

*İMMÜN SİSTEM
DOKULARI*

İMMÜN SİSTEM DOKULARI

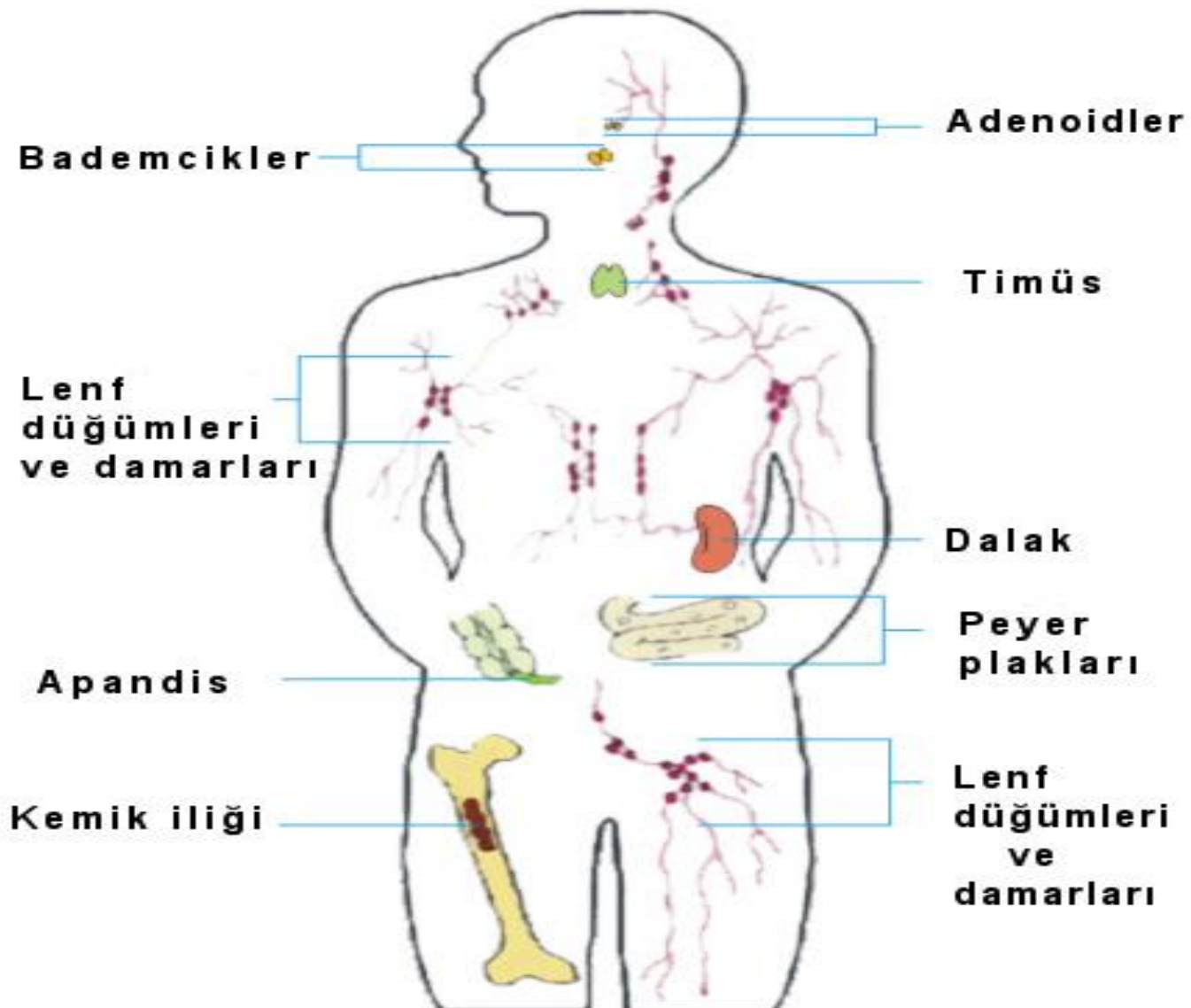
- Bağışıklıkta görev alan hücrelerin özellikle lenfositlerin meydana gelişi, üretiminin düzenlenmesi ve antijene hassas hücrelerle antijen arasındaki ilişkilerin meydana gelmesi gibi fonksiyonlar lenfoid organlarda gerçekleşmektedir.

Yaptıkları görevlere göre lenfoid organları ayrı gruplar halinde inceleyebiliriz;

- Kemik İliği ve Fetal Karaciğer : Lenfositlerin kaynağını oluşturur.
- Kemik İliği, Timus veya Bursa Fabricius: Lenfosit gelişimini düzenler.
- Dalak, Lenf Düğümleri, Kemik iliği, Peyer Plakları: Lenfositler ile antijen arasındaki ilişkilerin olduğu ve kontrol edildiği bölgelerdir.

Lenfoid organlar, hücrelerin yapılışına, farklılaşmasına ve immün reaksiyon göstermesine bağlı olarak iki gruptur ;

- PRİMER LENFOİD DOKULAR
- SEKONDER LENFOİD DOKULAR



PROF.DR. NURSEL GÜL

1-PRİMER LENFOİD ORGANLAR

- Yeni lenfositlerin antijene bağımlı olmaksızın otonom olarak yapıldıkları ve immün reaksiyon oluşturma yeteneğini kazandıkları yerlerdir. Bu organlar yukarıda da açıklandığı gibi, **kemik iliği**, **timus** ve kuşlardaki **Bursa Fabricious**'tur.

A - KEMİK İLİĞİ

Embriyonal gelişimin erken safhalarında lenfoid ana hücreler, omentum (bağırsak zarı)'dan, daha sonraları fetus karaciğerinden, kuşlarda ise yumurtanın sarısından meydana gelir. Fetusun ileri safhalarında ve erginde lenfoid hücre oluşumu kemik iliğinde gerçekleşir.

- Kemik iliği, uzun kemiklerin ortasındaki silindirik boşluklarda, kaburganın, omurların, sternumun (göğüs kemiği), kafatasının yassı kemikleri ile pelvisin (leğen kemiği), süngerimsi kemiğin trabeküla denen ağsı boşluklarında bulunur. Vücut ağırlığının % 4-6'sını oluşturur. Yumuşak ve çok sayıda hücre içeren bir dokudur. Yapısında kan hücrelerinin öncülleri, yağ hücreleri, makrofajlar, retiküler hücreler ve retiküler fibriller bulunur. Hücre tiplerinin oranları yaş, hastalık ve iskelet sisteminin çeşitli bölgelerinde değişiklik gösterir.
- Kemik iliği, kırmızı ilik ve sarı ilikten oluşur. Doğumda, tüm kemikler hemopoietik olarak aktif koyu kırmızı ilik ile doludur. Kırmızı renk çok fazla sayıda üretilen alyuvarlar yüzündendir. Dört-beş yaşına gelince ilikte yağ hücresi artmaya başlar. Böylece iliğin rengi koyu kırmızıdan sarıya dönüşür. Hemopoietik olarak aktif olan kırmızı iliğin nispeten aktif olmayan sarı iliğe dönüşümü erken başlar ve daha sonra uzun kemiklerin distal kısımlarında devam eder.
- Sarı kemik iliği, yağ hücreleri bakımından zengindir. Yağ deposu görevi yapar ve bazı şartlarda kan hücreleri yapımında görev alır. Erişkinlerde kırmızı kemik iliği yalnız humerus (üst kol kemiği) ve femurun (uyluk kemiği) proksimal uçlarında, ayrıca omurda, kaburgalarda, sternumda ve kalça kemiğinin yan üst parçasında bulunur.

- Kırmızı kemik iliğinde bütün kan hücrelerinin yapımı gerçekleşir. **Eritropoiez** (alyuvar yapımı) sinüslerin yakınında olurken, granülositler hemopoietik alanların merkezine yakın bir yerde gelişirler. Megakaryositler de sinüs duvarlarına yakın yer alırlar. Makrofaj ve lenfositler kemik iliğinde dağınık bulunurlar.
- Yağ hücreleri ise destekleyici retiküler hücrelerde yağ birikimi ile oluşur. Bu yüzden bu hücreler sinüslere yakındır. Kemik iliğinde çok az sayıda hücre kendi kendine bölünme ve farklılaşma özelliğine sahiptir. Bu hücrelere **kök hücreler** denir. Eğer bu hücreler olgun kan hücrelerinin değişik tiplerine farklılaşma özelliğine sahipse o zaman bunlara **pluripotent hemopoietik kök hücre = PHSC** (Çok potansiyelli kan hücresi üretebilen kök hücre) denir.
- 1960'lardan sonra kemik iliğinde mezenşimal kök hücreleri keşfedilmiştir. Bu hücreler farklılaşarak osteoblast, kondroblast, fibroblast hücreleri ve yağ hücrelerini meydana getirirler. Kemik iliğinde her 10000-15000 hücreden sadece biri hematopoetik kök hücresidir. Ergin kök hücreleri kemik iliğinde dağınık olarak bulunurken, ince bağırsakta toplu olarak bağırsak kıvrımlarında yer alırlar. Bu hücreler önce bölünüp sonra farklılaşarak; Goblet hücresi, emici hücreler, Panet hücreleri ve enteroendokrin hücrelerini oluştururlar.

- Kemik iliğindeki ergin kök hücreleri kanama durumunda ve aşırı kan kaybında bölünüp farklılaşarak dolaşımdaki kan hücrelerini oluştururlar. **Kaslarda bulunan satellite hücreleri de ergin kök hücresidir.** Zarar gören ve ölen kas hücrelerinin yerine satellite hücreleri aktifleşip kas hücresine dönüşür. Eğer satellite hücreleri zarar görüp, sayısı azalırsa kaslar yenilenemediği için zayıflar ve kas hastalıkları ortaya çıkar. Yaşlılarda da bu durum görülür. Derinin epidermis tabakasının bazalinde yer alan epitel hücreleri de ergin kök hücreleridir. Bu hücreler bölünüp farklılaşarak derinin yüzeyindeki keratinli hücreleri oluştururlar.
- PHSC bulunduğu yerde ancak 2-3 tanedir. PHSC çok yavaş bölünerek diğer hücre tiplerini oluşturacak olan **unipotent ikincil kök hücreleri** yapar.
- Bölünme ve öncülerin farklılaşması sitokinler tarafından stimüle edilirler. Bu büyüme faktörleri her bir koloni için farklıdır. Bunlara **Koloni Stimüle Eden Faktörler (CSF)** denir. Bunlarda bazı T lenfositleri tarafından salgılanırlar.
- **İnterleukin-3 (IL-3)** ve multi- koloni stimüle eden faktör (**M-CSF, G-CSF, GM-CSF**), ve **Multi-CSF** vb örnek verilebilir. Ayrıca **IL-1, IL-6 ve IL-7** Faktörleri de salgılamaktadırlar. Bunlardan **IL-7 B lenfositlerinin öncülerini uyarırlar.** IL-3 bütün kök hücrelerini uyarır. Kemik iliğindeki makrofajlar granülosit ve monosit kolonilerini stimüle eden faktörleri salgırlar. Bu faktörler, PHSC üzerine etki ederek, ikincil kök hücre oluşumunda ve bu hücreden meydana gelecek olan kan hücresi tipinin belirlenmesinde çok önemli rol oynar.

■ Unipotent ikincil kök hücreleri şunlardır :

- Eritrosit kolonisi oluşturacak kök hücre (CFU-E),
- Megakaryosit kolonisi oluşturacak kök hücre (CFU-MEG),
- Nötrofil lökosit ve monosit kolonisi oluşturacak kök hücre (CFU-GM),
- Eozinofil lökosit kolonisi oluşturacak kök hücre (CFU-EOS),
- Bazofil lökosit kolonisi oluşturacak kök hücre (CFU-BAS).
- Koloni oluşturan unipotent kök hücreler çok hızlı bölünme kapasitesine sahiptirler.

- Kemik iliğindeki hemopoietik hücreler, retiküler hücreler ve yağ hücreleri ince duvarlı toplardamar sinuslarının yoğun ağı etrafındaki damar dışı boşluklarda yer alır. Kemik iliğinin damarlaşması kemik dokusunun besleyici atardamarından kaynaklanır. Damar dallanmaları kemik içinde ilerlerken, kemik iliği içinde kılcal damarlar ve ince duvarlı sinüzoidler oluşmaya başlar. Kemik iliğindeki sinüzoidlerin çapı 50-75 mm kadardır. İnce bir endotelle örtülüdür. Bu endotel tabakasının altında bilinen özellikte bir bazal lamina bulunmaz; ancak benzer yapıda bir damar dışı materyal bulunabilir.
- Kırmızı kemik iliğindeki stromada retiküler hücreler (**adventisiyel hücreler**) endoteli dıştan sarar. Kemik stromasını oluşturan retiküler fibrilleri sentezleyen bu hücreler, sinüsler arasında dolduran hemopoietik hücrelerin oluştuğu kordonların içine doğru uzantılarını gönderir. Endoteli dıştan saran retiküler hücrelerin mekanik olarak destekleyici bir işlevi olduğu sanılmaktadır.
- Normal kemik iliğindeki destekleyici retiküler hücrelerin, sinüslerin lümenine bakan taraflarında % 40-60 oranında yer kapladığı tahmin edilmektedir. Retiküler hücreler kanda dolaşan toksin ve hormonların etkisiyle şekil değiştirerek, dolaşıma daha hızlı ve fazlaca kan hücresi girebilmesi için endotel yüzeyle ilişkilerini biraz azaltırlar.

- İlikte makrofajlar da yer almaktadır. Makrofajlar, gelişmekte olan eritroblastlara demir aktarırlar ve olgun eritrositlerin attıkları nukleusları fagosite ederler. Kemik iliğindeki makrofajlar ve lenfositler, adventisiyel hücrelerle sarılmış kümeler halindedir. Hatta bu hücreler yağ hücreleriyle sarılarak hematopoietik dokuyu korurlar. Bu özellikleri nedeniyle kemik iliğinin bu kısmı sarı olarak görünür.
- Kemik iliğinde oluşan kan hücrelerinin endotel hücrelerinin arasından dolaşım kanına geçerler. Göç edecek hücre endotel hücrenin zarına değip baskı yapar. Bu iki hücre birleşerek aralarında geçici bir **göç poru** oluşturur. Bu açıklık hücre geçerken biraz genişleyebilir; ama hiçbir zaman 4 μm ' dan fazla çaplı olmaz. Kan hücresi sinüs lümenine geçtikten kısa bir zaman sonra, endotel hızlı bir şekilde onarılır.

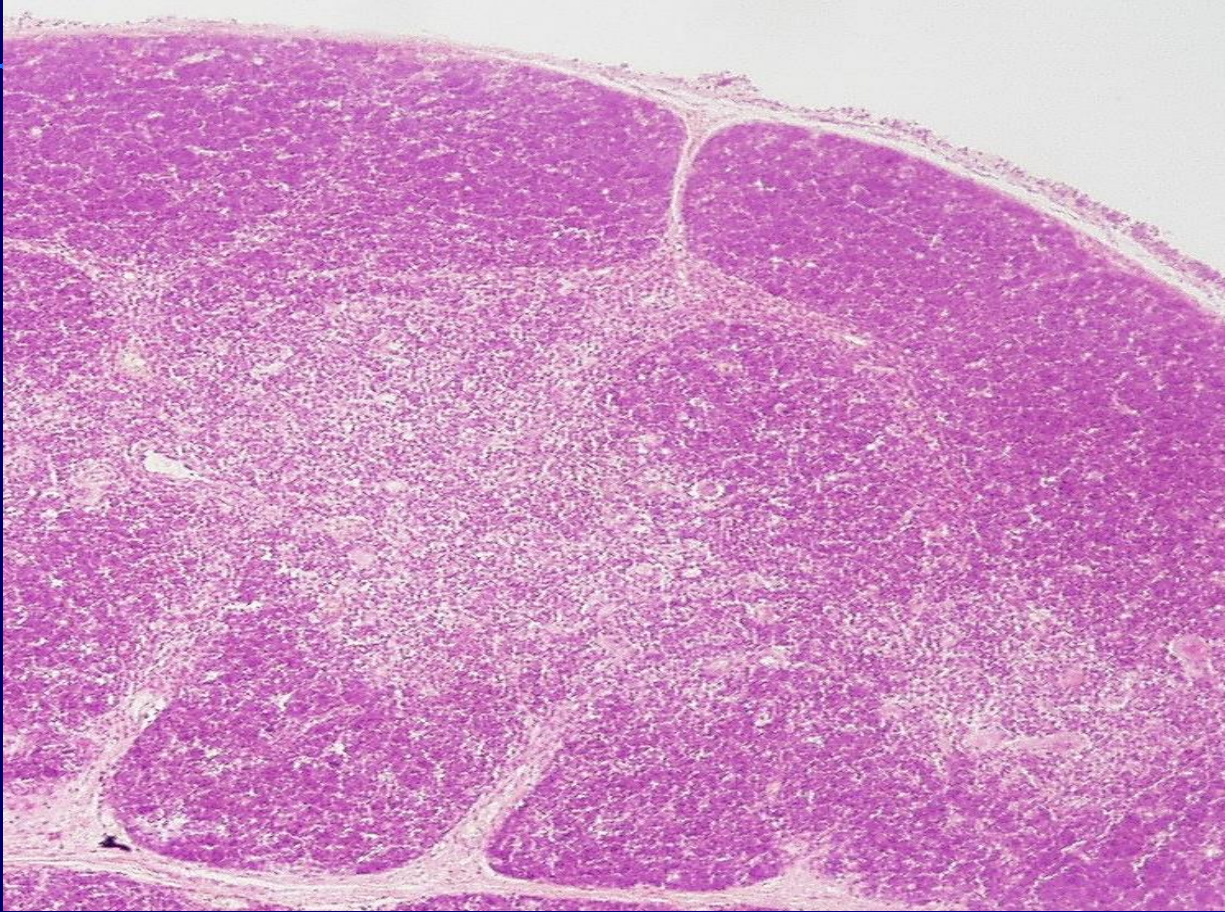
Ergindeki kemik iliği, mononükleer fagosit sistem hücreleri (Lenfositler ve monositler) ile dolaşan kanda bulunabilecek antijenleri yok ederler. **Kemik iliğinin başlıca üç temel görevi vardır;**

1. Lenfositler dahil tüm kan hücrelerini meydana getirmek,
2. Mononükleer fagosit sistem hücrelerini taşımak,
3. Antikor meydana getirmek (B lenfositleri burada olgunlaşır).

B- TİMUS

- Göğüs bölgesinde yer alan renksiz ve iki loblu primer lenfoid organdır. Yeni doğanlarda 12-15 gram ergenlik döneminde 30-40 gram'dır. Daha sonraki yaşlarda ise yavaş yavaş geriler 10-15 grama iner ve etrafını yağ doku sarar. Timus, epitel hücre grubundan meydana gelmiştir. Timusu saran ve bağ dokusundan oluşan bir **kapsül** vardır. Kapsül loblar içine **trabeküla** denen uzantılar göndererek lobüller oluşturur.
- Her lobül korteks ve medulla olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Korteks, T lenfositlerinin kemik iliğinde yapıldıktan sonra kan dolaşımıyla gelip olgunlaştıkları bölgedir. Korteks retiküler liflerle çevrili değişik gelişme evrelerinde bulunan lenfosit (**timosit**) kümelerini oluştururlar. Korteksteki bu lenfositler olgunlaşmamış hücrelerdir. Bunlar epitel hücrelerinden salgılanan **timik hormonlar** aracılığı ile olgunlaşırlar.

Timusun genel histolojik yapısı



- Lenfositler, kortekste herhangi bir antijen uyarılması olmadan hızla bölünerek sayılarını artırır. Yeni meydana gelen hücrelerden bir kısmı (Kemiricilerde % 5, danalarda % 25) ölür, bir kısmı ise medullaya göç eder. Böylece timusta olgunlaşmış T hücrelerinden oluşan hücre popülasyonu görülür. Lenfosit oluşumu sırasında timusta bakıcı ya da yardımcı hücreler (NURS CELL) de görülmektedir. Bu hücreler, T lenfositlerinin yarısını yakalayıp medullaya doğru tekrar bırakırlar.
- Medullada ise epitel hücreler, olgunlaşmış T lenfositleri ve dendritik hücreler bulunur. Hassal cisimcikleri denen ve görevi henüz tam olarak bilinmeyen epitel hücrelerin oluşturduğu yapılar da medullada yer alır. Hassal cisimciklerindeki bu epitel hücreleri, keratinleşmiş dejenere hücrelerdir. Medullada küçük ven damarları bulunur.
- Timusun lobuller arası bağ dokusunda bulunan kılcal damarlar korteksten geçer ve medullaya yayılırlar. Korteksteki kılcal damarların bazal laminası oldukça kalındır. Bazal lamina, bariyer oluşturarak dolaşan antijenlerin süzülmesini engeller. Timus bezinde lenf damarları bulunmaz. Eğer organizmadan timus çıkarılırsa enfeksiyonlara karşı hassasiyet artar ve dolaşan lenfosit sayısı azalır. Dolayısıyla hücresel ve humoral bağışıklıkta gerilemeler olur.

Timus Bezi Hormonları

- Timus bezi endokrin bez gibi çalışır. Çünkü epitel hücreleri polipeptid yapısında hormon salgılar. Bunlardan **timozin** hormonları pre T hücrelerinin olgunlaşmasını ve farklılaşmasını uyarırlar. Alfa, beta ve gama olmak üzere üç çeşittirler.
- **Timopoietinlerin**, her biri 49 amino asitten oluşan I ve II tipleri vardır. Bu hormonlar bazı otoimmün sistem hastalıklarında süpressör (baskılayıcı) T hücrelerinin oluşmasını uyararak regülatör görevini üslenmişlerdir.
- **Timik Humoral Faktör (THF)** hormonu 3220 daltonluk molekül ağırlığına sahiptir ve T lenfositlerinin farklılaşmasını sağlarlar.
- **Faktör Timik Serik (FTS)**, Thymülin, timus epitel hücreleri tarafında salgılanır. Bu hormon gelişmemiş T hücreleri üzerinde marker moleküllerini ve hücrelerde cAMP' nin oluşmasını sağlar.
- **Timositimülin** 12000 daltonda küçük bir polipeptittir. T hücrelerinin farklılaşmasını uyarır. Ayrıca farelerde bazı timörlere karşı dayanıklılık sağlar.
- **Ubiquitin** timopoietin özelliğine benzeyen bir hormondur. Bazı otoimmün sistem hastalıklarında süpressör (baskılayıcı) T hücrelerinin oluşmasını uyararak, immün reaksiyonlarını kontrol altında tutarlar.

C-BURSA FABRICIUS

- Kuşlarda bulunan lenfo-epiteyal bir bezdir. Bağırsakta kloaktan önce yer almıştır. Cıvcivin yumurtadan çıkmasından itibaren gelişir ve iki haftada maksimum büyüklüğe erişir. Bezde katlanmalar mevcuttur ve epitel içine gömülmüş lenfositler bulunur.
- Bir kanalla kloaka bağlanmış kese içinde lümene doğru uzanmış epitel katlanmaları vardır. Lenfoit hücreler bu katlanmalar boyunca foliküller halinde gruplanmıştır. Her bir folikülde korteks ve medulla vardır. Korteks içinde lenfositler plazma hücreleri ve makrofajlar bulunur.
- Korteks ve medulla arasında kılcal damar ağı bulunur. Bunların altında epteryal hücreler yayılmıştır. Medullada mitotik epitel hücreler vardır. Medulla merkezinde lenfoblastlar ve lenfositler bulunur. Bursa Fabricius antikor meydana getiren hücrelerin yani B lenfositlerinin farklılaştığı ve olgunlaştığı yerdir. Bu organ aynı zamanda sekonder lenfoid organ olarak görev yapar. Bazı antijenlerin yakalanmasını ve antikor sentezini yaparlar. Memeli hayvanlarda bu keseye karşılık bağırsak lenfoid dokuları bulunmaktadır. Örneğin, Peyer Plakları.