

## PLAZMA HÜCRESİ VE LENFOSİTLERİN GELİŞMESİ VE İNCE YAPI DÜZEYİNDE İNCELEME

Yüksel Saran\*

İmmün sistem lenfoid organlar ile diğer organlardaki lenforetiküler doku, bağ dokusu, kan ve lenfte bulunan lenfositler ve plazma hücrelerini kapsar.

İmmün sistemin gelişmesi sırasında ve bütün hayat boyunca sayıları sabit kalacak biçimde lenfositlerin devamlı çoğaldığı ve herbirinin genetik olarak tek bir antijene karşı yanıt vermek üzere programlandığı kabul edilir (1,5). Böylece immün sistem morfolojik olarak benzeyen fakat herbiri farklı antijene reaksiyon göstermek üzere programlanmış olan lenfosit topluluğunu içerir. Antijen türüne göre çok çeşitli olma özellikleri, lenfositlerin gelişmesi sırasında belirir ve lenfosit DNA'sı üzerinde bulunan kodlama sırasının yeni düzenlenmesi sonucunda oluşur (2,3).

Lenfositler antijenle ilk karşılaşma ile «uyarılmış» olurlar (primer yanıt) ve bir seri morfolojik ve biyokimyasal değişmelere uyarlar (transformasyon). Bu durum poliferasyon ve differansiasyon ile sonuçlanır. Proliferasyon ile, ilgili hücrelerin sayısı artar, aynı antijene kodlanmış hücrelerin gelişmesine klonal büyüme (clonal expansion) denir. Differansiasyon ile hem «effektör» hem de «bellek» hücreler belirirler. Effektör hücreler, antijenle karşılaşmada aktif rol oynarlar; bellek lenfositler ise dinlenme duruma dönerler, fakat aynı antijenleri ile yeniden karşılaştıklarında daha büyük etki ile immün yanıtı başlatmada yeteneklidirler (sekonder yanıt).

Antijenle karşılaşmada iki farklı reaksiyon meydana gelir :

- 1 — Hücresel immün yanıtta, granulositler, makrofajlar ve lenfositler, doğrudan yabancı ajanlarla savaşır (sitolitik lenfositler).
- 2 — Humoral immün yanıtta ise immatür ve matür plazma hücreleri antijenle özel olarak birleşen protein yapısındaki antikorları sentezler ve salgırlar.

---

\* A.Ü. Tıp Fak., Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Doçenti.

Tek bir antijenin girişi ile hem hücreyel immün yanıt hem de antikor sekresyonu oluşabilir ve morfolojik olarak benzeyen fakat işlev yönünden ayrı türde olan T ve B lenfositlerinin her ikisi de aktivasyon gösterirler. T ve B lenfositleri fonksiyonel olarak birbirlerinden bağımsız değildirler. Aralarında sıkı ilişki bulunur. Yalnız bazı antijenler doğrudan B hücrelerini uyarırlar ve T lenfositleri katılmaksızın antikor yapımını oluştururlar. Humoral yanıt veren antijenlerin çoğu ile T lenfositler B hücreleriyle işbirliği yaparlar ve onların uyarılmaları ve farklılaşmalarında yardımcı olurlar (yardımcı T lenfositleri). Bundan başka farklı türdeki T lenfositleri ise (baskılayıcı T lenfositler), yardımcı T lenfositlerinin aktivitelerini baskılar ya da antikor oluşturan B hücrelerini etkileyerek antikor oluşmasını özel olarak engeller. İmmünolojik reaksiyonlarda antijen tanıtan hücreler lenfositlere yardım ederler (1,7).

Embriyonda lenfositler vitellus kesesi endodermi ile, splanknoplevra mezodermi arasında yer alan mezensemden oluşan ana hücrelerden farklılaşır. Doğum sırasında bu ana hücrelerin kaynağı kemik iliğidir. Ana hücrelerin T lenfositlere farklılaşması primer lenfoid organ olan timüste meydana gelir. B lenfositlerin farklılaşması ise embriyonal karaciğerde ve kemik iliğinde olur (1,5).

Hem timüste hem de kuşlardaki bursa fabricius'un memelideki karşılığı olan kemik iliğinde ana hücreler antijenden bağımsız çoğalmaya uğrar ve kendi uygun antijenleri ile karşılaştığında özel tipte immün yanıt vermek üzere genetik olarak programlanmış olan lenfositlere farklılaşır. Bunlar sonradan kan ve lenfe geçerek bağ dokularında, birçok bölgede epitel dokusunda yerleşirler. Makrofajlar, B lenfositlerinin farklılaşmaları ile oluşan plazma hücreleri ile birlikte retikulum hücreleri ve retikulum liflerinden oluşan «periferik» ya da «sekonder lenfoid organlar» grubunu oluştururlar. T ve B lenfositleri bu sekonder lenfoid organlar içinde antijene bağımlı olarak çoğalırlar ve «aktif» ve «bellek» hücrelere farklılaşırlar.

### **İmmun Sistem Hücrelerinin Histolojik Yapıları**

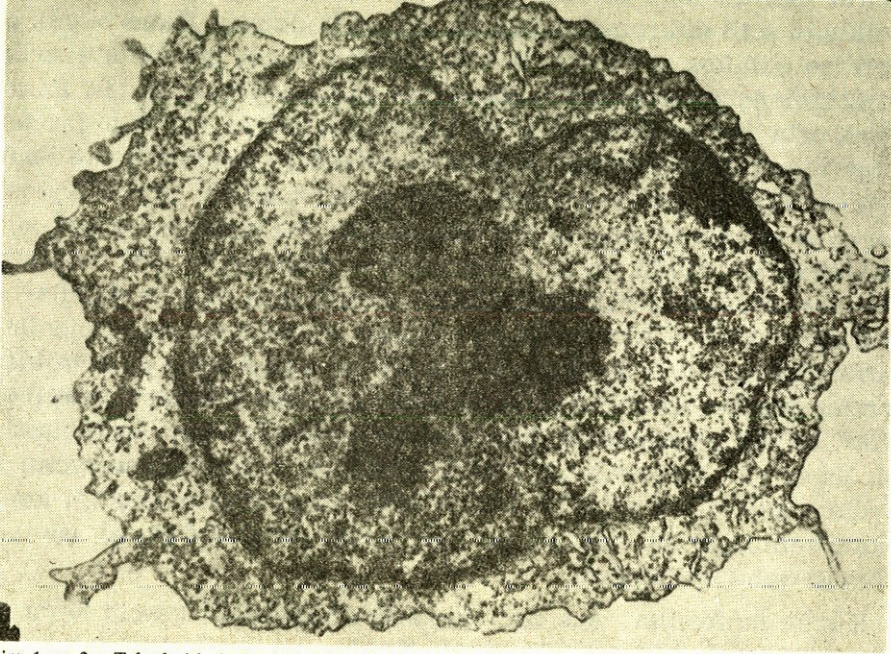
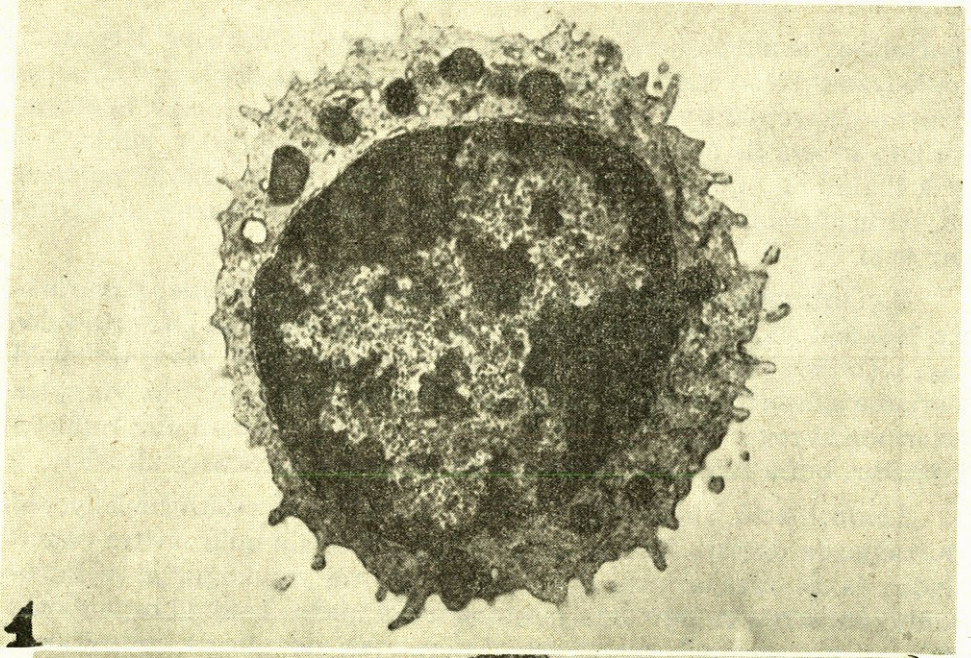
**Lenfositler :** Yuvarlak santral yerleşmiş nükleus içeren, özel granülleri olmayan, serbest ribozomlardan dolayı değişik derecede bazofili gösteren özellikleri ile karakterize hücrelerdir. Bunlar morfolojik olarak benzedikleri halde, fizyolojik olarak farklıdırlar. Lenfosit ailesi sadece T ve B lenfositler olmak üzere iki büyük hücreler grubunu içermez, aynı zamanda T ve B lenfosit grupları içindeki individual

lenfositler farklı antijenleri tanıma yeteneğine sahiptirler. Her tipin fonksiyonel yetenekleri, yaşam süreleri, farklılaşma dereceleri, iyonize olan radyasyonlara ve hormonlara duyarlılıkları değişebilir. Lenfositler kan ve lenf ile dolaşırlar, bağ dokusu ve epitele girerler, bunlar kemik iliğinde bulunur, timusu, lenf düğümünü, dalağın beyaz pulpasını, sindirim, solunum ve üriner yollardaki lenfoid gruplarını oluştururlar (4,6).

Sıvı ortamda buldukları zaman hareketsiz lenfositler yuvarlaklardır. Dokuda sık birarada olduklarında, birbirlerine olan basınçtan dolayı biçimleri poligonale şekil alır. Hareketli lenfositler yavaş ameboid ilerleme gösterir ve geçtiği aralığın şekline uyar. Katı, düz yüzeyler üzerinde hareket ederken karakteristik el ayası biçimini alır; nükleus baştadır, bunu birçok organeli içeren sitoplazmik bir kuyruk izler.

Lenfositlerin büyüklüğü; farklı organlarda ve çeşitli fonksiyonel durumlarda değişir. Kanda dolaşan lenfositler 4-8 mikrometre çapındadır, fakat yassılaştıkça, lüm üzerine yayma yapıldığında ve kurutulduğunda büyüklüğü 7-10 mikrometreye ulaşır. Lenfoid organlarda ve akut immunolojik reaksiyon göstermeyen dokularda lenfositlerin büyüklüğü 4-15 mikrometre çapları arasında değişir. Daha büyük şekilleri ise oldukça seyreklerdir. Bunlar genelde hücre büyüklüğü, çekirdek morfolojisi ve sitoplazmik bazofiliye dayanarak küçük (4-7 mikrometre), orta (7-11 mikrometre) ve büyük lenfositler (11-15 mikrometre) olarak sınıflandırılırlar. Ancak bu şekildeki sınıflandırma lenfositleri tariflemek için yararlıdır, fakat kesin değildir, çünkü lenfositlerin çapı ve organizasyonu devamlı değişir. Bu sınıflandırmaya göre kan lenfositleri küçük ve orta büyüklükte hücrelerdir, lenf lenfositleri değişen oranda büyük hücrelerdir, lenfoid organlar ve dokular ve her büyüklükteki hücre grubunu içerirler. Antijen ya da mitojenlerle uyarılma sonucunda 30 mikrometre çapına yakın olan mononükleer hücreler çoğalır. Bunlar değişik isim alırlar; blast hücreler, immunoblastlar, büyük pironinofilik hücreler, hemositoblastlar, lenfoblastlar gibi. Bu büyük lenfositlerin, küçük lenfositlerin transformasyonu ile meydana geldiği ve yeniden küçük lenfositleri oluşturabildiği konusu kanıtlanmıştır. Bu nedenle bu hücrelerin lenfoblast olarak isimlendirilmesi daha uygundur.

Küçük lenfositler, ince bir sitoplazma halkası ile çevrili koyu boyanan nükleusa sahiptir (Resim 1). Nükleus santral yuvarlak ya da hafif çentikli, düzensiz dağılmış heterokromatik kitleden zengindir. Nükleolus küçüktür ve yayma preparasyonlarda seyrek olarak



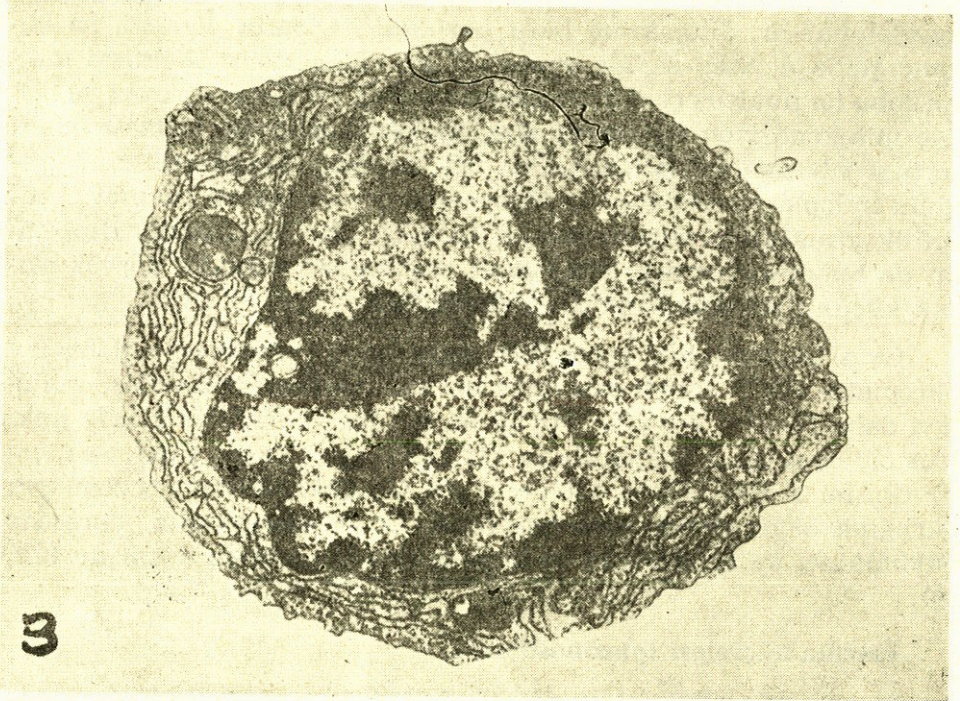
Resim 1 ve 2 : T lenfositlerin lenfoblara farklılaşması. 1 : Uyarılmamış bir lenfosit. 2 : Bitkisel kökenli aktivan bir madde ile uyarılan lenfositlerin lenfoblara farklılaşması. Aynı büyültmedeki her iki resim kıyaslanırsa, lenfoblarda hücre büyüklüğünde önemli derecede artma olduğu nukleusun ökromatik yapısının geliştiği ve belirgin bir nukleolus içeriği gibi özellikleri göze çarpmaktadır.

ayırılabilir. Sitoplazma hafif bazofildir. Giemza yöntemi ile boyandığında değişen sayıda azurofilik granüller içerir. Elektron mikroskobu ile nükleus çentigi yakınında küçük bir Golgi aparatı ve birkaç mitokondriyon ile çevrili olan diplozom gözlenir. Orta sayıdaki serbest ribozomlar sitoplazmanın her tarafında serpilmişlerdir, granüllü endoplazma retikulumu sisternaları seyrek olarak bulunur. Azurofilik granüllerin ultrastrüktürel karşılığı olan az sayıdaki lizozomlar da hücrenin içerdiği sitoplazmik organellere dahildir. Seyrek olarak küçük lipid damlaları da gözlenebilir.

Orta büyüklükteki lenfositler, daha büyük nükleus ve daha bol ökromatin içerir; sitoplazma daha bol olan serbest ribozomlardan dolayı daha bazofili gösterir. Büyük lenfositler ve lenfoblastlarda nükleus oldukça fazla ökromatiktir, bir ya da iki belirgin nükleolus içerir (Resim 2). Sitoplazma boldur ve çok sayıdaki serbest ribozomların varlığına bağlı olarak koyu bazofildir. Golgi aparatı orta derecede büyüklükte, mitokondriyon ve lizozomlar sayıca biraz artmıştır (8,9, 10).

#### **Plazma hücreleri (plazmositler) :**

Plazma hücreleri terimi, değişen miktarda fakat belirgin derecede granüllü endoplazma retikulumu varlığı ile karakterize olan bir dizi immatur ve matur (olgunlaşmamış ve olgun) hücreleri içine alır. Bunların işlevi antikorların sentezi ve salınmasıdır. Bunlar B lenfositlerinin farklılaşmalarının ileri evrelerini gösterirler. Plazma hücreleri dinlenme durumundaki lenf düğümünün nodüler kordonlarında, dinlenme durumundaki dalağın marginal bölgesi ve kordonlarında ve vücut bağ dokularına yayılmış olarak bulunur. Bunlar özellikle intestinal mukozanın lamina propriyasında çok sayıdadır, burada bunların çoğunun İmmunoglobulin A oluşturdukları, immünofloresan yöntemleriyle gösterilmiştir. Akut evredeki bir humoral immun yanıt süresince lenf düğümü korteksinin derin kısımlarında, dalağın kırmızı ve beyaz pulpa sınırında çok sayıda imatur plazma hücreleri görülür. Olgun plazma hücreleri kan ve lenfe girmezler. Bununla beraber bir antijenik uyardan sonra, lenfte bunların immature olanları görülür. Bundan başka kanda lenfositlere benzer şekilde, ışık mikroskobu düzeyinde küçük lenfosit büyüklüğünde; santral nükleuslu, fakat elektron mikrograflarla tipik plazma hücreleri gibi bol granüllü endoplazmik retikulum gösteren belli sayıda hücreler görülür (Resim 3).



Resim 3 : Periferik kandan alınan olgunlaşmamış bir plazma hücresi. Sitoplazma oldukça gelişkin ve yaygın endoplazma retikulumu içeriyor. Bu hücrenin daha olgunlaşmasıyla, nükleus kromatini daha yoğunlaşır, sitoplazmanın büyüklüğü artar ve endoplazma retikulumu sisternaları sıkıca birbiri üzerine paralel düzenlenme göstererek tertiplenirler.

Plazma hücreleri 6-20 mikrometre çapındadır, lokalizasyonlarına bağlı olarak yuvarlak, uzunca, bazan poligonal biçimdedir. Işık mikroskobu ile incelendiğinde olgun hücreler küçüktür ve eksantrik yuvarlak nükleus, küçük bir nükleolus içerirler. Çekirdek zarına komşu radyer düzenlenmiş kaba heterokromatik kitleler araba tekerleği görünümündedir. Sitoplazma nükleusa komşu bulunan diplozom ve çevresinde Golgi apareyini içeren, belirgin bir soluk alan dışında bazofilitir (1,6,11).

Elektron mikrograflarla plazma hücrelerinin sitoplazmik bazofilinin çoğu kez içini dolduran materyel ile genişlemiş görülen keselerden oluşan, çok iyi gelişmiş granüllü endoplazmik retikuluma bağlı olduğu belirgindir. Ferritin ya da Horseradish peroksidaz ile immün işaretlenmeyi gösteren deneyler granüllü endoplazma retikulumu sisternalarının içeriğinin büyük kısmını antikorun oluşturduğunu göstermiştir. Olgunun plazma hücrelerinde Golgi apareyi büyüktür, mi-

tokondriyonlar az sayıda ve kristalar belirgin değildir. Az sayıdaki bir kısım plazma hücrelerinde granüllü endoplazma retikulumunun bir ya da birkaç sisternası yoğun bir materyel kitlesi ile genişlemiş görülmür. Russel cisimcikleri denen bu inklüzyonlar ışık mikroskobu ile kolayca görülebilir, bunlar henüz tamamlanmamış immunglobulin moleküllerinden oluşurlar. Russel cisimciklerinin hatalı sentez sonucu ortaya çıktığı, ya da antikorun hücre içi transportunun kusurlu oluşunun bir işareti olduğu öne sürülmüştür, fakat bu varsayım kesin kanıtlanmış değildir (2,6).

Plazma hücreleri serisinin olgunlaşmamış öncülerini (plazmoblastları), lenfoblastlardan ya da büyük lenfositlerden ayırdetmek güçtür. Nukleus kromatinden zengindir, büyük bir nukleolus içerir. Sitoplazma dar sisternalı granüllü end oplazmik retikulum ve çok sayıda serbest ribozomlar içerir. Plazmoblasttan plazmosite geçişte, kromatinin giderek yoğunlaşması, nukleolusun büyüklüğünün azalması, serbest poliribozomların kaybolması, Golgi apareyinin büyümesi ve son derece gelişmiş granüler endoplazma retikulumunun görülmesi gibi özellikler ortaya çıkar. Retikulum sisternaları birbirine paralel konsantrik diziler halinde ve antikorların birikmesiyle genişlemiş olabilir. Bu farklılaşmaların olduğu ana evrelerde bu hücreler çoğunlukla proplazmositler olarak isimlenirler (1,6).

### KAYNAKLAR

1. Benacerraf B. and Unanue E.R. : Textbook of immunology, Baltimore, Williams and Wilkins 1984.
2. Brownstein D.G., Reber A.H. : Immunology of lower respiratory tract. Amer. J. Pathol. 98 : 2, 499-514, 1980.
3. Gordier Ac, Haumont Sm. : Development of thymus, parathroids and ultimo-bronchial boides in NMRI and nude mice. Am. J. Anat. 157 : 227, 1980.
4. Farr, A.G., Cho, Y. and De Bruyn, P.H. : The structure of thsinus wall of the lymf node relative to its endocytic properties and tras mural cell passage. Am. J. Anat. 157 : 265, 1980.
5. Fissuc, A.S., De Martini, J.C. : Mitogen-induced blastogenesis of periphiral blood and efferent lymph lymphocytes from sheep. Amer. J. Vet. Res. 43 : 4, 629, 1982.
6. Fossum, S. : Distribution of ferritin and colloidal corbon in the draning lump nodes after foot-pad injection J. Immunol. 12 : 433, 1980.

7. Hoefsmit, E.C.M. : Macrophages, Langerhans cells, interdigitating and dendritic accessory cells. *Experimental Med. Biol.* 149 : 463, 1982.
8. Steinman, R.M.; and Nussenzweig Steinman, Dendritic cells, feafure and functions. *Immunol. Res.* 53 : 127, 1980.
9. Stevens, S.K., Weisman I.L. and Butcher, E.C. : Differences in the migration of B and T lympho cytes. *J. Immunol.* 128 . 844, 1982.
10. Tew, J.G. : Dendritic cell in the immune response : charaeteristics and recommended nomendature. *J. Cell Immun.* 31 : 371, 1982.
11. Tizard, I. : Antigen structure and immünogenetity. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 181 : 10, 978, 1982.