

تکامل و نارسائی سیستم دفاعی جنین و نوزاد

دکتر مرتضی شقاقی

این سلولهای تکامل یافته T-cell نامیده میشوند؛ یا به عبارت دیگر: سلولهایی با قابلیت ایمنولوژیک از منشاء تیموسی. این سلولها - از لحاظ فونکسیونل - سیستم دفاعی سلولی را تشکیل میدهند.

در مرحله بعد این سلولها تیموس را ترک گفته توسط جریان خون در بدن پخش میشوند. اجتماع زیاد آنها را می توان در مناطق پاراکورتیکال غدد لنفاوی و پری آرتریولهای طحال جستجو کرد. ضمناً بعضی از این T-cell ها وارد جریان لنف شده و از Ductus Thoracic وارد جریان خون میشوند.

فونکسیون سیستم سلولر: دفاع سلولر دارای رل اساسی در مقابله با ویروسها، بعضی از باکتریها، قارچها و پروتوزوئرها میباشد.

از طرف دیگر در مقابل سلولهای Malign و در مقابل سلولهای هیستوانکمپاتیل دارای عکس العمل است.

دفاع در مقابل میکرواورگانسیمها بصورت محدود کردن و تعدیل کردن اثرات بد آنها است؛ بطوریکه حمله ویروس سرخچه به جنین - گوا اینکه اثرات بد در اعضاء مختلف ایجاد مینماید - ولی معذالک مهار شدن آن باین صورت است که دیگر در بدو تولد ویروسی دفع نمیکرد. همچنین محدود کردن و تعدیل کردن اثرات بد ترپونما در سیفلیس مادرزادی بصورت عکس العمل سلولر اورگانها و التهاب آنها میباشد. این عکس العملهای بافتی در جنینی که فاقد قوای دفاعی سلولر باشد، دیده نمیشود؛ در حالیکه میکرواورگانسیم در بافت های آنها یافت میگردد.

مسئله دیگر دفاع نوزاد در مقابل نفوذ لنفوسیت های مادر به سیستم خونی بصورت طرد لنفوسیتها می باشد. این دفاع در مقابل سلولهای Allogenic از ویژگیهای زودرس و فیزیولوژیک در

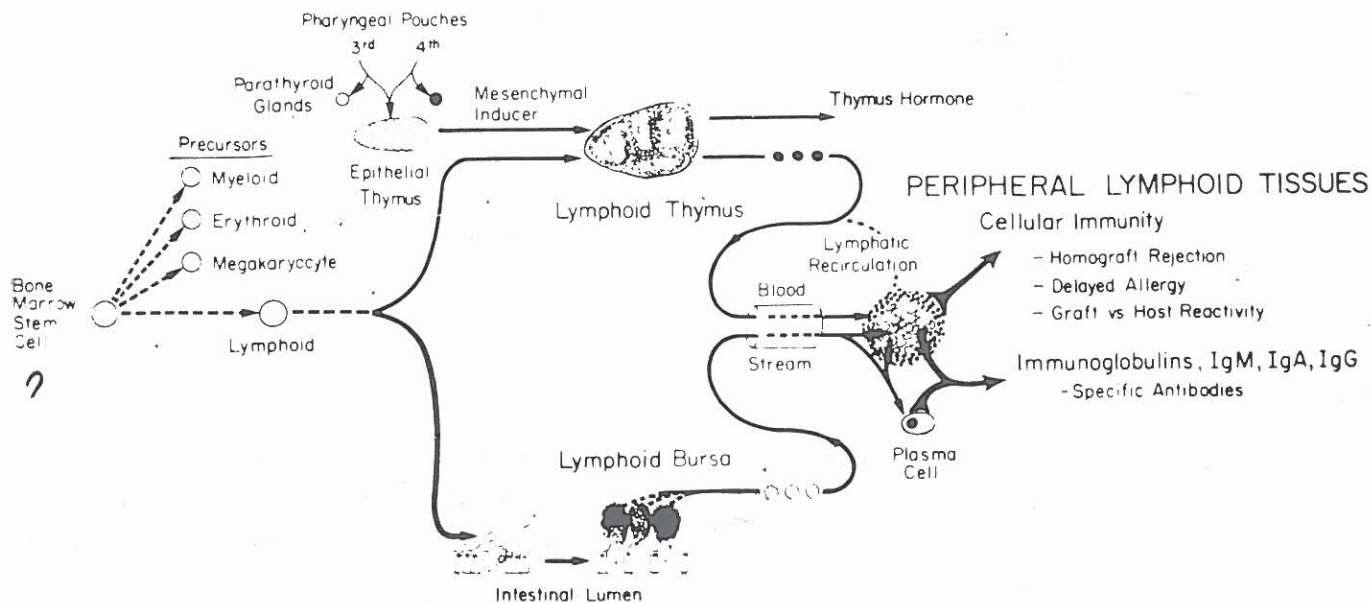
نوزاد از لحاظ دفاع در مقابل میکروبیها دارای دو جنبه متفاوت و باصطلاح پارادوکس است؛ یعنی مقابل تهاجم یک سری از عوامل میکروبی، بسیار حساس و برای ابتلاء به بیماریهایی مانند E.coli، ویروس هرپس سیمپلکس، سیتومگالوویروس توکسوپلازما و سرخچه آماده می باشد. در عوض در حمله عوامل دیگر مثل: ویروس سرخک و گوشک تا چند ماهی دارای مقاومت نسبی میباشد. علت حساسیت برای سری اول را باید در نقص فیزیولوژیک زمانی دستگاه در حال تکامل ایمنی نوزاد دانست و مقاومت در مقابل سری دوم را بایستی بدلیل مصونیت اکتسابی از مادر بحساب آورد. از طرف دیگر چنانچه میدانیم، وضعیت دفاعی نوزاد در مقابل عوامل غیر میکروبی مثل: خراش پوستی و حساسیت های دیررس و Allograft - با تفاوت بسیار جزئی - مشابه با عکس العمل های بزرگسالان است. بنابراین تقسیم بندی نارسائی های ایمنی در جنین و نوزاد، عیناً همان تقسیم بندی برای نارسائی های ایمنی اولیه میباشد. برای تفهیم بیشتر لازم است که تکامل سیستم ایمنی انسان مطالعه شود.

سیستم ایمنی انسان در چهار مرحله تکامل مییابد که عبارتند از: تکامل سیستم سلولر، تکامل سیستم آنتی کور، تکامل فاگوسیتها و ماکروفاژ و تکامل فاکتورهای هومورال.

در تصویر شماره (۱) تکامل مصونیت سلولر مطالعه میشود. منشاء سلولهای ایمنی از Stem-cell پلوری پتانسیال در کبد و طحال (منابع اولیه سیستم خونسازی) میباشد. این سلولها در هفته هشتم زندگی جنینی وارد تیموس میشوند. در مناطق Cortical تیموس، تکثیر لنفوئید صورت میگیرد، و در همین محل سلولها مشخصات آنتی ژنیک معینی را کسب مینمایند؛ و به این ترتیب از لحاظ ایمنی کمپتان (قابل) میشوند.

در طول این تکامل سلولی تا مرحله قابلیت ایمنولوژیک، بسیاری از این سلولها از بین میروند و بقیه به طرف مدولا، کوچ مینمایند.

THYMUS SYSTEM DEVELOPMENT



BURSAL SYSTEM DEVELOPMENT

شکل شماره (۱) منشأ دو سیستم دفاعی بدن .

این سلولها برای ساختن IgM اولیه ، احتیاجی به تحریکات آنتی ژنیک ندارند . در اینجا مرحله اول تمام میشود و مرحله دوم با ورود این سلولها به داخل گردش خون . تکامل دیگری صورت میگیرد؛ یعنی از لحاظ سنتز به طرف IgA و IgG سازی بر مبنای ژنتیکی سوئیچ میشوند و فقط Rceptor های سطح ممبران سلولها در مقابل تحریکات آنتی ژنیک ، این نوع گاما گلوبولینها را میسازند . این سلولها به ساختن مقادیر کمی گاما M نیز ادامه میدهند . بنا بر این مرحله دوم از لحاظ فونکسیونل ، احتیاج به استیمولاسیون آگروژنیک دارد . زمانیکه این تحریکات خارجی صورت بگیرد ، سلولهای B-cell در جریان خون پرولیفره شده و ایمنو گلوبولینها را در سیتوپلازما سنتز میکنند . در نتیجه نقص آنتی کور سازی میتواند هم در مرحله ۱ و یا در مرحله ۲ باشد .

چنانچه میدانیم ، این سیستم در هفته یازدهم آغاز بکار میکند و بترتیب گاما M و گاما G ساخته میشود . میزان گاما G و گاما A اندوژنیک در جنین بسیار جزئی است؛ بطوریکه میتوان از آن صرف نظر کرد . با وجودی که گاما در دوره جنینی ساخته میشود ولی جنین و نوزاد به آنتی کورهای پاسیو دریافت شده از مادر در مقابل با عوامل میکروبی و ایتکاء و وابستگی کامل و مطلق

جنین و نوزاد است که بنام Graft. Verus Hostreaktion نامیده میشود . جنینی که فاقد قوای دفاعی سلولر باشد این رخنه لنفوسیت دراو ، گرافت میشود و باعث مرگ جنین (مهماندار) میشود . این فعل و انفعال به Fetat - Graft Verus Hostreaktion موسوم است .

همانطوریکه اشاره شد در تصویر شماره ۱ ، تکامل سیستم ایمنی آنتی کور ساز در انسان از نظر میگذرد : سلولهای اولیه این سیستم نیز همان سلولهای T-Cell می باشند که به اسم لنفوئید به طرف اورگانهای مشابه Bursa. Fabricus در انسان - مثل لامینا پروپریای مخاط روده ، فولیکل های غدد لنفاوی و طحال - میروند . در این محلها ، تکامل B - Cell در جهت Plasma cell در دو مرحله صورت میگیرد که توسط تحقیقات Cooper روشن شده است . بطوریکه مرحله اول تبدیل Stem - cell به B - cell و پیداشدن Receptor ها در سطح ممبران آنها - با خواص عکس العملی آنتی ژنیک و تشکیل ایمنو گلوبولین در سطح سلول - میباشد . این سلولها در هفته یازدهم زندگی جنینی شروع به ساختن IgM میکنند .

در **تابلوی شماره ۳** ، میزان فراکسیونهای گاما -

گلوبولین ، در سنین مختلف نمایش داده میشود .
 I.g.G ، از نظر مقدار و میزان دفاع ، بالاترین رقم را در خون تشکیل میدهد . این دفاع بر علیه اکثر ویروس ها ، باکتریها و فعالیت های آنتی توکسیک میباشد . IgG از پلاست گذشته و تا ۶ ماهگی دفاع نوزاد را ، تا حد زیادی تأمین میکند . یک عکس العمل آنتی کور ، در مقابل اولین تحریک آنتی ژن بصورت خاطر ائیمونولژیک باقی میماند ؛ لذا عکس العمل خاطرهای از نوع IgG میباشد .

آنتی کورهای IgG از لحاظ Opsonin فعال بوده و احتیاج به کمپلمان برای عمل خود ندارند . آنتی کورهای R.H. و قسمت کمی از ABO - که در بیماری عدم تجانس در نوزادان رل اساسی دارند - از نوع IgG میباشد که از پلاست میگذرند و همولیز اریتروسیت ها را باعث می شوند که IgG ایزو آگلوتینین های ایمنون نامیده میشوند ؛ در حالیکه IgM ایزو آگلوتینین های طبیعی نامیده میشوند (شکل شماره ۴) .

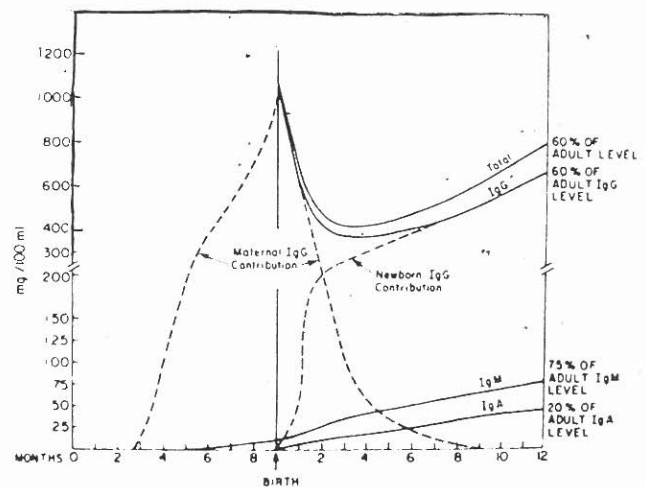
I.g.M ، در مبارزه بر علیه باکتریهای وارد شده در خون ، در صفا اول حمله قرار میگیرد و در مقابل آنتی ژن هایی که بدن از آنها خاطر قبلی ندارد ، عکس العمل نشان میدهد . همچنین آنتی کورهای I.g.M دارای فعالیت زیاد Opsonin و کمپلمان Fixation بوده که در عمل فاگوسیتوز رل اساسی را بعهده دارند . دیگر از فعالیت های این آنتی کورها آگلوتیناسیون باکتریها میباشد .

چنانچه میدانیم I.g.M از پلاست نمیگذرد و در نتیجه آنتی کور ضد میکروبی گرم منفی در نوزاد وجود ندارد ؛ ولی در عوض ایزو آگلوتینین های طبیعی ABO که I.g.M هستند از پلاست گذشته و در نتیجه عدم تجانس خونی ایجاد نمیکند (شکل شماره ۴) .

I.g.A ، در سرم حاوی چندین نوع از انواع آنتی کورهای ایزو آگلوتینین بر علیه بروسلا ، دیفتیری و انسولین ، پولیو میباشد .

دارد .

از دیاد سنتر گاما M جنینی زمانی صورت میگیرد که یک تحریک آنتی ژنیک عفونی داخل رحمی - مثل سیفلیس و سرخجه - صورت بگیرد ؛ در حالیکه میزان ایمنونو گلوبولین های پاسیو (گاما G) در بدن نوزاد مرتب روبه کاهش است - در مقابل - مقدار ایمنونو گلوبولین های اکتیو رو با افزایش است . بطوریکه در یک سالگی ، ۷۵ درصد گاما M و ۶۰ درصد گاما G و ۲۰ درصد گاما A - در مقایسه با بزرگسالان - در خون قابل اندازه گیری است (شکل شماره ۲) .



شکل شماره (۲)

مجمعی ایمنونو گلوبولین های پاسیو و اکتیو تا یکسالگی

TABLE 10-8. LEVELS OF IMMUNOGLOBULINS IN SERA OF NORMAL SUBJECTS, BY AGE °

Age	IgG		IgM		IgA		Total Immunoglobulin	
	mg./100 ml.	PER CENT OF ADULT LEVEL	mg./100 ml.	PER CENT OF ADULT LEVEL	mg./100 ml.	PER CENT OF ADULT LEVEL	mg./100 ml.	PER CENT OF ADULT LEVEL
Newborn	1031 ± 200†	89 ± 17	11 ± 5	11 ± 5	2 ± 3	1 ± 2	1044 ± 201	67 ± 13
1-3 mo.	430 ± 119	37 ± 10	30 ± 11	30 ± 11	21 ± 13	11 ± 7	481 ± 127	31 ± 9
4-6 mo.	427 ± 186	37 ± 16	43 ± 17	43 ± 17	28 ± 18	14 ± 9	498 ± 204	32 ± 13
7-12 mo.	661 ± 219	58 ± 19	54 ± 23	55 ± 23	37 ± 18	19 ± 9	752 ± 242	48 ± 15
13-24 mo.	762 ± 209	66 ± 18	58 ± 23	59 ± 23	50 ± 24	25 ± 12	870 ± 258	56 ± 16
25-36 mo.	892 ± 183	77 ± 16	61 ± 19	62 ± 19	71 ± 37	36 ± 19	1024 ± 205	65 ± 14
3-5 yr.	929 ± 228	80 ± 20	56 ± 18	57 ± 18	93 ± 27	47 ± 14	1078 ± 245	69 ± 17
6-8 yr.	923 ± 256	80 ± 22	65 ± 25	66 ± 25	124 ± 45	62 ± 23	1112 ± 293	71 ± 20
9-11 yr.	1124 ± 235	97 ± 20	79 ± 33	80 ± 33	131 ± 60	66 ± 30	1334 ± 254	85 ± 17
12-16 yr.	946 ± 124	82 ± 11	59 ± 20	60 ± 20	148 ± 63	74 ± 32	1153 ± 169	74 ± 12
Adults	1158 ± 305	100 ± 26	99 ± 27	100 ± 27	200 ± 61	100 ± 31	1457 ± 353	100 ± 24

شکل شماره (۳) میزان فراکسیونهای ایمنونو گلوبولین در سنین مختلف

آنتی کورسازی فعال در نوزاد در مقابل پاسیواز مادر :

هر گاه میزان آنتی کور ضد آنتی ژن سالمونلا از مادر به نوزاد از طریق پلاسنت کم باشد ، این نوزاد در مقابل واکنش سالمونلا آنتی کور ضد آنتی ژن میسازد. آنتی کورسازی بر علیه آنتی ژن سالمونلا بین ۳ ماهگی تا ۹ ماهگی بعد از تولد شروع میشود . در مورد نوزاد . طحال مهمترین عضو دفاعی در مقابل میکروبهایی وارد شده (گرم منفی) میباشد ؛ در حالیکه نوزاد دارای کمپلمان کم با فعالیت کم Opsonin و در نتیجه فاگوسیتوز نارسا است . بنابراین طحال مهمترین محل مرگ و میر باکتریها برای کلرانس میکرواورگانسیم باکتریها از خون است .

I.g.A دفاع مشخصی را در بدن بعهده ندارد . فرضیه جدید این است که پروتئینهای اعضاء خراب شده بدن ، بعنوان آنتی ژن بافتی محسوب میشود و I.g.A آنها را از بدن و در نتیجه از خون خارج میکند . باین ترتیب آنها که آنرا ندارند بیشتر به بیماریهای اتوایمون مبتلا میشوند (مثل تیروگلوبولین ، بافت درنال ، پروتئین شیر) .
I.g.A در سلولهای پلاسمای غدد اگزوگترین ترشح میشود که از همین محل نیز وارد خون میگردد . در نتیجه I.g.A سرم همان اسم Secretory I.g.A را دارد .
I.g.A بر علیه ویروس و باکتریهای مخاط دستگاه گوارش و تنفس عمل میکند و در نتیجه برای محافظت مخاط عمومی بدن بکار میرود (شکل شماره ۴) .

TABLE 4-6. BIOLOGIC PROPERTIES OF THE IMMUNOGLOBULIN CLASSES

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE	Secretory IgA
First detectable antibody	0	+	0	0	0	0
Major part of secondary response	+	0	0	0	0	0
Binds complement	+	+	0	0	0	0
Active placental transport	+	0	0	0	0	0
Reacts with rheumatoid factor	-	0	0	0	0	0
Agglutination	-	++	0	0	0	0
Opsonization	+	++	0	0	0	0
Virus neutralization	-	+	0	0	0	+
Hemolysis	-	++	0	0	0	0
Anaphylactic activity	0	0	0	0	+	0
Present in body secretions	-	0	-	0	+	++
Antibody (Ab) function	Major anti-toxic, anti-viral, and antibacterial Ab	Major Ab to polysaccharides and gram-negative bacteria	No unique Ab function	No unique Ab function	Anaphylactic (reaginic) Ab	Major Ab of secretions
	Blocking Ab in allergy	Natural isoagglutinins, saline	Some Ab to polio virus			Protects mucous surfaces
	Incomplete Rh & immune anti-A and anti-B isoagglutinins	anti-Rh Ab	May prevent development of auto-immune Ab and milk precipitins			Resists digestion
		Heterophile Ab, rheumatoid factor				

شکل شماره (۴)

خواص بیولوژیک ایمونوگلوبولینها

شیر میزان تیتر آنتی پولیو زیاد باشد واکسن پولیو خوراکی را غیر فعال میکنند .

۳- سیستم ایمنی فاگوسیتیک و ماکروفاژ:

منابع اولیه سلولی این سیستم در هفته هشتم زندگی جنینی در کبد آغاز میگردد و بعد قسمت اعظم آن در ۵ ماهگی به استخوان منتقل میگردد . تا بحال در جنین و نوزاد انسان، اختلال در تکامل فاگوسیتها و ماکروفاژها گزارش نشده است .

۴- سیستم کمپلمان:

(فاکتورهای هومورال) این سیستم در هفته هشتم آغاز به تکامل میکند ؛ یعنی زمانیکه هنوز ایمونوگلوبولینها ساخته نشده اند . فعالیت کمپلمان و کمپوننت های کمپلمان ها کم کم و بطور فزاینده ، در زندگی جنینی تکامل مییابند ، بطوریکه در موقع زایمان ، بین ۵۰ تا ۷۵ درصد میزان بزرگسالان تشکیل شده است .

این کمبود فعالیت ممکن است دلیل بر نقص فعالیت Opsonin ها در نوزادان فول ترم و در نتیجه نقص نسبی بیگانه خواری آنها باشد .

مکانیسم عبور : Maternal و Fetal IgG

۱- Passive باین ترتیب که میزان IgG جنین متناسب

با سطح I.g.G مادر است . با پیشرفت سن جنینی میزان عبور I.g.G از مادر به جنین زیاد میشود .

۲- مکانیسم فعال آنزیماتیک :

از دیاد I.g.G مادر باعث جلوگیری از فعالیت میشود؛ یعنی I.g.G کمتری از مادر به جنین وارد میشود در حالیکه مقدار کمتر در مادر باعث عبور بیشتر به طرف کودک میشود . در نوزادانی که از مادرانی متولد میشوند که میزان I.g.G آنها کم و یا زیاد است، سعی میشود که مقدار I.g.G نوزاد در سطح طبیعی با این مکانیسم تنظیم شود .

آنتی کورهای شیر مادر :

جذب روده ای آنتی کورهای شیر توسط نوزادی که از سینه مادر شیر میخورد ، از لحاظ میزان آنتی کورهای خون نوزاد تقریباً بی تأثیر است ، زیرا مقدار بسیار جزئی آن جذب میشود . این آنتی کورها در دفاع بدن در دستگاه گوارش حائز اهمیت هستند . بچه ها در مقابل عفونت هایی که منشاء روده ای دارند مقاوم تر از آنهایی هستند که شیر مادر نمیخورند . هر گاه در

ZUSAMEN-FASSUNG:

Die oben angefuerte Erlaeuterung und Diskussion umfasst (1)- normale Entwicklung einzelner Hauptkomponente des menschlichen Immunmechanismus, (2) Faktoren, die moeglicherweise fetalen Immunsystem aktivieren, (3) Faktoren, welche die Entwicklung des Immunsystems stoeren koennen.

REFERENCES

- 1— Coen R, Gruxh O, Kauder E.: Studies of bactericidal activity and metabolism of the leukocyte in full term neonates. J. Pediatr 75: 400-406, - 969.
- 2— Gluck L, Silverman WA: Phagocytosis in premature infants. Pediatrics 20: 951 — 957,

1957.

- 3— Lawton AR, Cooper MD: Development of immunity: Phylogeny and ontogeny in Stiehm ER, Fulginiti VA (eds): Immunologic Disorders in Infants and Children. Philadelphia, WB Saunders Co, 1973, pp 28 — 41.
- 4— Martensson I, Fudenberg HH: Gmgenes and gammaglobulin synthesis in the human fetus. J. Immunol. 94: 514 — 520, 1965.
- 5— Steihm ER, Fudenberg HH: Serum levels of immune globulins in health and disease: A survey. Pediatrics 37: 715 — 727, 1966.
- 6— Sterzl J, Silverstein AM: Developmental aspects of immunity. 6: 337 — 459, 1967.