

## BÖLÜM 3

# LENFOİD SİSTEM HİSTOLOJİSİ

İlkay PİŞKİN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Lenfoid sistemi, lenfositlerin yoğun olarak bulunduğu hücreler, dokular ve organlar oluşturmaktadır. Lenfositler, doku ve organlarda diffüz şekilde olabileceği gibi nodüller (foliküller) şeklinde bulunabilirler. Lenfoid doku ve organlar, lenfositlerin proliferasyonu (çoğalma), maturasyon (olgunlaşma), differansiasyonundan (farklılaşmasından) ve gelişimlerinden sorumludur. Lenfositler, antijenler ile tanıştıklarında immün yeteneklerini lenfoid sistemde kazanırlar. Fetal karaciğer, prenatal ve postnatal kemik iliği ve timus primer (merkezi) lenfoid organları oluşturur. Dalak, tonsiller, apendiks, lenf düğümleri, mukoza ile ilişkili lenfoid dokular (Bronş ile ilişkili lenfoid doku: BALT; Bağırsak ile ilişkili lenfoid doku: GALT, Peyer plakları) sekonder lenfoid organları oluşturur.

### LENF DÜĞÜMÜ (LENF NODU)

Lenf düğümleri ve diğer ikincil lenfatik dokular, etkili bağışıklık tepkileri oluşturmak için son derece uzmanlaşmış mikroçevrelerdir. Adaptif bağışıklık sisteminde antijenlerin konsantrasyonu, lenf düğümlerindeki antijen sunan hücreler ve naif lenfositlerin, T hücresi ve B hücresi aktivasyonunu ve bunların efektör hücrelere farklılaşmasını sağlar. Lenf düğümü, hücrelerinin büyük çoğunluğu (yaklaşık %95'i) lökositler olmasına rağmen, kan damarı endotel hücreleri, lenfatik endotelial hücreler ve fibroblastik retiküler hücreler dahil olmak üzere farklı lökositik olmayan stromal hücre tipleri lenf düğümünün işlevi için gereklidir (1).

Bağışıklık sisteminde lenf düğümlerinin büyük önemi vardır. Çoğunlukla vücutta inguinal ve aksillar bölgede daha yoğun bulunurlar. Lenf düğümlerinin esas fonksiyonu yabancı patojenlerin filtrasyonu ve fagositozudur. Yabancı patojenler, lenf düğümünün retiküler bağ dokusu içerisinde yakalanır ve doku içerisindeki makrofajlar tarafından yok edilir. Lenf filtrasyonu sayesinde yangı kaynağı lokalize şekilde kalır ve vücudun diğer kısımlarına veya genel dolaşıma girmesi önlenmiş olur (2). Lenf düğümü düzensiz sıkı bağ dokusu yapısındaki kapsül ile

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr., AYBÜ Tıp Fakültesi Histoloji & Embriyoloji AD., ilkaycorumluoglu@gmail.com

çevrelenmiştir. Lenf düğümünün konveks yüzünde çok sayıda afferent (getirici) lenfatik damarlar bulunur. Lenf, çok sayıda afferent lenfatik damarlar ile kapsüle giriş yapar. Afferent lenfatik damarlarda lenfin geriye akışını önlemek için kapaklar bulunmaktadır. Tek bir efferent lenfatik damar hilum bölgesinde lenf düğümünü terk eder ve efferent damarlar ile çıkan çok sayıda antikor içeren lenf tüm vücuda dağılır (2,3). T hücreler lenfatik düğümün derin kortikal veya parakortikal (parakorteks) bölgesinde bulunmaktadır. B ve T lenfositler lenf düğümünde aktive olur, üretilir, depolanır ve dolaşıma verilir. Lenf düğümüne ulaşan B hücreler, dış korteksin lenfatik folikülünde birikir (2).

B hücreler antijen sunan hücreler tarafından aktive olduğunda, lenfatik folikülün merkezi bölgesinde proliferer olur ve germinal merkezde açık boyalı alan olarak tanımlanır (2). Kan ve lenf dolaşımı arasındaki lenfosit sirkülasyonu, lenf düğümü, tonsil, peyer plakları ve dalakta meydana gelir. Dolaşımda bulunan B ve T hücreleri arterler ile lenf düğümüne giriş yapar. Kan dolaşımına ulaşan tüm lenf ve efferent lenfatik damarlar ile lenf düğümünden ayrılan lenfositler tekrar kan dolaşıma döner (2) Lenf Düğümünün görevleri: (a) Lenf sıvısının süzülmesi, (b) B hücrelerinin proliferasyonu ve maturasyonu, (c) CD4<sup>+</sup> yardımcı T hücreler lenf düğümünün iç kortekste lokalize olurlar (3).

## **LENF DOLAŞIMI**

Afferent lenfatik damarlar kapsülü delip subkapsüler sinüse açılırlar. Subkapsüler sinüsten paratrabeküler sinüsler çıkar ve korteks bölgesine girerler. Medulla içerisinde medulla kordonları ile çevrelenen paratrabeküler sinüsler, medulla sinüsleri olarak devam eder. Ayrıca, subkapsüler sinüsler, hilum bölgesinde medulla sinüslerine boşalırlar ve efferent lenfatik damarlar ile bağlanmak için kapsüle girerler (3).

## **KORTEKS**

Korteks, dış korteks ve iç korteks olarak ikiye ayrılır. Dış kortekste, B hücrelerinin yoğun bulunduğu lenf folikülleri ve lenf sinüsleri içerir. İç kortekste CD4<sup>+</sup> yardımcı T hücreler ve bu hücrelerin doku içerisine geçmesini kolaylaştıran yüksek endotelli venüller bulunmaktadır (3).

## **İÇ KORTEKS (DERİN KORTEKS)**

İç kortekste özgül bir antijenle karşılaşan CD4<sup>+</sup> T hücreler, B hücrelerinin proliferasyonu ve differansiasyonunu indükleyerek etkileşimde bulunurlar. Lenfositlerin çoğu parakortekste bulunan ince duvarlı post kapiller venüller ile lenf düğümüne giriş yapar. Post kapiller venüller lenfosit-homing reseptörlere sahip uzun kübik

veya prizmatik endotel ile döşelidir. Venüller uzun endotel hücreleri ile döşeli olduklarından yüksek endotelli venüller (HEV) olarak adlandırılır. HEV'ler lenf düğümlerinde anatomik olarak farklı post-kapillerdir ve dalak hariç diğer ikincil lenfoid organlarda bulunur (4).

Kan dolaşımındaki lenfositler endotel yüzeyindeki reseptörlerce tanınır ve kan dolaşımından ayrılarak lenf düğümüne girerler. Lenf aracılığı ile diğer lenf düğümlerine ve sistemik dolaşıma katılmaları sağlanır (2). Yüksek endotelli venüller, tonsiller, apendiks, ileum'daki peyer plakları ve timüs korteksinde bulunur ancak dalakta bulunmaz (2,3). Lenfositlerin hücre zarlarında eksprese edilen L-selektin ile CD34 ve GlyCAM-1 gibi sülfatlanmış sialomusin ligandları ile lenf düğümlerinin yüksek endotelyal venülleri (HEV) arasındaki etkileşimi, lenfositlerin sistemik dolaşımdan lenf düğümleri içerisine girişini sağlamaktadır (5).

## **MEDULLA**

Medulla, hilum bölgesi hariç korteksle çevrelenmiştir. Hilum, tek bir arterin lenf düğümüne girdiği, tek bir venin ve efferent lenfatik damarın lenf düğümünü terk ettiği konkav (iç bükey) yüzüdür. Medulla, medulla sinüslerinden ve medulla kordonlarından oluşur. Medulla sinüslerini retiküler hücreler ve makrofajlarca kuşatılmış endotelle döşeli boşluklar oluşturur. Medulla kordonlarını, B hücreler, makrofajlar ve plazma hücreleri oluşturmaktadır. Kortekste antijen ile uyarılan B hücreler, plazma hücrelerine dönüşürler ve medulla sinüslerine göç ederler (3).

## **LENF FOLİKÜLÜNÜN YAPISI**

Kortekste lokalize olan lenf folikülleri proliferen olan B hücrelerin (lenfoblastik hücreler) bulunduğu germinal merkez (doğurgan merkez), makrofajlar, foliküler dendritik hücreler (FDC), retiküler hücrelerden oluşur. Retiküler hücreler destekleyici hücrelerdir ve dokunun stromasını oluşturan retiküler lifleri (Tip III kollajeni) sentezler. Germinal merkez antijenik stimuluslara yanıt olarak gelişir ve sekonder (ikincil) lenf foliküllerinin oluşmasını sağlar. Primer (birincil) lenf folikülün germinal merkezi yoktur. Foliküler dendritik hücreler (FDC), lenf folikülü içerisinde ağ oluşturan dallanmış hücre gruplarıdır. FDC'ler germinal merkezin kenarlarında olgun (matür) B hücreleri ile temasta olurlar. Olgun B hücrelerin, yüksek afiniteli yüzey immunoglobuline bağlı antijeni sunan FDC hücreleri ile etkileşimleri bu hücreleri apoptozdan korur. Düşük afiniteli yüzey immunoglobulini içeren B hücreleri apoptoza girer. Makrofajlar, apoptoza giren B hücreleri fagosite ederler(3).

## LENF FOLİKÜLÜN YAPISI VE GÖREVLERİ

- Lenf folikülü (nodülü), aktive olmuş B hücrelerinin proliferde olduğu bir germinal merkez içerir.
- Prolifere olan B hücreleri olgunlaştığında, bölünmeleri durur, germinal merkezin çevresine göçerler ve FDC'ler ile temas kurarlar. FDC'ler, B hücrelerini foliküle çekerler ve kompleman reseptörleri (CR1, CR2 ve CR3) ekspres ederler. Antijen için spesifik olmayan olgun B hücreler manto bölgesinde birikirler, lenf folikülünün üzerinde kep oluştururlar.
- Makrofajlar yüzey immünoglobulinlerine (Ig) düşük-afiniteli apopitotik B hücrelerini fagosite ederler. Yüksek afiniteli yüzey Ig'li B hücreleri medulla kordonlarına geçer ve lenf sıvısına IgM ve IgG sentezleyip salgılayan kısa-ömlü plazma hücrelerine farklırlar.
- Lenf düğümü, retiküler liflerce zengin stromaya sahiptir ve lenfopatilerde, lenf düğümü organizasyonun incelenmesini kolaylaştırmak için gümüş tuzları ile reaksiyona girerler (3).

## TİMUS

### Timusun embriyolojik kökeni

Fetal gelişim döneminde timik epitelyal hücrelerin gelişimi, timik organogenez için kritik önem arz etmektedir. FoxN1 adı verilen transkripsiyon faktörü, tüm timik epitelyal hücrelerin gelişiminde ve bu hücrelerin korunmasında fetal ve postnatal dönemler için önemlidir. FoxN1 transkripsiyon faktörünün ekspresyonundaki hata, insanlarda ve farelerde timik yapı kaybına ve otoimmün hastalıklara yol açar (6).

Embriyolojik gelişiminde bilateral olarak üçüncü (bazende dördüncü) brankial (orofaringeal) cepten gelişir. Embriyolojik gelişimde, epitelin invajinasyonu ile taslak endodermal epitelin tübüler uzantısı şeklinde kaudal yönde göğsün mediastenine içine doğru gelişir. Büyüyen uç kısmında hücreler proliferde olur ve son olarak brankial epitel ile ilişkisi kesilir (7). Timus stroması epitel hücreleri içerir. Timustaki epitelyal hücrelerin iki farklı kökeni vardır: (a) üçüncü yutak yarığı ektoderminden köken alan korteks epitelyal hücreleri, (b) üçüncü yutak cebi endoderminden köken alan medulla epitelyal hücreleri. Yutak yayının mezenşimi, timusun kapsülünü, trabekül ve damarlarını oluşturur. Endodermal ve ektodermal tabakalar, kemik iliği kökenli timosit öncüllerini, dendritik hücreleri ve makrofajları çeken timus epitelyal taslağını oluşturur (3).

Timus doğumda tamamen oluşmuştur ve işlevseldir. Puberte dönemine kadar büyük bir organ olarak kalır. Puberte döneminde T hücrelerin proliferasyonu

ve farklılaşması azalmaktadır. Lenf dokusunun büyük çoğunluğu yağ dokusu ile yer değiştirir ve involüsyona uğrar. Timus bezi, hızlı T hücre proliferasyon durumunda tekrar uyarılabilmektedir (2,3,8). Kemik iliğinden göç eden multipotent lenfoid kök hücreler (CFU-L), oluşan bu epitelyal taslağa invazyon yapan ve epitelyal hücrelerin arasındaki boşluğu işgal eden immünokompetan T hücrelerine dönüşmeye başlarlar. Timus böylelikle lenfoepitelyal bir organ olarak gelişir (7).

### **Timusun Histolojik Yapısı**

Timus bezi mediastinumun üst anterior ve boynun alt kısmında lokalize iki loblu lenfoepitelyal organdır (2,7,8). Timus, ince bir kapsülle sarılmıştır. Kapsülden organın parankimine doğru trabeküller giriş yapar. Kapsül ve trabeküllerde kan damarları, sinirler ve efferent (afferent lenfatik damar yoktur) lenf damarları bulunmaktadır (8).

Timusun kollajen liflerce zengin bağ dokusunda fibroblastik hücreler, değişen sayıda plazma hücreleri, lenfositler, granülositler, mast hücreleri, adipoz hücreleri ve makrofajlar bulunmaktadır. Trabeküller, timusu timik lobüller olarak isimlendirilen bölgelere bölerler. Timik lobülleri gerçek değildir. Yüksek düzeyde kıvrımlı ve devamlılık gösteren iç medullar dokunun kortikal kepleridir.

İnce bir bağ dokusu kapsülü organı dıştan sarar ve organı çok sayıda lob ve lobüllere ayıran bağ dokusu yapısındaki trabeküllerden oluşur. Trabeküller organ içerisine doğru uzanarak timik lobülleri oluşturur. Timik lobüllerin dış parankimleri korteks kısmını, iç parankimi ise medulladan oluşur. Kortekste sayıca fazla bulunan T lenfositlere timosit adı verilir. Timositlerin aralarında epitelyal-retiküler hücreler bulunur. Altı tip epitelyalretiküler hücrelerden Tip I, II ve III kortekste, Tip IV, V ve VI ise medullada bulunmaktadır (8).

Timus parakimini epitelyal hücrelerin oluşturduğu ağ içerisinde gelişmekte olan T hücre gruplarını içermektedir. Parankimin dış kısmı timik korteks olarak isimlendirilir. Timik kortekste gelişmekte olan T hücrelerinin nükleusları yoğun boyandığından histolojik boyamalarda bazofiliktir. Timosit olarak adlandırılan T lenfositler, epitelyoretiküler hücrelerin ağ şeklinde oluşturduğu boşlukları doldururlar. Makrofajlarda kortikal hücrelerin arasında bulunmaktadır. Gelişmekte olan T hücreleri kemik iliğinden köken alan CFU-L'den gelişirler. Bu gelişim aşamasında hücrelerde farklı CD yüzey belirteçleri ekspres ederler. Epitelyalretiküler hücreler, hem epitelyal hem de retiküler hücre özellikleri gösterir. Gelişmekte olan T hücreler için bir iskelet oluştururlar. Epitelyoretiküler hücreler, epitelin hücrelerarası bağlantılar ve arafilamentler gibi bazı epitel hücrelere özgü özellikleri gösterirler (7).

## **KORTEKS**

Tip I epitelyalretiküler hücreler, kapsülün altında, kan damarlarının etrafında ve trabeküllerde görülür. Timus parankiminin bağ dokudan ayrı tutulmasında görevlidir (8). Tip I epitelyalretiküler hücreler, korteks ile kapsül sınırında ve kortikal parankim ile trabeküllerin arasında ve kortikal kan damarlarının adventisyasında lokalize olurlar. Hücreler arasındaki sıkı bağlantılar bir bariyer görevi oluşturur(7).

Tip II epitelyalretiküler hücreler, T lenfositlerin eğitim için gerekli molekülleri salgırlar ve korteksi izole hale getirirler(8). Tip II epitelyalretiküler hücreler, TEM görüntülerinde stellat (yıldız) şeklinde görülürler. Ökromatin yapısındaki büyük çekirdekleri Hematoksilin&Eozin (H&E) boyamalarında açık boyanır ve ışık mikroskopunda görülmelerini kolaylaştırır. Tip II hücreler timik eğitimden sorumludur. Aynı zamanda MHC I ve MHC II moleküllerini eksprese etmektedirler (7).

Timusta korteks ve medulla sınırında Tip III epitelyalretiküler hücreler bulunur ve fonksiyonel bir bariyer oluştururlar. Tip III epitelyalretiküler hücreler, T lenfositlerin eğitimi için gerekli molekülleri salgırlar (7,8). MHC I ve MHC II moleküllerini eksprese ederler (7).

Makrofajlar kortekste bulunur ve T hücrelerin fagositozundan sorumludur. Timus, T hücrelerinin eğitim merkezidir ve T hücreler timik yeterliliklerini sağlayamayanlar korteksten ayrılmadan apoptoza programlanırlar. T hücrelerinin yaklaşık olarak %98'i apoptoza uğrarlar ve makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Makrofajlar, sitoplazmalarında bulunan çok sayıdaki lizozom nedeniyle Periyodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu gösterirler. Makrofajlar bu özellikleri nedeniyle PAS hücreleri olarak adlandırılırlar(7).

## **MEDULLA**

Tip IV epitelyalretiküler hücreler, Tip III hücreler ile birlikte korteks ve medulla sınırında fonksiyonel bir bariyer oluştururlar (7,8). Tip IV epitelyal retiküler hücreler, tip III hücrelere yakın yerleşimli, yaprak benzeri uzantılara sahip ve hücreler arasında sıkı bağlantılara sahiptir (7).

Medulla içerisinde yayılım gösteren Tip V epitelyalretiküler hücreler, timüs bezinin stromasını ve T lenfositleri gruplaştırmak için birbirlerine bağlanırlar (8). Medullada hücresel iskelet oluşturmak ve lenfosit gruplarını bölümlere ayırabilmek için desmozomlarla bağlanırlar (7).

Tip IV epitelyalretiküler hücreler, Hassal cisimciklerini (Timik cisimcikler) oluştururlar. Hassal cisimcikleri eozinofilik boyanan keratinize, konsantrik taba-

kalar halinde ve salgı yapmayan epitel hücreler tarafından oluşturulmuştur. Hassal cisimcikleri timik farklılaşma ve T lenfositlerin eğitiminde fonksiyon gören interlökinleri sentezler(8).

Tip VI epitelyal retiküler hücreler, medullanın ayırt edici yapısı olan timik korpüskülleri (Hassall korpüskülleri) oluşturur. Timik korpüsküller yassı nükleuslara sahip sıkı paketlenmiş konsantrik düzenlenme gösteren tip VI epitelyoretiküler hücrelerin oluşturduğu kütlelerdir. TEM görüntülerinde keratohiyalin granülleri, sitoplazmik ara filamentler ve lipid damlacıkları saptanmıştır. Timik korpüsküllerin timik farklılaşma ve T lenfositlerin eğitiminde işlev gören interlökinleri (IL-4 ve IL-7) sentezledikleri bilinmektedir (7).

## **KAN-TİMUS BARIYERİ VE T HÜCRELERİN EĞİTİMİ**

Kortekste T hücreleri ve kan damarları arasında kan-timus bariyeri bulunmaktadır. Gelişmekte olan T hücrelerinin antijenle karşılaşmalarını kan-timus bariyeri önlemektedir (7). Makrofajlar, epitelyalretiküler hücreler, endotelial hücreler ve gelişen T lenfositlerden oluşan kan-timus bariyerini oluştururlar. Kapillerin etrafını kuşatan makrofajlar periferel kandan gelebilecek antijenler ile gelişmekte olan T lenfositlerin karşılaşmalarını önler ve otoimmün yanıt engellenmiş olur. Olgunlaşması tamamlanan T lenfositler kan yolu ile timustan ayrılır ve lenf düğümü, dalak ve timüs bağımlı lenfatik dokulara dağılır. Timus bezinde T lenfositlerin olgunlaşması ve seçimi pozitif ve negatif seleksiyon ile gerçekleşir. Timusta bulunan çok az sayıdaki lenfositler olgunlaşma süreçlerini tamamlarlar (2,9). Farklılaşmamış T lenfositler (immatür T lenfositler), kemik iliğinden timus bezine taşınır. Epitelyalretiküler hücreler, T lenfositlerin etrafını kuşatır ve onların proliferasyon (çoğalma), differasyonları (farklılaşma) ve olgunlaşmalarını (matürasyon) sağlarlar. Timus bezi T lenfositler için eğitim merkezidir. Hücreler immün yetenekli T hücresi, yardımcı T lenfosit (CD4<sup>+</sup>) ve sitotoksik T lenfosit (CD8<sup>+</sup>) olarak olgunlaşırlar ve hücre yüzey reseptörlerini kazanırlar (2).

Kapiller duvarını döşeyen endotelin sıkı bağlantıları devamlılık gösterir ve makromoleküllerin geçişine izin vermez. Endotel hücrelerinin altında bazal lamina bulunur ve az sayıda perisit hücresi bu kapiller duvarın komponentlerini oluşturur. Makrofajlar, kapiller lümeninden kortikal parankime kaçan antijenik molekülleri fagosite edebilirler. Aynı zamanda tip I epitelyal retiküler hücreler, hücresel sıkı bağlantılarıyla T hücreler için koruma sağlarlar. Epitelyalretiküler hücreler korteks bölgesinde kapiller duvarını kuşatır ve altındaki bazal lamina kan-timus bariyerinin önemli komponentini oluşturmaktadır (7).

Hücre göçü intra timik T hücre farklılaşması için çok önemli bir olaydır. Son zamanlardaki bir dizi veride kemokinlerin hücre dışı matriks (ECM) ile uyum

içinde hareket edebileceğini ve bunun sonucunda belirli bir hücre alt kümesinin timus içinde veya giriş ve/veya çıkışta migrasyonu ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür. Timus, hücre göçü ile ilgili moleküllerin modülasyonu, timosit farklılaşmasında değişikliklere neden olabilir (10). Fibronektine ek olarak CXCL12/SDF1-a (stromal hücreden türetilmiş faktör1-a) tarafından indüklenen timosit göçü, tek başına kemokinin ortaya çıkardığından daha yüksektir. Bu tür etkileşimler timusla ilgiliyse, bu ligandlardan herhangi birinin ve/veya bunlara karşılık gelen reseptörlerin anormal ifadesi timosit göçünde kusurlara yol açacaktır (10).

Timus, T hücrelerin eğitim merkezidir. Fetal dönemde, kemik iliği kökenli multipotent lenfoid kök hücreler timusa göç ederler. Kök hücrelerin maturasyonu ve immün yeterli T hücrelerine farklılaşması timik hücre eğitimi olarak isimlendirilmektedir. Bu süreçte, spesifik CD yüzey antijenlerinin eksprese edilmesi ve delesyonu (silinme) gerçekleşir. Farklılaşmanın erken evresi olan çift-negatif evrede T hücrelerin yüzeylerinde CD2 ve CD7 eksprese edilir. Çift-negatif evre, aynı zamanda CD4 VE CD8 moleküllerinin bulunmaması anlamına gelmektedir (9). Erken evre aşaması CD1 ekspresyonu ile devam eder. CD1 ekspresyonu, farklılaşmadaki orta evreyi tanımlar. Olgunlaşma ilerledikçe, TCR'leri, CD3'ü ile CD4 ve CD8 moleküllerinin her ikisini eksprese eder. Bu süreç, farklılaşmanın çift-pozitif evresidir. T hücrelere, Tip II ve Tip III epitelyal hücreler vücudun kendi antijenlerini (self) ve yabancı antijenleri sunarlar. Lenfositler bu antijenleri tanırsa hayatta kalmaya devam eder. Bu olaya pozitif seleksiyon denilir. Tanıma gerçekleşmezse hücreler ölür. Pozitif seleksiyonu tamamlayan hücreler medulla bölgesine geçerler (9,11,12).

Medullada kendi MHC'ler tarafından sunulan kendi antijenlerini tanıyan hücreler ortadan kaldırılır. Bu süreç negatif seleksiyon olarak adlandırılır. Hayatta kalmayı başaranlar sitotoksik CD8<sup>+</sup> T lenfositlere (hücre yüzeyinde CD4'ü kaybedip CD8'i taşıyanlar) ya da yardımcı CD4<sup>+</sup> T lenfositlere (CD8'i kaybedip CD4'taşıyanlar) farklılaşmaları gerçekleşir. Bu evreye tek-pozitif evre adı verilir. İmmünokompetan T hücreler medulladan dolaşıma geçerler ve timustan ayrılırlar. Timik eğitim süreci içerisinde epitelyalretiküler hücrelerin salgıladıkları interlökinler (IL-4 ve IL-7) ve koloni-stimüle edici faktörler ve interferon  $\gamma$ , T hücre farklılaşmasını destekler (7,11).

Mikroçevrede bulunan hücreler çözünür polipeptitler ile timosit farklılaşmasını modüle eder. İnterlökin-1 (IL-1), IL-3, IL-6, IL-7, IL-8 ve kök hücre faktörü gibi sitokinleri ifade ederler (kemokinler, CXC kemokin ligandı (CXCL)12 ve CXCL10, CCL25, stromal hücre kaynaklı faktör-1a (SDF-1a), interferon (IFN)-indüklenebilir protein-10 (IP-10) ve timusta-eksprese edilmiş kemokin (TECK); ve timulin, timopoietin ve timozin- $\alpha$ 1 dahil olmak üzere timik hormonlar. Ayrıca, timositler, ECM aracılı etkileşimler yoluyla timik mikroçevreden etkilenebilir (12).



## **DALAK**

Dalak vücuttaki çok fazla kan içeren en büyük sekonder lenfoid organdır ve abdominal kavitenin üst-sol kadranda bulunmaktadır.(2,3,13,14). Dalak, doğrudan ve dolaylı olarak toksisite bölgesidir ve bazı karsinojenler için bir hedef ve ayrıca diğer bölgelerde ortaya çıkan malign neoplazmların metastazı için uygun bir bölgedir (15).

Dalakta diğer lenfoid organlarda bulunan korteks ve medulla ayrımı görülmez. Dalakta kırmızı ve beyaz pulpa bulunmaktadır (2,3,7,8,13). Dalakta kanın filtrasyonu ve yabancı patojenlere karşı immün yanıt gerçekleşir. Kırmızı pulpa çok sayıda eritrosit, lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve diğer granülositlerin bulunduğu yoğun retiküler liflerden oluşmuştur (7). Kırmızı pulpanın esas fonksiyonu kanın filtre edilmesidir. Antijenleri, mikroorganizmaları, kan pıhtılarını, yaşlanmış veya anormal eritrositleri kandan temizler (2, 14).

Dalak, organı dıştan saran sıkı bağ dokusundan oluşan kapsülle kuşatılmıştır (7). Kapsülden organın parankimine trabeküller giriş yapar. Kapsül ve trabeküllerde bulunan bağ dokusu içerisinde miyofibroblastik hücreler bulunur. Miyofibroblastlar hem kasılabilme özelliği gösteriyor iken hem de fibroblastik hücrelerde olduğu gibi ekstraselüler bağ dokusu liflerini sentezleyebilir. Bu hücreler sayesinde dalakta depolanan kan sistemik dolaşıma verilir. Dalağın hilum bölgesi, splenik arter, splenik ven, sinirler ve lenf damarlarının giriş çıkış yaptığı bölgedir (7).

## **BEYAZ PULPA**

Beyaz pulpa, dalağın immün elemanıdır. Beyaz pulpa, sentral arteriolü çevreleyen kalın lenfosit popülasyonundan oluşur (7). Sentral arteriol, PALS (Periarteriyoler lenfatik kılıf), B hücreleri ve antijen sunan hücrelerin oluşturduğu korona ve germinal merkezden oluşur. Beyaz pulpada, B ve T hücreleri içeren dalak folikülleri, antijen sunan hücreler ve plazma hücreleri bulunur (3,14).

PALS, sentral arteri çevrelemiş T hücre topluluğuna verilen isimdir ve eksantrik yerleşim gösterir. Korona bölgesindeki antijen sunan hücreler, PALS kökenli T hücrelerine kan antijenlerini sunarlar ve T hücreler B hücreleri ile etkileşirler. B hücreleri proliferasyon olurlar ve plazma hücrelerine farklılaşırlar (3). Beyaz pulpadaki lenfositlerin heterokromatin nükleusları H&E boyanmalarında bazofilik görünüm verir (7). İnsanlar germinal merkez antijene maruziyet sonrasında 24 saat içinde çıplak gözle görülebilecek kadar büyüklüğe ulaşır. Büyümüş nodüllere dalak nodülleri (splenik nodüller) ya da malpighi korpüskülleri denir (7).

Beyaz pulpanın görevleri:

- B ve T hücrelerinin aktive edilmesi ve proliferasyonun gerçekleşmesi.
- Sistemik dolaşımdaki antijenlere karşı antikor üretimi.
- Makromoleküler antijenlerin sistemik dolaşımdan uzaklaştırılması.
- Antijen sunan hücreler (APC'ler) özellikle dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından antijen sunumu ve immünolojik yanıt oluşturulması (7).

## **KIRMIZI PULPA**

Kırmızı pulpa, yassı endotel hücreleri ile döşeli dalak sinüzoidleri ve Billroth kordonlarından (dalak kordonları) oluşur. Billroth kordonlarını plazma hücreleri, makrofajlar ve kan hücreleri oluşturur. Dalağın stromasında retiküler hücre ve lifler bulunmaktadır. Makrofajların sitoplazmik uzantıları, sinüzoidlerdeki interendotelial yarıklardan lümeneye doğru uzanırlar (3).

Kırmızı pulpanın görevleri:

- Yaşlanmış, hasarlı anormal yapıdaki eritrositlerin ve plateletlerin kandan uzaklaştırılması ve ortadan kaybolmasını sağlaması.
- Erken fetal dönemde eritrosit üretiminin yapılması.
- Eritrositlerin yapısında bulunan hemoglobinden demir iyonunun geri alınması.
- Kanın depolanması.
- Bakteriler ve virüsler, kırmızı pulpada bulunan makrofajlar tarafından direkt olarak ya da kompleman proteinleri ve immünooglobülinler ile kaplanarak fagositte edilirler. Özellikle vücutta meninksler, böbrek ve akciğer enfeksiyonlarını önler (3,7,13).

Kırmızı pulpada, kapalı dolaşım ve açık dolaşım görülür. Kapalı dolaşımında, dalak arterial damarlarındaki kan direkt dalak sinüzoidlerine boşalır. Açık dolaşımında, arterial damarlar kırmızı pulpa içerisindeki boşluklara akar ve sonrasında kapiller endotelinin hücre aralıklarından kan tekrar dalak sinüzoidlerine geçer (3). Travma durumundan sonra durdurulamayan kanama varsa dalak cerrahi olarak çıkarılabilir. Bu durumda yaşlanmış eritrositlerin uzaklaştırılması ve parçalanması görevini kemik iliği ve karaciğer üstlenir (7).

## **DALAĞIN DAMARLANMASI**

Splenik Arterden köken alan trabeküler arter, dalağın trabekülden giriş yapar. Trabeküler arter, trabekülayı terk ettiğinde beyaz pulpada PALS oluşturmak için T hücreleri tarafından sarılır. Trabeküler arter, beyaz pulpanın sentral arteriyolu

olur. Sentral arter, radial arterioller olarak isimlendirilen beyaz pulpayı çevreleyen marjinal sinüsle sonlanan ışınsal dallar verir. Marjinal sinüs ve sentral arterioldeki kan, penisiller arteriyollere (makrofajlarca çevrelenen kapillere) geçer. Makrofaj-kılıflı kapillerler, dalak sinüzoidlerine (kapalı dolaşım) ve kırmızı pulpa stromasına içine (açık dolaşım) boşalırlar (3).

## **DİFFÜZ LENFOİD DOKU VE LENF FOLİKÜLLERİ**

Diffüz lenfoid doku ve lenf folikülleri, organizmayı patojenik moleküllere karşı koruyan ve ilk immün yanıtın başladığı bölgelerdir. Gastrointestinal, respiratuvar ve genitoüriner kanallar, kapsülle sarılı olmayan lenfoid doku toplulukları tarafından korunmaktadır (7,16). Bağışıklık sistemi, lümenleri dış ortama açık olan sistemlerin mukoza ve submukozalarında çok sayıda diffüz lenfosit popülasyonları, IgA üreten plazma hücreleri, antijen sunan hücreler ve lenf folikülleri bulunmaktadır. MALT içerisinde lenfositlerin çoğunluğunu B hücreler oluşturur ve T hücre grupları içerisinde en çok CD4<sup>+</sup> yardımcı hücreler bulunmaktadır (16).

Dokunun lenfositleri ve diğer serbest hücreler lümenlerin lamina propriasında (subepitelyal bağ doku) lokalize olurlar. Bu yapıdaki lenfoid dokuya diffüz lenfoid doku ya da müköz membranlar ile ilişkili olduğu için mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) olarak isimlendirilir. Antijenle temas durumunda hücreler bölgesel lenf nodlarına giderek orada proliferasyon (çoğalma) ve differansiasyona (farklaşma) uğrarlar. Efektör B ve T hücreleri olarak lamina propriyaya geri dönerler (7).

Lenf nodülleri, dokunun stromasını oluşturan retiküler lif ağının içinde lenfositlerin lokalize olduğu alanlardır. Gastrointestinal, respiratuvar yollarının ve genitoüriner kanalın duvarlarında diffüz lenfoid doku ve buna ek olarak lenfosit toplulukları bulunmaktadır. Lenf nodülü ya da lenf foliküllerinin keskin sınırları bulunur ancak kapsülle çevrelenmemiştir (7).

Lenf nodülünün merkezinde histolojik olarak açık renkle boyalı bir germinal merkez bulunur. Germinal merkez, bir lenfositin antijeni tanıdıktan sonra primer nodüle dönmesi ve proliferasyonu ile oluşur. Büyük boy ve matur (olgun) olmayan lenfoblastlar ve plazmablastlar nedeniyle açık renkte boyanmaktadır. Bu hücreler, diğer küçük heterokromatin çekirdeğe sahip lenfositlere göre daha büyük miktarda dağınık ökromatinleri bulunur. Germinal merkezde foliküler dendritik hücreler (FDC) bulunmaktadır. Hücrelerde mitotik aktivite fazladır ve bu durum lenfosit proliferasyonu ile ilişkilidir. Germinal merkezde B lenfositler aktivasyon, proliferasyon, differansiasyona uğrar ve plazma hücrelerine dönüşür. FDC'ler ve makrofajların sayısı antijenik yanıtla ilişkili olarak artar (7).

Manto zonu ya da korona küçük lenfosit topluluklarına verilen isimdir ve germinal merkezi kuşaktır. Lenf nodülleri, tonsiller, ileum ve vermiform apendiks gibi gastrointestinal kanal ile ilişkili yapılarda bulunmaktadır (7).

## **MUKOZA İLE İLİŞKİLİ LENFOİD DOKU (MALT) VE TONSİLLER**

Tonsiller, orofarinks girişinde Waldeyer halkasını oluşturur. Faringeal tonsiller (adenoidler) farinksin çatısında yer almaktadır, palatin tonsiller (farinksin her iki yanında ve palatofaringeal ve palatoglossal arkların arasında lokalizedir. Dilin bazalinde bulunan lingual tonsillerde diffüz lenfoid doku ve lenf nodülleri bulunmaktadır. Tonsil yüzeyleri oluşturan çok katlı yassı epitelin (oral kavite epiteli) altındaki bağ dokuya invajinasyon yapmasıyla tonsiller kriptler oluşur. Kript duvarlarında çok sayıda lenf nodülleri bulunur. Tonsiller ve lenf nodüllerinde afferent lenfatik damarlar bulunmamaktadır. Lenf, efferent lenfatik damarlar ile bölgeyi terk eder. Peyer plakları, ileumda (ince bağırsağın distal kısmı) T ve B hücre topluluklarının oluşturduğu çok sayıda lenf nodülü topluluklarıdır (7).

Ileumdaki Peyer plaklarında özel M hücreleri bulunur. M hücrelerinin apikal yüzlerinde mikrovilluslar bulunmaz. Antijenleri pinositoz yoluyla hücre içerisine alır ve antijen sunan hücrelerin ve B lenfositlerin lokalize olduğu bağ dokusuna iletirler. B lenfositler plazma hücrelerine dönüşürler ve IgA sentezleyip salgırlar ve epitel aracılığı ile bağırsak boşluğuna taşınır (16).

Appendiks vermiformis çekumdan çıkar. Dokunun lamina propriası lenfositlerce infiltre edilmiş ve çok sayıda lenfatik nodüller bulunmaktadır. Solunum yollarında bronş ile ilişkili lenfoid doku (BALT), sindirim kanalında bağırsak ile ilişkili lenfoid doku (GALT) bulunmaktadır. Mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT), GALT ve BALT'ı oluşturmaktadır (7).

## **TONSİLLA PALATİNA (PALATİNE TONSİLLER)**

Palatin tonsiller, bir çift, oval şekilli lenfoid doku topluluklarıdır. Palatofarengial ve palatoglossal katlantılar arasında, oral kavite ve oral farenks sınırında lokalizedir. Palatin tonsiller, vücut savunmasında antijenlerin geçişinde önemlidir. Palatin tonsillerin serbest yüzeylerinde çok katlı yassı epitel ile döşelidir ve doku içerisine girintiler yaparak primer kriptaları oluşturur. Primer kripta epiteli komşulukta bulunan lenfoid dokuya girintiler yaparak sekonder kriptaları oluşturur. Palatin tonsil parankiması, lenfoid dokuya gömülü, 1-2 mm kalınlığında çok sayıda ve epitelin altında tek tabaka halinde lenf foliküllerinden oluşur. Tonsilde germinal merkezli ve merkezli çok sayıda foliküller bulunur (8).

Palatin tonsil, çok katlı yassı epitel ile döşelidir ve lenfosit infiltrasyonu fazladır. Tonsili diğer dokulardan ayırt etmemizi sağlayan bağ dokusundan oluşan

bir kapsülle çevrelidir. Kapsül, yangının yayılmasına karşı bir bariyer oluşturur. Lenfoid dokuda serbest lenfositler ve primer ve sekonder lenf folikülleri gözlenir. Her bir tonsilde, 10-20 sayıda epitel girintisi bulunur. Epitel girintileri, lümenleri dökülmüş epitel hücreleri, canlı ve ölü lenfositler ve bakterileri içeren kriptleri oluşturur. Tonsillerin iltihaplanması (Tonsilit) durumunda iltihaplı noktalar halinde görülür (16,17).

### **TONSİLLA FARİNGEA (FARİNGEAL TONSİLLER)**

Farinksin (yutağın), üst-arka kısmında tek bir tonsildir. Sindirim ve solunum epitellerinin kesişim bölgesidir. Solunum sistemine ait yalancı çok katlı kinosilyumlu prizmatik epitel ve sindirim sistemine ait çok katlı yassı epitele sahip alanlar görülür. Yutak tonsillerinde çok sayıda mukozal katlantılar bulunur. Diffüz lenfoid doku ve lenf folikülleri bulunur ancak kriptler gözlenmez. Kapsül yapısı damak tonsillerinin kapsülünden daha ince yapıdadır. Kronik yangı sebebiyle hipertrofi gelişir ve adenoid olarak isimlendirilir (16).

### **TONSİLLA LİNGUALİS (LİNGUAL TONSİLLER)**

Lingual tonsiller dilin arka 1/3 dorsal yüzünde bulunmaktadır. Oral mukoza epiteli gibi çok katlı yassı epitele sahiptir. Papilla ve kapsül bulunmamaktadır. Diğer lenfoid organlar gibi korteks ve medulla ayırımı yoktur. Kriptaların altında germinal merkezli lenf folikülleri ve diffüz lenfoid doku vardır. Tonsillerin bazal bölgesine muköz tükürük bezleri açılmaktadır (8). Lingual tonsiller, dilin kökünde yer alırlar ve oral mukoza epiteli gibi çok katlı yassı epitele sahiptir. Damak ve yutak tonsillerden farklı olarak daha ufak ve sayıca daha fazla bulunurlar. Dil tonsilinde tek bir kript bulunmaktadır (16).

### **SONUÇ**

Lenfoid sistem, vücudumuzu patojenlere ve antijenlere karşı koruyan bir savunma sistemidir. Prenatal ve postnatal dönemlerde gelişimi tamamlanan primer ve sekonder lenfoid doku ve organlarla antijenlere özgü immün yanıt verilir. Primer lenfoid organlardan timus, T hücrelerinin immün yeterli hücre özelliği kazandığı bir eğitim merkezidir. Sekonder lenfoid organlardan biri olan lenf düğümlerinde, sistemik kan dolaşımından gelen ve lenfatik damar sistemi ile dokuya giriş yapan antijenlere karşı immün reaksiyonun başladığı merkezlerdir. Dalak en büyük sekonder lenfoid organ olup kımızı pulpa kanı filtre ederek yaşlanmış, hasarlı ve anormal yapıdaki eritrositlerin ve plateletlerin kandan uzaklaştırılmasının yanı sıra prenatal dönemde eritrosit üretimini sağlamaktadır. Dalağın beyaz pulpasında, antijen sunan hücrelerden olan (APC'ler) dendritik hücrelerin ve

makrofajların antijen sunumu ve immünolojik yanıt oluşturulmasında görevleri bulunmaktadır. Mukoza ile ilişkili lenfoid dokular ve tonsillerin subepitelyal tabakalarında diffüz lenfoid doku ya da çok sayıda lenf foliküllerine sahiptir. Tonsiller, orofarinks girişinde Waldeyer halkasını oluşturur. Sindirim kanalının girişinde patojenlere karşı immün yanıt oluştururlar.

## KAYNAKLAR

1. Jalkanen S, Salmi M. Lymphatic endothelial cells of the lymph node. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(9):566-578. doi: 10.1038/s41577-020-0281-x.
2. Eroschenko VP. *diFIORE'nin Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle, İmmün Sistem*. (Ramazan Demir, Çev.Ed.).Ankara: Palme Yayınları; 2016. p. 239-260.
3. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, *İmmün-Lenfatik Sistem*.(Ramazan Demir, Çev. Ed.). Ankara: *Palme Yayınları*; 2006. p.267-298.
4. Girard JP, Moussion C, Förster R. HEVs, lymphatics and homeostatic immune cell trafficking in lymph nodes. *Nature Reviews Immunology*. 2012;12(11):762-73. doi: 10.1038/nri3298. Epub 2012 Sep 28.
5. Van Zante A et al. Lymphocyte-HEV interactions in lymph nodes of a sulfotransferase-deficient Mouse. *Journal of Experimental Medicine*. 2003;198:1289. doi: 10.1084/jem.20030057.
6. Thapa P, Farber DL. The Role of the Thymus in the Immune Response. *Thoracic Surgery Clinics*. 2019 May;29(2):123-131. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.12.001.
7. Korkusuz P, Korkmaz C, Köprü ÇZ. *Lenfoid Sistem*., Baykal B (Ed). Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas, İlişkili Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyoloji ile İçinde. Ankara: *Palme Yayıncılık*; 2014. p. 440-487.
8. Çaylı S, Özdemir Sancı T, Akcan G, Çelebi S. *Lenfoid Organlar*.,Tufan AÇ (Ed). Işık Mikroskopik Görşeller ve Çizimli Anlatımlarıyla Histoloji Laboratuvar Kitabı İçinde. Ankara: *Ankara Nobel Tıp Kitabevleri*; 2019. p.77-84.
9. Rajewsky K. B-cell differentiation:clonal selection and learning in the antibody system. *Nature*, 1996;381:751.
10. Savino W et al. Intrathymic T-cell migration: a combinatorial interplay of ? extracellular matrix and chemokines? *Trends Immunology*, 2002;23:305. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02224-x.
11. Abbas AK, Lichtman AH. Temel İmmünoloji, *İmmün Sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları*. (Yıldız Camcioğlu, Gülnur Deniz, Çev.Ed.). İstanbul: *İstanbul Medikal Yayıncılık*; 2007. p.83-176.
12. Savino W et al. Molecular mechanisms governing thymocyte migration: combined role of chemokines and extracellular matrix. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004;75:951. doi: 10.1189/jlb.1003455.
13. Cesta MF. Normal Structure, Function, and Histology of the Spleen. *Toxicologic Pathology*, 34:455-465, 2006. doi: 10.1080/01926230600867743.
14. Susan A. Elmore. Enhanced Histopathology of the Spleen. *Toxicologic Pathology*. 2006;34(5): 648-655. doi: 10.1080/01926230600865523.
15. Suttie AW. Histopathology of the Spleen. *Toxicologic Pathology*. 2006;34:466-503. doi: 10.1080/01926230600867750
16. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text & Atlas, *Lenfoid Organlar*. (Seyhun Solakoğlu, Yener Aytekin, Çev. Ed.). İstanbul: *Nobel Tıp Kitabevleri*; 2009. p.254-280.
17. Sidell D, Shapiro NL. Acute tonsillitis. *Infectious Disorders-Drug Targets*. 2012;12(4):271-6. doi: 10.2174/187152612801319230.