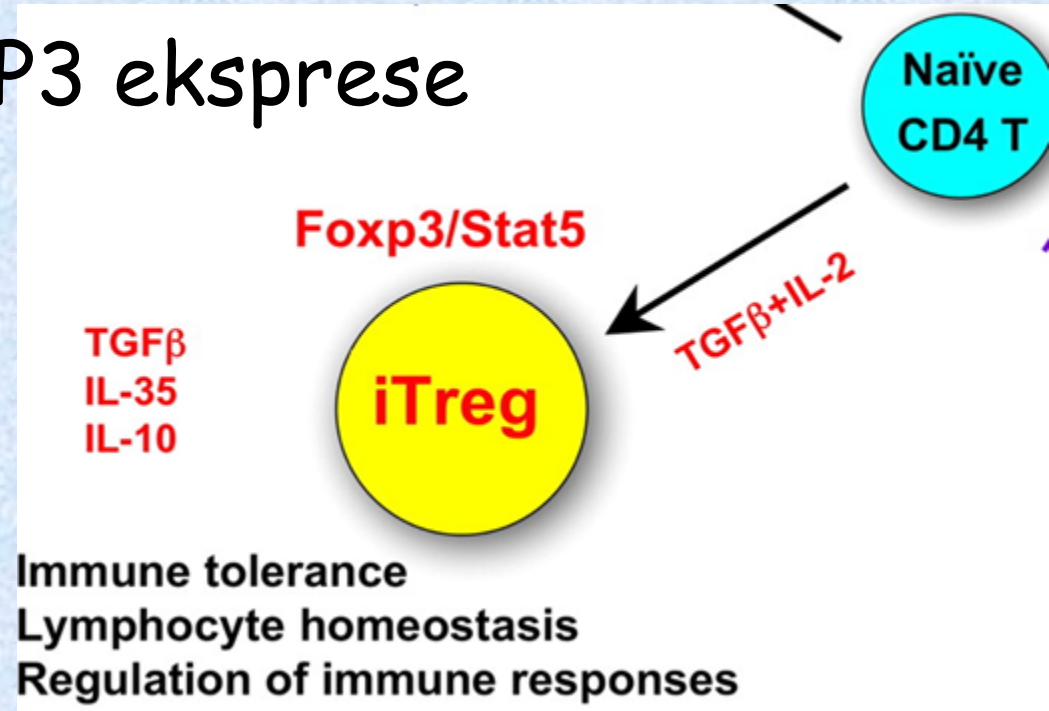


# Regülatuar T lenfositler (Treg)

- Cinsiyete özgü hormonların etkili olduğu bir diğer hücre grubudur.
- Gebelik oluştuğunda, periferik kanda, uterus ve uterusun drene olduğu lenf nodlarında Treg sayısı artar.
- Bu artış ikinci trimestirda azami düzeye ulaşır.

# Regülatuar T lenfositler (Treg)

- Treg'ler özellikle otoreaktif lenfositler üzerinde düzenleyici etkide bulunan ve bu hücrelerin anerjik kılınmasının önünü açan bir hücre grubudur.
- CD4, CD25 ve FoxP3 eksprese etmeleriyle sınıflandırılırlar.



# Regülatuar T lenfositler (Treg)

- Normal Treg işlevi ile Th1'ler üzerine regülatuar etki, allojenik fetüse karşı tolerans mekanizmalarını devreye sokmakta ve normal gebelik gerçekleşmektedir.

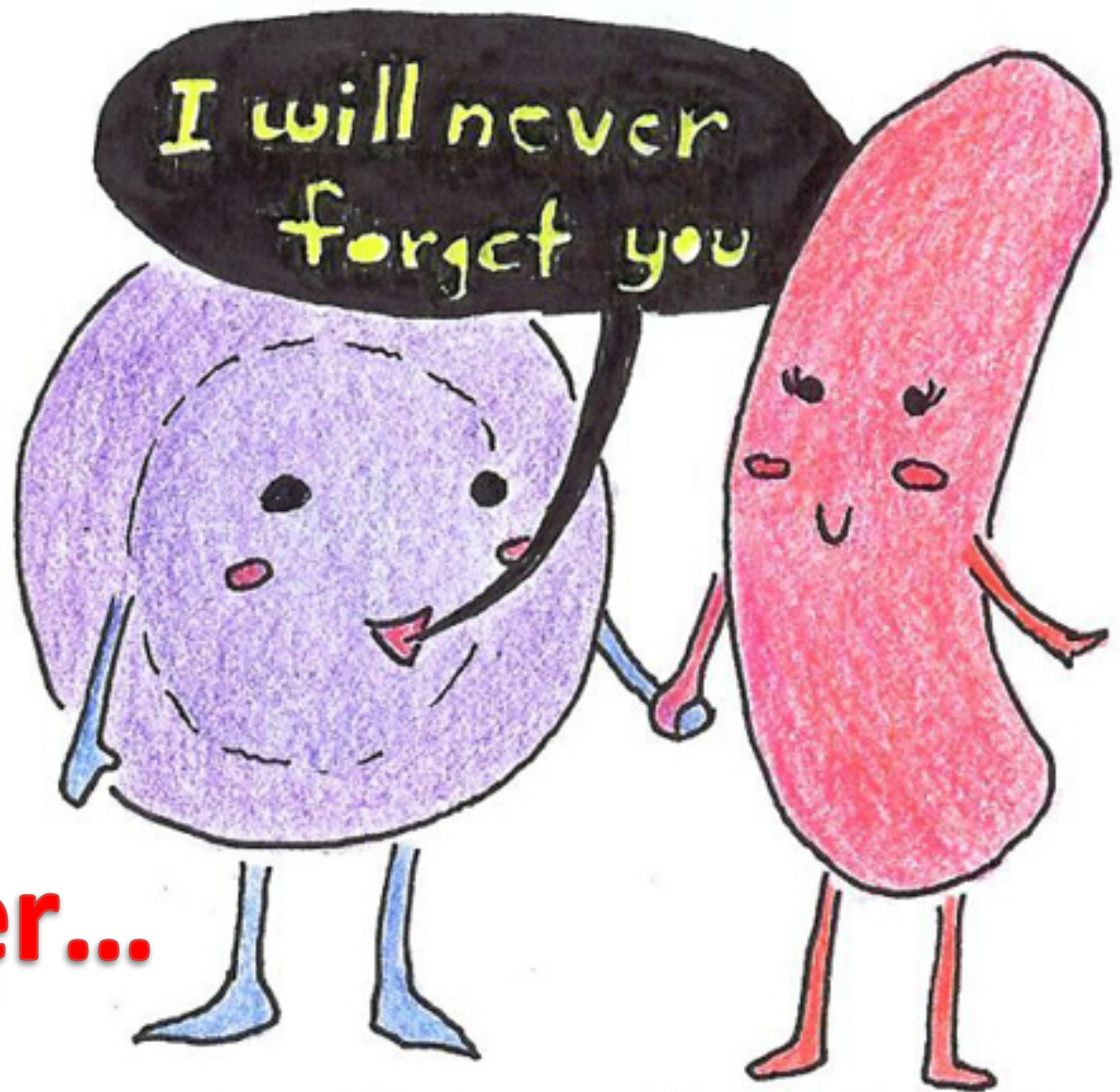
# Regülatuar T lenfositler (Treg)

- Treg'ler üzerinden Th1 etkinliğinin azalması "regülatuar mekanizmalardan kaynaklı" bir **Th2 ağırlığı** oluşturmaktadır.
- Buna karşın Treg'ler üzerinden yetersiz Th1 regülasyonu, Th1'in etkinliğinde düşüş oluşturmamakta ve düşük veya başka patolojik durumlar oluşabilmektedir.

# Sonuç

- Gebelik türün devamlılığının sağlanması için en önemli dönem,
- Dolayısıyla anne ve çocuğun korunmasını sağlamak için her anlamda güçlü ve dayanıklılığının esas olduğu bir dönem,
- Böyle önemli bir dönemde immünsüpresyon olması beklenemez.
- İmmnreglasyon veya İmmünmodülasyon

**Teşekkürler...**



memory T cell

Escherichia coli

PotluckComics.com  
by Derkrawr