*Lenf Düğümü ve Timus'da Hücreler Arası Sitoplazmik İlişki**

(Lenfosit-Lenfosit; Lenfosit-Epitelyal retiküler hücreler)

(Elektron mikroskopu düzeyinde araştırma)

Dr. İlhan Kerse / Dr. Refik Soylu*****

Giriş

Elektron mikroskopik ve immunolojik çalışmaların hızla geliştiği son 20 yılda, bazı araştırıcıların ilgisi makrofajlar, plasma hücreleri ve lenfositler üzerine bir kez daha yöneldi. Bu hücrelerin çoğunlukta bulunduğu lenforetiküler organ ve dokular çeşitli çalışmalara konu olmaktadır. Organizmaya giren yabancı madde ve antijenleri tutan hücrelerin makrofajlar olduğu, antikorları yapan hücrelerin ise, plasma hücreleri olduğu immunofluoresans ve elektron mikroskopu çalışmaları sayesinde daha önceleri kabul edilmişti.

Lenfositlerin fonksiyonlarının ne olduğu ise, uzun süre araştırıcıları meşgul etmiştir. Çeşitli immunolojik araştırmalar sonucu, lenfositlerin kökcn, tip ve immunolojideki görevleri hakkında tamamlayıcı bilgiler elde edilmiştir.

Bugün, antijenik uyarının etkisinde bulunan bir organizmada (insan dahil) iki tip immunolojik reaksiyonun oluştuğu kabul edilmektedir.

Birincisi, antikorun sentezi ve kan ile diğer doku sıvılarına atılması sonucu meydana gelen humoral immunitedir. Burada, antikorların toksinleri nötralize etmesi ve fagositoz söz konusudur. Humoral immuni-

---

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Çalışmalarından.

** Histoloji Embriyoloji Profesörü.

*** Aynı Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

tede makrofajlar, büyük lenfositler ve plasma hücreleri önemli yer alır. Söz konusu hücrelerin kökenleri ve farklılanışı, kuşlarda Bursa Fabiricius'a insanlarda ise bağırsak sisteminde yerleşim gösteren lenforetiküler sisteme, lenf düğümlerine, apendikse, dalağa ve tonsillalara bağlanmaktadır. İkincisi ise, yüzeylerine spesifik antikor yapışan duyarlı lenfositlerin meydana gelmesi ile oluşan hücresel immunite'dir. Burada timus kökenli küçük lenfositler söz konusudur. Transplante dokuların reddi, tuberküline olan gecikmiş hipersensitivite (Mantoux testi) ve bazı hemoliz oluşumu ile ilgili reaksiyonlar, hücresel immunitenin sonuçlarıdır.[1]

İmmunolojik ve elektron mikroskopik araştırmalara yönelmiş bazı araştırıcılar, lenforetiküler sistemde, bazı hücrelerin yüzeylerinde, membranların kaybolduğuna ve sitoplazmik köprülerin oluştuğuna dikkat ettiler. Aronson[2], fagositik hücreler arasında köprü oluşumunu ve sitoplazmik kapsamın bir hücreden diğerine geçebildiğini ilk tarifliyenler arasındadır.. Schoenberg ve arkadaşları[3] dalak ve lenf düğümü makrofajları ile lenfositleri arasında sitoplazmik ilişki (Interaction) den söz ettiler ve bunu elektron mikrograflarda gösterdiler. Aynı zamanda, Büyüközer (Kerse)[4] hiperstimule sıçan inguinal lenf düğümlerinde fagositik retiküler hücreler ile lenfositler ve lenfosit-lenfosit arasında oluşan sitoplazmik köprüleri gösterdi.

1952 yılında Bruton[5] tarafından konjenital agamaglobulineminin tarifinden sonra, yeni ve pek çok immunolojik hastalıklar tariflenmiş bu arada timusun immun cevaptaki yeri de önem kazanmıştır.

Timus, kapsadığı lenfosit ve salgıladığı hümoral veya hormonal faktör bakımından son yılların önemli araştırma organlarından biridir. Antijenik uyarılara cevabı ve immunolojideki rolü dikkatle izlenmektedir. Uzun yıllar boyunca görevinin değeri anlaşılmayan timusun üzerinde bugün önemle durulmaktadır. Bağışıklık, allerji, artritler, tümörler, lösemi, kanser, alkolizm'den yaşlılığa kadar uzanan pekçok biyolojik olaylarda timusun önemli rol oynadığı ileri sürülmekte ve deneylerle saptanmaktadır. Bu nedenle, enstitümüzde yapılan bir seri çalışmada, timus çeşitli morfolojik yönleri ile ele alınmıştır.

Elektron mikroskopik düzeyde yapılan incelemelerde, timus lenfositleri arasındaki sitoplazmik ilişkinin çokluğu dikkati çekti. Bu ilişkinin şimdiye dek timus'ta gösterilmemiş olması ve timus lenfositlerinin immunolojik önemine katkısı olacağı kanısı ile, burada, çalışmanın bu yönü üzerinde durulacak, timus ve lenf düğümü lenfositleri ve hücreler arası ilişkiler kıyaslanarak konu tekrar gözden geçirilecektir.

Materyel ve Metod

Ortalama ağırlıkları 120-170 gr. olan erkek ve dişi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar dört gruba ayrıldılar.

1 nci grup sıçanlar, kontrol olarak işleme tabi tutuldular.

Sıçanların deneysel grubu, ferritin Ferritin 2x crystallin (Horse spleen) cadmium free, Nutritional Biochemicals Corparation, Clevealend Ohio) ile immün kılındılar ve üç gruba ayrıldılar.[6]

2 nci grup sıçanlar, 5 mgr.lık tek bir ferritin enjeksiyonu ile primer uyarıya tabi tutuldular ve 6 saat, 12 saat, 48 saat sonra timusları ve lenf düğümleri çıkarılarak takibe alındılar.

3 ncü grup sıçanlara 7; 4 ncü grup sıçanlara ise, 20 enjeksiyon yapılarak hiperstimule kılındılar. Son enjeksiyondan 24 saat sonra timusları ve karın içi lenf düğümleri çıkarılarak takibe alındılar.

Elektron mikroskopik takipler laboratuvarımızda uygulanan metoda göre yapıldı.[7]

İnce kesitler Porter Blum MTI ve LKB-III Ultramikrotomları kullanılarak cam ve elmas bıçaklarla elde edildi. Uranyl acetate ve Reynolds'un kurşun citrate solusyonu ile boyandı.

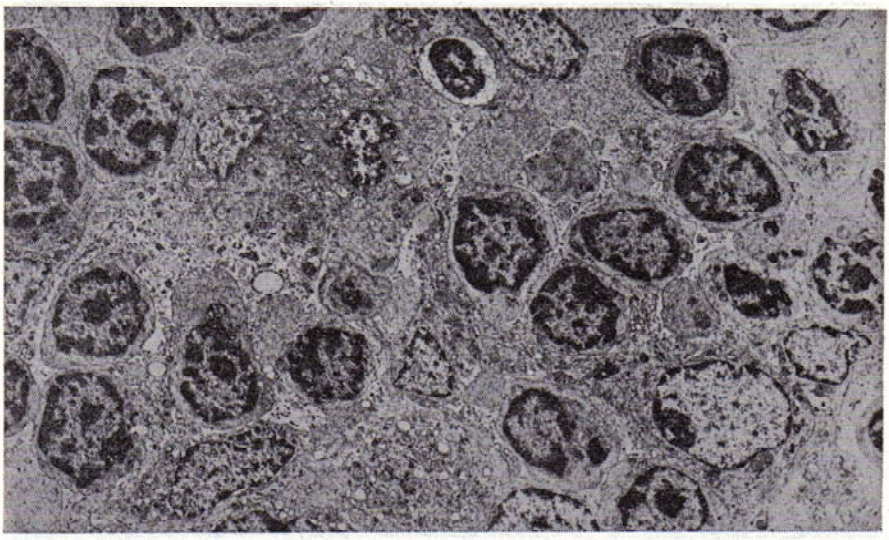
Kesitler E. M. 9 A Carl Zeiss tipi elektron mikroskopu ile incelenerek mikrofotoğrafları çekildi.

Bulgular

Çalışmanın bu bölümünde sadece lenfositler üzerinde durulacaktır. Lenfositlerin ince yapı ayrıntıları, elektron mikroskopu düzeyinde yapılan incelemelerle ortaya konmuştur.[8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]

Lenf düğümü lenfositleri, bilindiği gibi, stroma çatısı üzerinde değişik bir yerleşim göstermekle beraber, yapı ve kapsam bakımından farklı görülmemektedirler.

Lenf düğümü lenfositleri, yuvarlak veya yuvarlağımsı, hücre çevresi genellikle düzgün veya kısa sitoplazmik çıkıntılar taşıyan,6-12 mikron çapında hücrelerdir (Şekil 1-5). Çekirdekleri büyük, yuvarlak veya hafif çentikli, santral veya hafif ekzantrik olup, özellikle çevrede yoğunlaşan sıkı kromatin ağını kapsamaktadır (Şekil 3-5). Genellikle belirgin bir veya iki çekirdekcik taşırlar. Dar bir sitoplazma halkası çekirdeği çevreler. Sitoplazmada, sitosentrumda yerleşim gösteren bir çift sentriol, buna komşu az gelişmiş Golgi kompleksi, az sayıda yuvarlak



Şekil 1

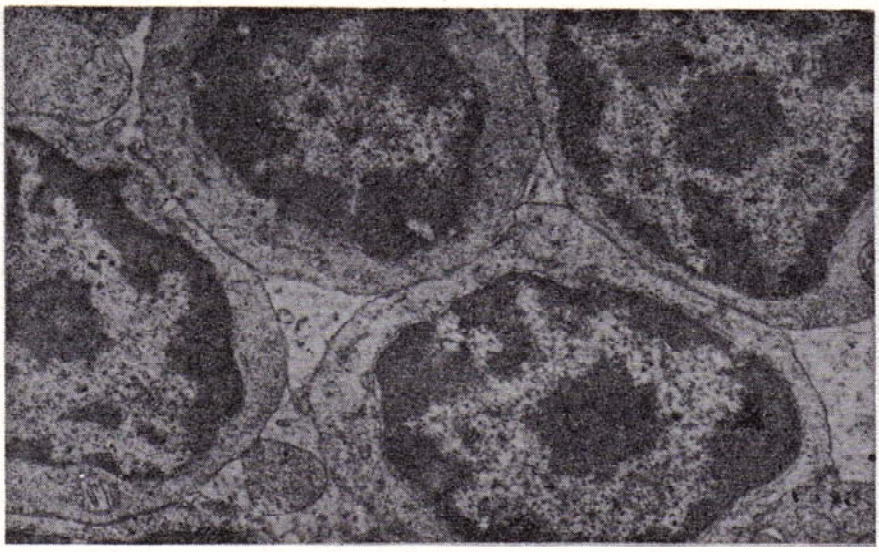
Hiperstimule sıçan mezenter lenf düğümü korteksinden genel bir görünüm. X 7400



Şekil 2

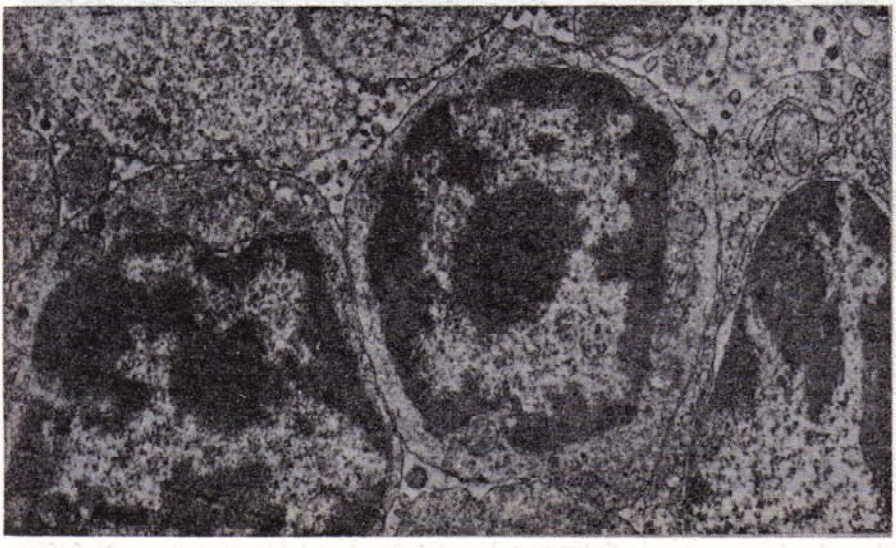
Hiperstimule mezenter lenf düğümü korteksinden genel bir görünüm. X 74000.

veya oval şekilli kristalı mitokondrionlar bulunur. Sitoplazmada yaygın ribozomlar ve polizomlar yer alır (Şekil 3-5). Az sayıda ufak multivezikül cisimler, az gelişmiş ve seyrek granüllü endoplazma retikulumu tüp ve kesecikleri izlenir. Romanovsky yöntemi ile hazırlanan ve ışık



Şekil 3

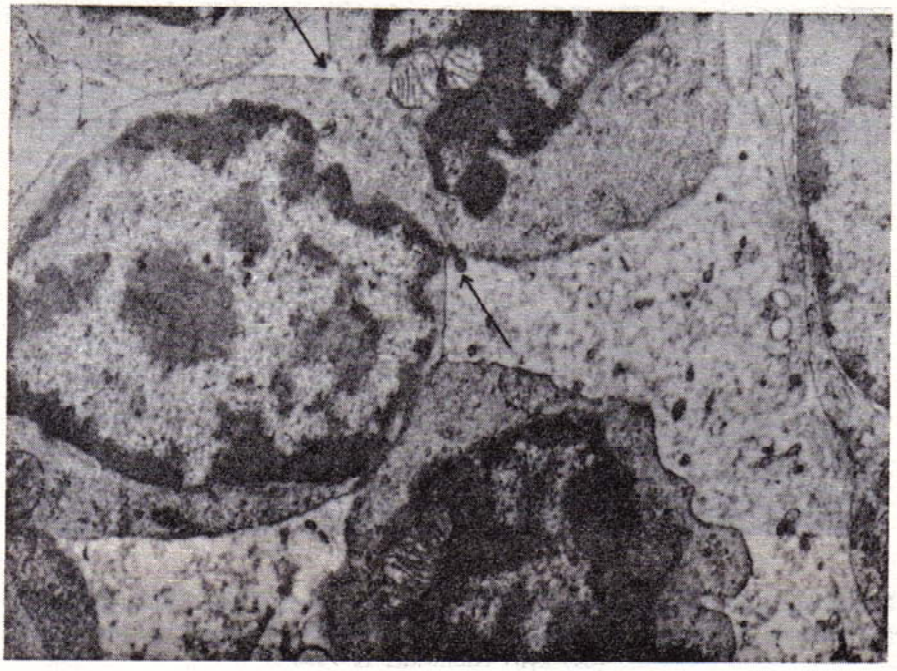
Hiperstimule lenf düğümünden dört küçük lenfosit. Hücre çevr elerisitoplazma zarı ile devamlı ve düzenli bir şekilde çevrelenmiş olarak gözlenmektedir. X 24000.



Şekil 4

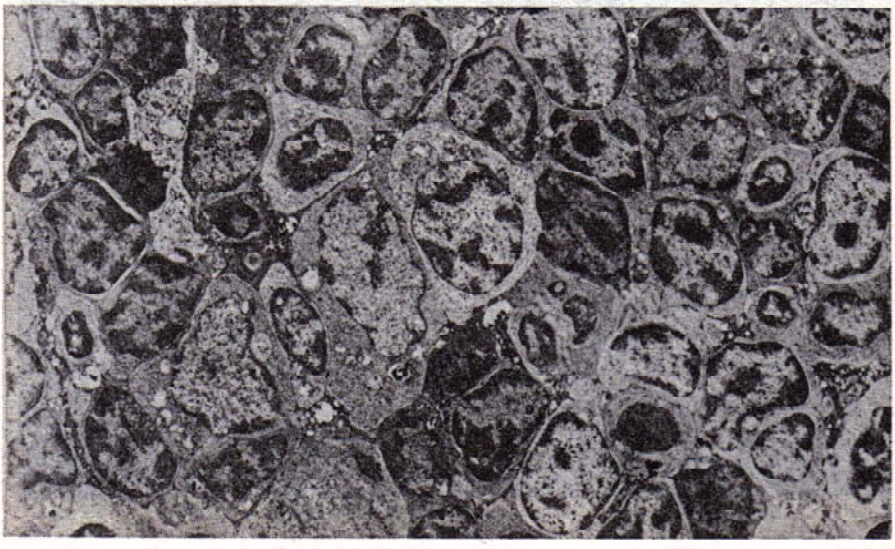
Hiperstimule lenf düğümünde sınırları belirgin küçük tip lenfositler. X 24000

mikroskopunda gözlenen azurofil granüller, elektron mikroskop düzeyinde, elektron yoğun cisimler olarak nadiren saptanır. Orta ve büyük hacimli lenfositler sitoplazma ve organelden daha zengindir (Şekil 1 ,2).



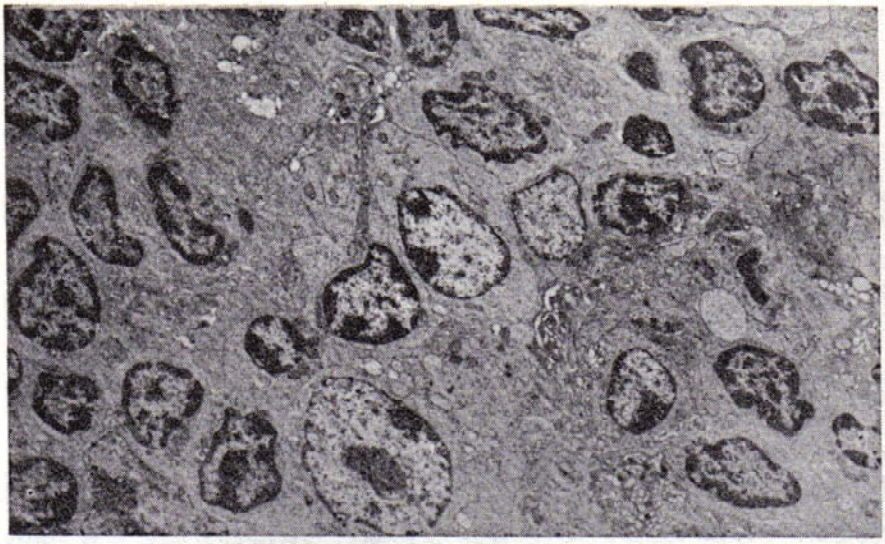
Şekil 5

Hiperstimule lenf düğümünde üç lenfosit. İkisi arasında (ok) sitoplazma zarının kaybolduğu ve sitoplazma kapsamlarının kaynaştığı izlenmektedir. X 72000



Şekil 6

Hiperstimule sıçan timusu korteksinden genel bir görünüm. Değişik çapta lenfositler gözlenmekte. X 7400



Şekil 7

Normal sıçan timusunda korteks ve medulla hududundan genel bir göünüm. Lenfositler (L) arasında epiteliyal retiküler hücreler (Ep) ve seyrek plasma hücresi sitoplasması (ok) ayırt edilmekte. X 7400



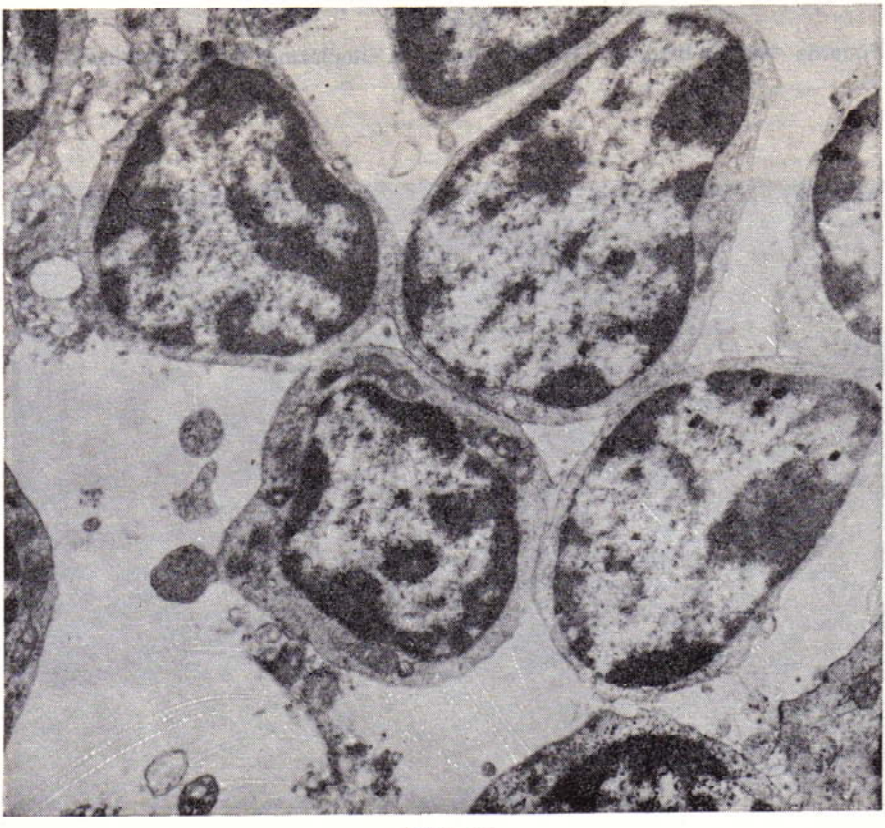
Şekil 8

Normal sıçan timusu medullasından genel bir görünüm. Büyük ve seyrek kromatin dağılımlı, çekirdekler epiteliyal retiküler hücrelere ait olup (Ep), lenfositler (L) seyrektir X 7400



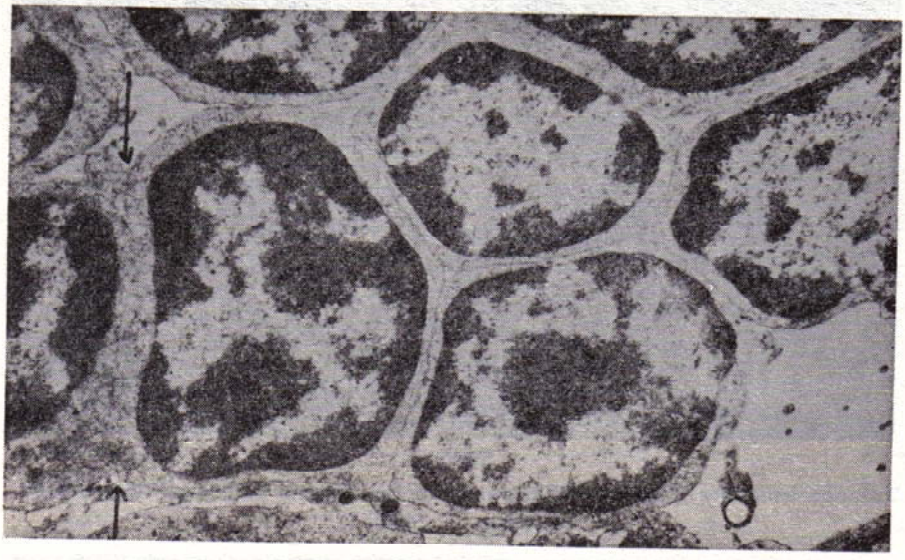
Şekil 9

Timusda lenfositler (Timocyte). Sitoplazma zarları devamlı ve belirgin olarak izlenmekte. X 24000



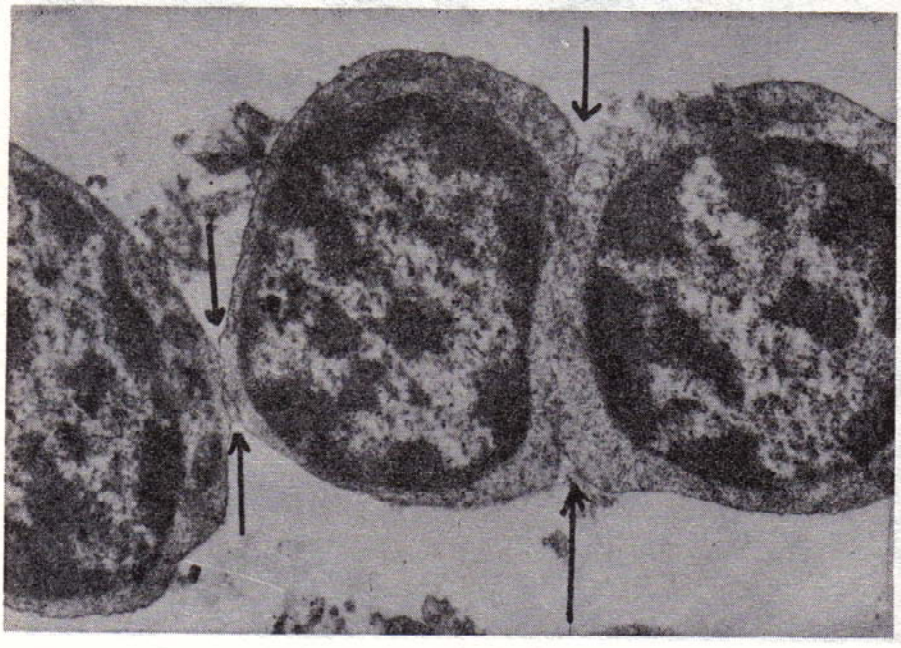
Şekil 10

Timusda, sitoplazma sınırları düzenli lenfosit toplulukları. X 18000



Şekil 11

Timusda lenfosit kümesi. İki lenfosit arasında sitoplazmik ilişki gözlenmekte (ok). X 18000



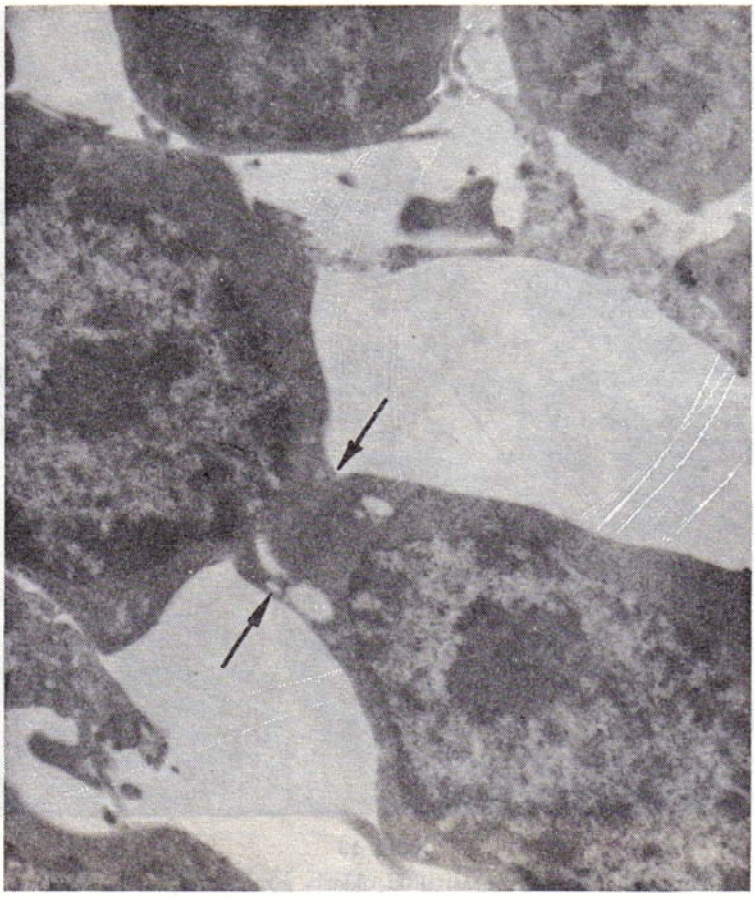
Şekil 12

Timusda, lenfositler arası ilişki (ok) izlenmekte. X 18000



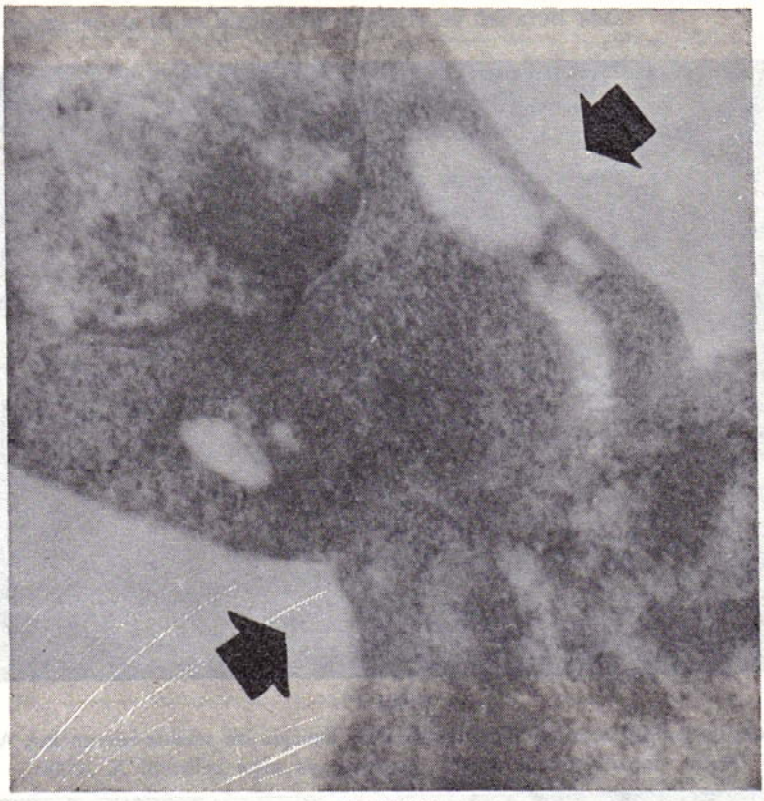
Şekil 13
Timusda, lenfositler arası ilişki oklarla gösterilmekte. X 20000

Timus lenfositleri (Thymocyte) organın lobulusunun korteks ve medullasında yer alır.[8-11] Işık ve elektron mikroskopu düzeylerinde, diğer lenfositlerden farklılık göstermezlerse de elektronik ölçmelerde timus lenfositlerinin daha küçük çapta oldukları saptanmıştır[13,14] (Şekil 6-8). Lenfositler, korteksde sıkıca paketlendikleri halde (Şekil 6), medullada epitelyal retikuler hücrelerin çokluğu nedeni ile seyrektirler (Şekil 7, 8). Korteksde küçük lenfositler ve az sayıda orta ve daha büyük lenfositler bulunur (Şekil 6). Korteks ve medulla arasındaki sınır kesin değildir (Şekil 7). Medullaya doğru epiteliyal retiküler hücreler giderek çoğalırlar (Şekil 7, 8). Korteks lenfositleri belirgin mitotik aktivite gösterirler. Büyük lenfositlerin 6, orta lenfositlerin 8 saatte bir bölündükleri otoradyografik metodlarla gösterilmiştir. Ufak lenfositlerin ise bölünmedikleri kabul edilir. Bunların ancak % 2'si isaretlenmiş timidin ile birleşirler.[13]



Şekil 14
Timusda, iki lenfosit arası ilişki görülmektedir. X 24000

Her iki organ lenfositleri, normal hem de antijenik uyarı altında yapısal değişiklik göstermediler. Hem lenf düğümleri, hem de timus kesitleri, daha büyük büyütmelerde incelendiklerinde, çoğunlukla, lenfositlerin sitoplazma zarı ile düzenli ve devamlı bir şekilde çevrelendikleri izlenmekte idi (Şekil 3, 4, 9, 10, 11). Hiperstimule sıçan lenf düğümünde çok seyrek (Şekil 5), buna karşın timusda oldukça sık olarak lenfositler arasında sitoplazma zarının dar veya geniş yüzeylerde silindiği dikkati çekiyordu (Şekil 11-18). Bu bölgelerde, iki hücre sitoplazması kaynaşmakta, ribozom ve veziküller bir hücreden diğerine akar durumda gözlen mekte idiler (Şekil 5, 11-18). Bazı lenfositlerin ribozomları ve polizomları daha belirgin olup bir hücreden diğerine geçtiğini izlemek oldukça kolay olmakta idi (Şekil 17, 18).



Şekil 15

Şekil 14'ün daha büyük büyütmede görünümü. İki lenfosit sitoplazmasının devamlılığı belirgin bir şekilde gözlenmekte. X 72000



Şekil 16

Timusda, iki lenfosit arasında sitoplazma zarının gösterdiği özellik ve yer yer kaynaşma oklarla gösterilmiştir. X 72000



Şekil 17

Timusda, iki lenfosit arasında sitoplazmik ilişki belirgin bir şekilde izlenmekte. Alttaki hücre ribozomlarının üstteki sitoplazmaya akısı belirgin. X 72000



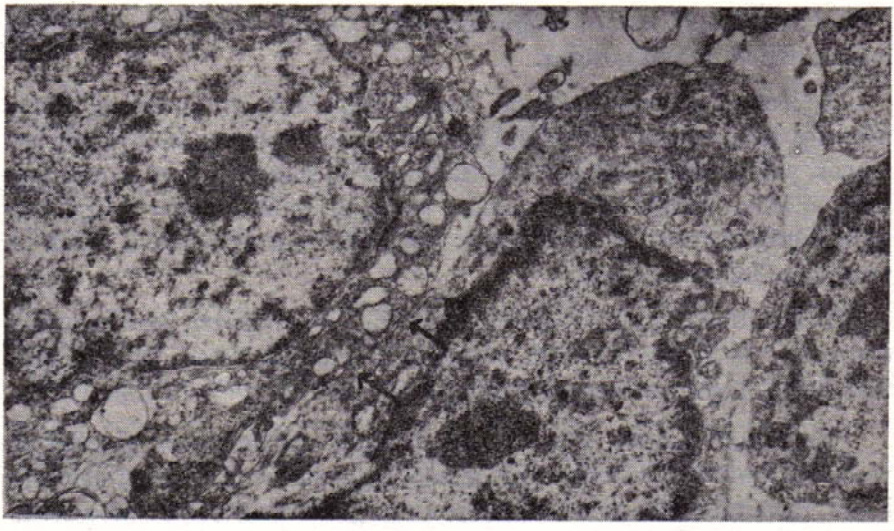
Şekil 18

Üç timosit arası ilişki gözlenmekte. Sağdaki hücrenin ribozom ve polizomların alttaki sitoplazmaya akışı izlenmekte. X 72000



Şekil 19

Timusda, epiteliyal retiküler hücre (Ep) sitoplasmasının sağ üst yandaki lenfosit (L) ile sitoplazmik köprüler (ok) kurdukları gözlenmekte. X 24000



Şekil 20

Timusda, iki epiteliyal retiküler hücre arasında kesintili ilişki (ok). X 24000

Timus lenfositleri arasındaki sitoplazmik ilişki de genellikle küçük tip lenfositler arasında gözlendi (Şekil 11, 12, 13). İleri büyütmelerde, iki lenfosit arasındaki sitoplazma zarının yer yer silindiği (Şekil 16) ve giderek tam bir kaynaşmanın varlığı izlendi (Şekil 16, 17, 18). Bu durumda, bir hücre bölünmesi karşısında bulunulduğu akla gelebilirse de,

mitoz figürleri yerine, tam bir sitoplazmik birleşim belirgindi (Şekil 14, 15, 17, 18). Hiperstimule timusda seyrek olarak, epitelyal retiküler hücreler ile lenfositler arasında sitoplazmik köprüler saptandı (Şekil 19). İki epitelyal hücre arasında da köprü veya sitoplazmik ilişkinin varlığı gözlenebildi (Şekil 20).

Tartışma

Günümüzde, bağışıklık alanında, lenfositlere büyük önem verilmektedir. Basit iltihabi olaylardan, transplantasyon immunolojisine kadar çeşitli bağışıklık olaylarına katılan lenfositler bugün, kökenleri, bazı yapısal özellikleri ve kapsadıkları antijenlere göre iki gruba ayrılır:

1. T lenfositleri: timusa bağlı lenfositler,

2. B lenfositleri: bursa fabrisius'a bağlı lenfositlerdir.

Işık ve elektron mikroskopu düzeylerinde birbirlerinden morfolojik olarak ayrılamıyan bu iki tip lenfosit, görevleri açısından birbirlerinden farklıdırlar.

T lenfositleri, timusa bağlı lenfositler olarak tanımlanır. Hücresel immuniteden sorumludurlar.

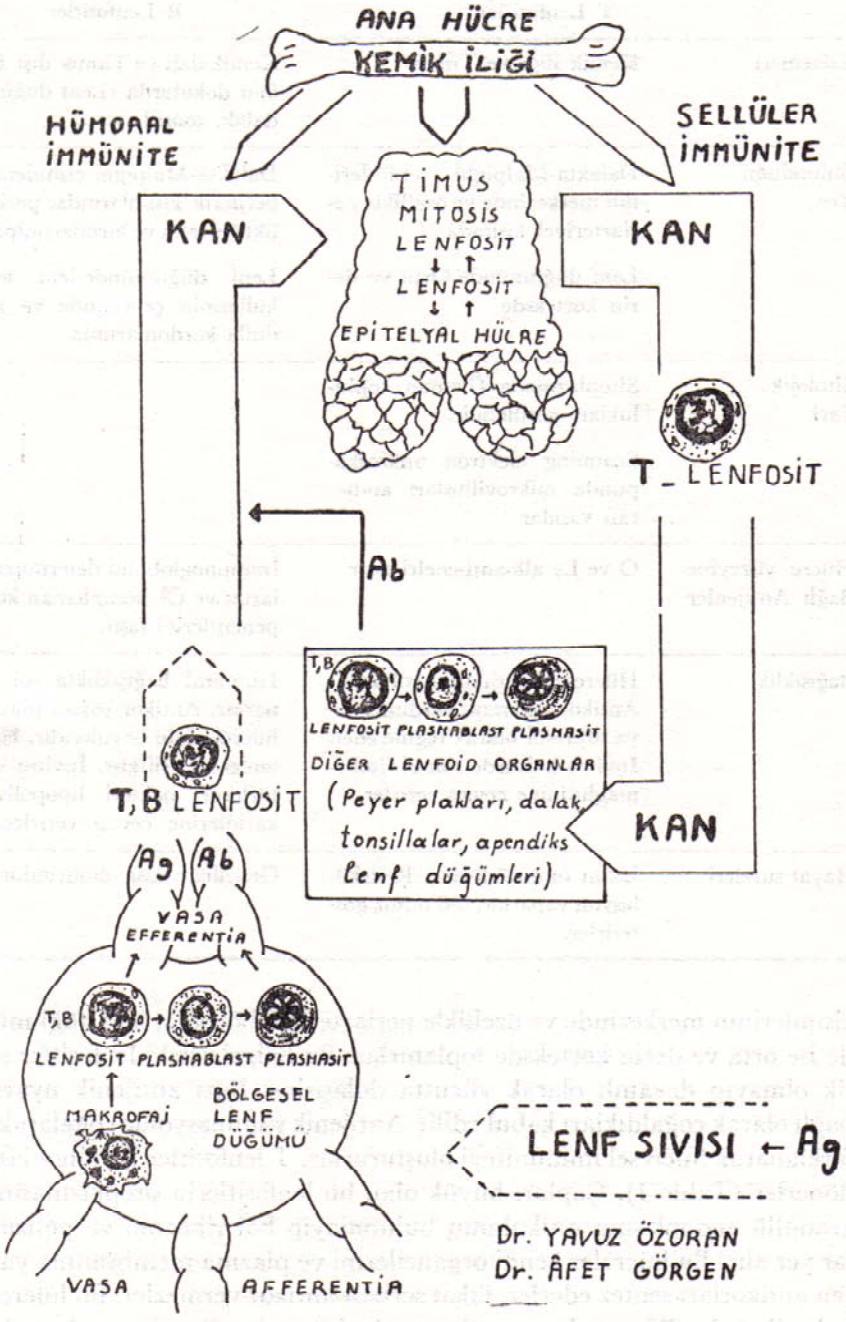
B lenfositleri ise, kuşlarda barsak kanalında bulunan ve bursa fabrisius adını taşıyan bir lenfoid kese ile ilgisinden dolayı bu ismi alırlar. Ancak, yüksek sınıf memeliler ve insanda bu oluşum yoktur ve bunun karşılığı olarak, barsak mukozasında bulunan lenforetiküler oluşumlar (lenf follikülleri ve Peyer plakları), apendiks, lenf düğümleri, dalak ve tonsillalar kabul edilirler.

Lenfositlerin ana kökenlerinin ise, ambriyonal hayatta, önce karaciğer den sonra da kemik iliğinden başladığı kabul edilir (stem cell). Kemik iliği hayat boyunca lenfosit yapımına devam eder.[1, 15] (Tablo I).

Bazı ana hücreler, kan yolu ile devamlı olarak timusa giderler ve ve orada lenfosit öncülerine (precursor) farklanırlar. Bunlar, T lenfositlerdir, devamlı mitoz yolu ile bölünerek (diğer lenfoid doku lenfositlerinden 8-10 misli fazla) timusun küçük lenfositlerini verirler (Timosit). Timusda mitotik bölünmenin sıklığında otörler hemfikirdirler.[13, 14] (Tablo I).

Timusda bulunan küçük lenfositlerin bir grubu uzun ömürlüdür. Ne bölünür, ne de ölürler. Ömürlerinin birkaç yıl (3-4 yıl) olduğu kabul edilir. Ancak, efferent lenf damarları ile timusu terkederek kana karışıp, kan yolu ile periferik lenfoid organlara (dalak ve lenf düğümü) gelir ve özel bölgelerde kümelenirler (Tablo II). Örneğin, dalakta Malpighi

TABLO I



Dr. YAVUZ ÖZORAN
Dr. ÂFET GÖRGEN

TABLO II

T ve B Lenfositlerinin Nitelikleri

	T Lenfositler	B Lenfositler
Kökenleri	Kemik iliği ve Timus	Kemik iliği ve Timus dışı lenfoid dokularda (Lenf düğümü dalak, tonsilla....)
Bulunduğu Yer	Dalakta-Malpighi cisimlerinin merkezinde ve özellikle periarteriyel kısımda Lenf düğümünde-Orta ve derin korteksde	Dalakta-Malpighi cisimlerinin periferik kısımlarında, perifolliküler saha ve kırmızı pulpada Lenf düğümünde-lenf follikküllerinin çevresinde ve medulla kordonlarında
Sitolojik Fark	Sitoplazmada filaman toplulukları görülebilir. Scanning elektron mikroskopunda mikrovillusları andıran yapılar	
Hücre yüzeyine Bağlı Antijenler	O ve Ly alloantijenelri taşır	İmmunoglobulin determinantlarını ve C^3 kompleman kompenentlerini taşır.
Bağışıklık	Hücresel bağışıklıkta rol oynar Antikor yapımını yardımcı veya süpresör olarak regüle eder. Invitro kültürde solubl fitohemaglutinine cevap verirler.	Hümoral bağışıklıkta rol oynarlar. Antikor yapan plazma hücrelerinin öncüleridir. Haptenlere spesifiktir. İnvitro kültürlerde bakteri lipopolisakkaridlerine cevap verirler.
Hayat süreleri	Uzun ömürlüdürler. Resirkülasyon yaparlar, 6-8 mitoz gösterirler.	Genellikle kısa ömürlüdürler.

cisimlerinin merkezinde ve özellikle periarteriyel bölgede, lenf düğümünde ise orta ve derin korteksde toplanırlar. Bu bölgelerdeki lenfositler statik olmayıp devamlı olarak vücutta dolaşırlar. Bazı antijenik uyarıya bağlı olarak çoğaldıkları kabul edilir. Antijenik stimulasyonla çoğalarak ve farklanarak hücresel immuniteyi oluştururlar. T lenfositler lymphoblast'a dönerler (Tablo I). Çapları büyük olan bu lenfositlerin sitoplazmasında granüllü endoplasma retikulumu bulunmayıp bol ribozom ve polizomlar yer alır. Bu hücreler kendi organellerini ve plazma membranına yapışan antikorları sentez ederler, fakat serbest antikor vermezler. Bu hücreler bol miktarda ribozom kapasamları nedeni ile ışık mikroskopundan plaz-

moblastlara benzerlik gösterir. Bu nedenle, uzun süre yanılmalara sebep olmuştur. Bu hücrelerin sitoplasmalarında, immunofluoresans metodlarla antikorlar gösterilememiştir.

Timusda bulunan diğer lenfositler ise, ancak 3-4 günlük kısa bir ömre sahiptirler. Bu nedenle, dejenere ve piknotik çekirdekli lenfositlere sıklıkla rastlanır.

Farelerde, T hücrelerinde, yüzeyel isoantijenler (teta antijeni) ayırt edilebilmiştir. Neonatal timektomiden sonra, isoantijen (teta antigen) pozitif lenfositlerin sayıları azalmıştır.[1, 14]

Timektomize hayvanlarda, kanda ve timusa bağlı lenfosit taşıyan lenfoid organ bölgelerinde, lenfositler azalır ve giderek kaybolur. Çeşitli immun hastalıkların meydana gelmesinde herediter timus displazileri ve aplazileri sorumludur.[16, 17]

Timusdan, thymosin adı verilen bir hormonal faktörün saglılandığı deneylerle gösterilmiştir. Fakat kesin izolasyonların yapılması gereklidir. Yeni doğan fareye timektomi yapılırsa, hem T lenfositleri hem de immunolojik kapasite azalır. Eğer bu yavrulara timus transplante edilecek olursa durum düzelir. Bundan başka, timektomi yapılmış yavruya, miliporları olan filtreli bir kılıfa sarılı hücreler transplante edilecek olursa lenfositlerde kısmi bir yapım immunolojik kompotens meydana gelir. Timusun humoral faktör saldığına özgül başka gözlemlerde vardır.[14, 16, 17, 18]

Timusun ve lenfositlerinin immunolojik cevapta önemli bir role sahip olduğu kuşkusuz açıktır.

Yeni doğmuşta timektomi yapılırsa homograflarda red görülmez ve sellüler immunitede ve gecikmiş hipersensitivitede azalma olur. Timus transplantasyonları ile bunlar düzelir.[1, 16, 17]

Gelişkin hayvanlarda timuslar çıkarılırsa bu kadar çabuk kesin sonuçlar elde edilmez. Diğer lenfoid organlarda ve kanda yeteri kadar lenfositin varlığına bağlanır. Fakat 6-8 hafta sonra T lenfositlerinde bariz azalma görülür. Eğer gelişkin hayvanda timektomiye, şualandırmada ilave edilecek olursa T lenfositler hemen kaybolur ve yeni doğandaki durum meydana gelir.[1, 16, 17]

Timus ile diğer lenfoid organlar arasında antijenik stimulasyona karşı farklar vardır. Antijenden yoksun ortamda yetiştirilen hayvanlarda timus normal hacimde, lenf düğümleri, lenf folliküllleri ve dalak atrofik bulunmuştur.[19, 20] Antijenik stimulasyonun tekrarlarında ise, lenf düğümlerinde büyüme saptanmıştır.[6] Bu grup çalışmamızda da mezenter lenf düğümleri çok büyümüştü.

Timus ise antijenik uyarılara morfolojik açıdan cevap vermedi.

Timus, immun cevabı hormonal veya intrinsik bir faktör ile sağlar. Bu faktör duyarlı lenfositlerin (T lenfosit) oluşmasına yardım eder. Antijenlerle sekonder ve hiperstimulasyonlardan sonra, antikor yapan kompetan lenfositler (plasma cell precursor) ve plasma hücreleri çoğalır. Timusun, immunolojideki önemli görevi yanında, bazı patolojik ve reparatif görevlere de katıldığı kabul edilmektedir. Bazı tür fare ve hayvanlarda lösemi oranı yüksektir. AKR farelerde ikinci yılda % 60-80 oranında lösemi meydana gelir. Bu hayvanlara timektomi yapılırsa lösemi görülmez. Adrenokortikotrop hormonların hayvanlara verilmesi ile korteks ve lenfositler harap olur. Akut bir involusyon meydana gelir. Seks hormonları da aynı tesiri gösterir. Gelişme hormonları ile timusu stimule eder.[14] Tiroidle olan embryolojik yakınlığı nedeni ile fonksiyonel ilişkiden söz edilir.[13] Timektomi karaciğer rejenerasyonunu önler[14] İnsanda timus tümörlerinin eritrosit aplazisine sebep olduğu ileri sürülmektedir.[13] Timus ve kanser arasındaki ilişki üzerinde de son yollarda çok durulmaktadır. Kanserlerin, ileri yaşlarda daha çok görülmesinin nedeni, timus involusyonu sebebiyle fonksiyonunun bozulmasına ve immun cevabın zayıflamasına bağlanır.[14]

B lenfositler, genellikle orta ve büyük hacimli lenfositlerdir. Kuşlarda bursa fabrisius'da, insan ve diğer memelilerde barsak kanalı duvarındaki lenfoid oluşumlar (Peyer plakları) da, appendiksde, dalakta ve tonsillada farklanırlar. Yine, B tipi lenfositlerin de kökeni kemik iliğidir (Tablo I).

Hacim farkından başka, T ve B lenfositleri arasında ışık ve elektron mikroskopları düzeyinde yapısal bir fark bugün gözlenememektedir. Elektron mikroskopik ayrımın yapılabileceği ümidi vardır. Fakat, elektroforetik, serolojik, invitro deneylere farklı cevaplar ile T ve B lenfositleri ayırt edilmektedir. T hücreleri, insanda, koyun kırmızı kan hücreleri ile rozetler oluşturur. Yakın zamanlarda Poliak, Campen ve arkadaşları, Scanning elektron mikroskopu ile B ve T lenfositleri ayırtedebildiler ve gösterdiler. T lenfositler düzgünce bir dış yüzeye, B'ler ise, çok pürtüklü ve çıkıntılı yüzeye sahiptirler.[21]

B Lenfositlerinin, belirli antijenik uyarılardan sonra, plasma hücrelerine dönüştüğü ve kanda dolaşan spesifik serbest antikorları yaptığı bugün kabul edilmektedir (Tablo I). Humoral immunitenin yapımcılarıdırlar.

Primer antijenik uyarılara ilk cevap, B lenfositleri ve plasma hücreleri tarafından verilir. Fakat immun cevabın devamlılığı için T lenfosit-

lerin varlığı zorunludur. Doku transplantlarının reddi ve geç hipersentivitenin oluşumunda timus ve T lenfositleri gereklidir.

Antijenik stimulasyona karşın bulunan organizmalarda, immun cevapta rol oynıyan doku, organ ve hücrelerin neler olduğu immunofluoresans ve elektron mikroskop düzeyindeki çalışmalarla son yirmi yılda aydınlanmıştır.[6]

Organizmaya ilk giren antijen (Ag) bölgesel lenfoid organlara lenf damarları ile taşınır. Burada, makrofajlar tarafından fagosite edilir. 24 saat içinde hatta daha kısa bir zamanda, antikor kanda belirli bir seviyeye çıkar. Antikor plasma hücreleri tarafından sentez edilmiş ve kana verilmiştir. Elektron yoğun Ag'in lenfoid organlarda seyri (Ferritin gibi), makrofajlar tarafından fagositozu izlenmekte, ve immunofluoresans çalışmalarla plasma hücrelerinde antikor saptanmaktadır.[6]

Bazen primer uyarıya karşı antikor yapımı yeterli olmayabilir. Fakat organizmada bir anı (memory) oluşur. Aynı antijen bir süre sonra organizmaya girdiğinde sekonder ve şiddetli bir cevap meydana gelir, allerji gibi. Plazma hücrelerinin antikorları ne yolla meydana getirdikleri konusu hâlâ tartışılmaktadır. Ancak, deneysel ve immunolojik yöntemlerle humoral ve sellular immunitede lenfositlerin köken ve görevleri anlaşıldıktan sonradır ki immun cevabın pek çok yönü aydınlanmıştır. Ama, yine de, karanlık yönleri mevcuttur. Antijenik uyarı altında T lenfositlerin lenfoblastlara, B lenfositlerin immunoblast ve plazma hücrelerine nasıl dönüşebildikleri üzerinde durulacak önemli bir konudur (Tablo I).

İmmunolojik ve elektron mikroskopik araştırmalara yönelmiş bir grup araştırıcının dikkatleri hücresel ilişkiler veya inter sitoplazmik köprüler (cytoplasmic interaction) üzerinde toplandı. Aronson,[2] fagositik hücreler arasındaki köprü oluşumunu ve sitoplazmik kapsamın bir hücreden diğerine geçici olarak geçebildiğini ilk tarifleyenler arasındadır. Schonberg ve arkadaşları[3] hiperstimule beyaz tavşanların dalak ve lenf düğümü makrofajları ile lenfositleri arasında sitoplazmik ilişkiyi, elektron mikrograflarda ilk defa gösterdiler. Aynı tarihlerde, Büyüközer (Kerse)[4] de hiperstimule sıçan inguinal lenf düğümlerinde makrofaj-lenfosit ve lenfosit-lenfosit arası sitoplazmik ilişkiyi gösterdi. Simar[22] farelerde yaptığı çalışmalarda, plasma hücreleri ile makrofajlar arasındaki ilişkileri gösterdi. Turner,[23] uyarılmış sıçan hemal lenf düğümlerinde, hem sinusoidlerde serbest bulunan lenfositler arasında ve hem de sıkıca paketlenmiş bölgelerin lenfositleriyle lenfositleri ve lenfositleriyle makrofajları arasında sitoplazmik birleşmeleri gösterdi.

Sharp ve Burwell[24] ise, deri homograftlarında, lenfositlerle makrofajlar arasında sitoplazmik ilişkiyi (interaction-peripolesis) tarif etti.

Lenf düğümlerinde yaptığımız bu ve daha önceki çalışmalarda lenfosit-lenfosit ve lenfosit-makrofaj arası ilişkisine immun hayvanlarda seyrek olarak rastladık.[4] Belki yeterince kesite bu yönden bakmadığımız için normallerde göremedik. Timusda ise, normal sıçanlarda az, fakat ferritin ile primer, sekonder ve özellikle multipl stimulasyona maruz kalmış sıçanlarda, lenfosit-lenfosit arası ilişkiye çok sıklıkla rastladık. Lenfositler küçük tipteydiler. Komşu lenfositlerde bazen bir bölgede, bazende iki ve üç bölgede, dar veya geniş yüzeyde, birleşmeler gösteriyordu. Birleşmeler, bazen kesintili, bazende devamlı idi. İki lenfositin birinden diğerine ribozomların, polizomların ve veziküllerin adeta aktıkları izlenebiliyordu.

Çok nadir olarak, lenfosit ile epitelyal retiküler hücre arasında ve iki epitelyal hücre arasında da sitoplazmik köprüleri izledik.

Elektron yoğun antijenlerle yapılan çalışmalarda, antijenleri lenf düğümleri makrofajlarında izlemenin mümkün olduğundan daha önce bahsettik. Lenf düğümlerindeki lenfositler ile makrofajlar arası sitoplasmik birleşim çok önemlidir. Bazı iddiaların olmasına rağmen, antijenin lenfositte gösterilmesi mümkün olamamıştır. Plasma hücresinde gördüklerini ileri süren otörler de vardır. Fakat yeterli kanıtlayıcı deliller yoktur[6]

Timusda ise, durum değişiktir. Antijenik stimulasyonlara karşı gösterebileceği reaksiyonlar çeşitli antijenler kullanılarak incelenmiştir.[25] Timusun afferent lenf damarları yoktur. Fakat nadir olarak efferent lenf damarlarına sahiptir. Paratimik lenf düğümlerine sınırlı bir direnajın varlığı kabul edilmektedir. Timusun diğer lenfoid organlar gibi kan ve lenf süzme fonksiyonları da yoktur. Timusda sinuzoidler mevcut değildir. Bütün bunlara rağmen timusta bir lenf sirkulasyonu vardır. Bunun dolaşım alanının perivasküler bölgeler olduğu kabul edilmektedir. Kan dolaşımı ile de antijenin timusa giremiyeceği kabul edilir. Kan-timus baricrinden söz edilir. Bu barierin, epiteliyal retiküler hücreler tarafından yapıldığı ileri sürülmektedir.[14, 25, 26]

Timusda mitotik bölünmenin ve hücreler arası ilişkinin çokluğu, hücresel immunitenin oluşum mekanizmasında önemli rol oynadığı kanısındayız.

Tablo III'de özetlenmiye çalışıldığı üzere, humoral ve hücresel immunitede kapalı bir döngü söz konusudur ve hücresel ilişkiler kanımızca önemli bir rol oynarlar.

(Ag) organizmaya girince, lenf damarları ile, bölgesel lenfoid organlara veya dokulara taşınır. Bir lenf düğümüne ulaştığını varsayalım. (Ag) makrofajlar tarafından karşılanır ve fagosite edilir. Burada, makrofaj-lenfosit (B veya T olabilir) arası ilişkide, değişmiş ve belki de ribozomlara bağlanmış (Ag) molekülleri lenfosite geçebilir. Lenfositler uyarılır.

Lenfositlerin bazıları (B) önce lenfoblastlara, (immunoblast) sonra da plasma hücrelerine farklanırlar. Antikor sentez edilir ve kana verilir. Diğer lenfositler ise (T veya B olabilir) vasa efferensiya ile lenf akımına karışarak timusa ulaşırlar. Timusda, bir yandan mitosis ile çoğalırlarken diğer yandan da Lenfosit-Lenfosit, Lenfosit-Epitelyal hücreler arası ilişkilerle uyarılar ve faktörler hücreden hücreye taşınırlar. Lenfositlerin büyük bir kısmı (% 90) burda ölürken, diğer gurubu, tam duyarlı T lenfositler halinde kana ve oradan da bütün lenfoid organlara gider. Organa özgü yerleşim bölgelerinde yerleşir.

Sekonder ve hiperstimulasyonlarda, aynı döngü devam eder. Ancak, duyarlı lenfositlerin ve lenfoblastların çokluğu bol plasmosit ve antikor yapımını sağlar.

Kanımızca sitoplazmik ilişkiler hümoral ve hücresel immunite oluşunda ve devamlılığında önemli bir role sahiptir.

Hücreler arası ilişki, belki de hâlâ, kesin bir açıklığa kavuşamıyan embriyolojik farklanmalarda ve induksiyon fenomeninde de rol oynıyacaktır. Embriyolojik dokuların bu yönden incelenmelerinin yerinde olacağı kanısındayız.

Özet

Ferritin antijeni ile hiperstimule kılınmış sıçan mezenter lenf düğümleri ve timusları normalleri ile kıyaslanarak elektron mikroskopta incelendiler. Timusta lenfositlerin birbirleri ve epiteliyal retiküler hücreler ile olan sitoplazmik ilişkilerinin hücresel ve humoral immunitedeki rolü tartışıldı.

KAYNAKLAR

1. Roitt, I. M.: Essential Immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London and Edinburgh, 1971.
2. Aronson, M.: J. Exper. Med., **118**: 1083, 1963.
3. Schoenberg, M. D., Mumaw, V. R., Moore, R. D. Weisberger, A. S.: Cytoplasmic Interaction Between Macrophages and Lymphocytic Cells in Antibody Synthesis. Science, **143**: 964, 1964.
4. Büyüközer (Kerse), İ.: Hiperstimule Sıçan İnguinal Lenf Düğümünde Lenfosit ve Fagositik Retiküler Hücreler arasındaki münasebet. Çocuk Sağ. ve Has. Dergisi, **8**: 2, 118, 1965.

5. Bruton, O. C.: Agammaglobulinemia, Pediatrics, **9**: 722, 1952.

6. Büyüközer (Kerse), İ., Mutlu, Ş. K., and Pepe, F. A.: Antijen and Antibody Distribution in the Rat Lymph Node after Primary and Secondary Responses and after Prolonged Stimulation. Am. Jour. Anat., **117**: 3, 1965.

7. Kerse (Büyüközer), İ. :Lenf Düğümünün Elektron Mikroskopik Yapısı. Deniz Tıp Bülteni, **13**: 1, 1967.

8. Copenhaver, W. M.: Bailey's Textbook of Histology. Fifteenth Edition. The Williams and Wilkins Comp. Baltimore, 1964.

9. Leeson, C. R., Leeson, T. S.: Histology. W. B. Saunders comp., Philadelphia and London, 1966.

10. Bloom, W., Fawcett, D. W.: A Textbook of Histology. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London. Toronto, 1968.

11. Ham, A. W.: Histology. Six th Edition. J. B. Lippincott Comp. Philadelphia and London, 1969.

12. Lentz, T. L.: Cell Fine Structure. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, 1971.

13. Met Calf, D., and Wıadnowsky, M.: Autoradiographic Analysis of Lymphocyte Proliferation in the Thymus and in Thymic Lymphoma Tissue. Cancer Res., **26**: 483, 1966.

14. Greep, R. O., Weiss, L.: Histology, 3 th. Edition, McGraw-Hill Book Comp. 1973.

15. Mc Gregor, D. D.: Bone Marrow origin of Immunologically Competant Lymphocytes in the Rat. J. Exper. Med. ,**127**: 953, 1968.

16. Tınaztepe, K., Say, B., Erol, O., Berkel, İ., Tel, N., and Müftüoğlu, R.:Herediter Timus Displazisi ve Hücresel İmmunite. Çocuk Sağ. ve Hast. Dergisi, **12**: 2, 57, 1969.

17. Özsoylu, Ş.: İmmünite ve Timus. Çocuk Sağ. ve Hast. Derg., **8**: 1, 1965.

18. Lishner, H. W. and Di George, A. M.: Role of the Thymus in Humoral Immunity. Lancet, **2**: 1044, 1969.

19. Torbecke, G. J., Gordon, H. As et al.: Lymphoid Tissue and Serum Gammaglobulin in Young Germ Free chickens. J. Infect. Dis., **101**: 237, 1957.

20. Gordon, H. A.: Morphological and Physiological Characterisation of Germ Free Life. Ann. N. Y. Acad. Sci., **78**: 208, 1959.

21. Poliak, A., Campen, N., Clarkson, B. D., and Harven, C.: Idendification of Human B and T Lymphocytes by Scanning electron Microscopy. J. Exp Med., **138**: 607, 1973.

22. Simar, L. Y.: Ultrastructural Study of some relationships Between Plasma Cells and Macrophages. Path. Europ., **2**: 268, 1967.

23. Turner, D. R.: Immunological Competence of the Haemal node. J. Anat., **110**: 17, 1971.

24. Sharp, J. A. and Burwell, R. G.: Interaction (peripolesis) of Macrophages and Lymphocytes After Skin Homografting or Challenge with Soluble Antigens. Nature., **188**: 477, 1970.

25. Murray, R. G., Woods, P. A.: Studies on the Fate of Lymphocytes the Migration and Metamorphosis of in situ Thymic Lymphocytes. Anat. Rec. ,**150**: 113, 1964.

26. Sherman, J. D., et al.: Direct Injection of the Thymus with Antigenic Subtances.