

# Yapay Antijene Karşı Bağışıklık Kazanmış Tavşanların RES'le İlgili Organlarında Görülen Histopatolojik Değişiklikler

Şevket TEKMAN (\*)  
A. Rıza KARACA (\*\*)  
Vahdet GÜL (\*)

## ÖZET

Yapay antijen olan arsanil - azopsö-doglobulinle bağışıklık kazanmış tavşanların lenfoid dokuları ve parankimatöz bazı organları mikroskopik olarak incelendi. Sonuçta, doğal antijenlere karşı lenfoid dokularda ve RES'de meydana gelen proliferasyon ve bağ dokusu artımı, yapay antijenlerle de meydana gelebileceği kanısını vermiştir.

Yapay antijenlere karşı; parankimatöz organlarda görülen hücre dejenerasyonları, stromada bağ dokusu ortamı ile beraber görülen lenfosit ve plazmosit infiltrasyonları, özellikle böbrek glomerüllerinde görülen basal membran kalınlaşması ile stromadaki kapiller duvarları kalınlaşması ve lenfosit, plazmosit infiltrasyonları, oto - immun hastalıklarda görülen histopatolojik değişikliklere uymaktadır.

## SUMMARY

Histopathological Alterations of the Organs Related R.E.S. of Immunized Rabbits By Artificial Antigen

The lymphoid tissues and some parenchymatous organs of the rabbits immunized by arsanil-azopseudoglobulin, an artificial antigen were examined histopathologically. In this study, it was concluded that the RES proliferation in the lymphoid tissues and the increase in the connective tissues caused by natural antigens, could also be executed by artificial antigens.

Observations of the degeneration of cells in the parenchymatous organs of the infiltration of lymphocytes and plasmocytes together with the increase of connective tissues in the stroma; particu-

(\*) İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biokimya Kürsüsü

(\*\*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü

larly of the thickening of the base membranes in the renal glomeruli, and the capillary walls plasmocytes in the stroma led to the conclusion that artificial antigens could also exhibit similar results in the parenchymatous organs as those observed in auto-immune diseases.

Virus, bakteri, riketsiya gibi mikroorganizmalar ve mantar, parazit gibi diğer canlılarla deneysel olarak enfekte edilen laboratuvar hayvanlarının, retikulo-endotelyel sistem (RES) ve ilgili bazı parankimatöz organlarında bu etkenlerin doğal antijenlerine karşı genel ve spesifik bir takım savunma reaksiyonları oluşmakta ve bu organlarda antijene özgü sitolojik ve histopatolojik bazı değişiklikler ve fonksiyon bozuklukları meydana gelmektedir.

Özel olarak işaretlenmiş antijenler canlı organizmaya verildiğinde bunların mühim bir kısmının karaciğer, dalak, kemikiliği, lenfnodülleri gibi RES hücrelerinin bol bulunduğu organ ve dokularda toplandığı saptanmıştır. Buna karşılık organizma bir yandan savunma reaksiyonları göstererek, kendisine yabancı olan bu maddeleri etkisiz hale getirmeye çalışmakta, diğer yandan da değişik yapıdaki antijenlere karşı değişik cevaplar oluşturmaktadır. Bu cevaplar ise; tür, cins, yaş, genel durum ve immun yeteneğe bağlı olarak değişmektedir.

Çeşitli antijenlere ait organizmada meydana gelen değişikliklerle ilgili olarak birçok çalışmalar yapılmıştır. Nitekim, E. Coli lippolisakkarit antijeni ile damar içi (i.v.) immunize edilmiş farelerin kemikiliğinin mikroskobik incelenmesinde Plague Forming Cell (PEC)'lerin arttığı saptanmıştır<sup>1</sup>. Friend virusu (FV) ile enfekte edilmiş farelerin dalaklarında bir takım neoplastik değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir<sup>2</sup>. JORDAN ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, farelere devamlı olarak lenfositikoriomenenjitis virusu (LCM) enfekte edilmiş ve glomerüler

birikimle C<sub>3</sub>— immun kompleks glomerülonefrit oluşturmuşlardır<sup>3</sup>.

Sıçan tipi sistemik lupus eritamatozes (SLE) de de immun kompleks glomerülonefrit meydana geldiği ileri sürülmüştür<sup>4</sup>. RUEBNER ve çalışma arkadaşları, Mause Hepatitis virus (MHV) ile enfekte edilen farelerin karaciğerlerinin histolojik incelenmesinde, fokal nekrozlar ve erken tip lezyonların sinüzoid etrafında toplandığını ve lezyonları KUPFFER hücrelerinde meydana geldiğini göstermişlerdir<sup>5</sup>.

Doğal antijenlere karşı canlıların gösterdikleri reaksiyonlar, özellikle RES ve parankimatöz organlarda meydana gelen histopatolojik değişiklikler gözönüne alınarak; bu çalışmada arsanil-azopseudoglobulin yapay antijeni ile bağışıklık kazandırılmış tavşanların, retikulo-endotelyal sistemle ilgili bazı organlarında meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Deneylede yapay antijen olarak kullanılan arsanil-azopsödoglobülin, sığır serumundan doymuş amonyumsülfatla fraksiyonlu olarak çöktürmek suretiyle ayrılan psödoglobülinin diazotize arsanilik asitle kenetlenmesiyle hazırlanmıştır<sup>6-7</sup>. Elde edilen bu antijen, 2-2,5 Kg. ağırlığındaki tavşanlara Kg başına 30 mg hesabıyla deri altına enjekte edildi. Son enjeksiyonu takiben 1 hafta ara verildi. Haftada iki kere olmak üzere üç hafta devam edilen enjeksiyonları takiben verilen 1 haftalık aradan sonra presibitasyon reaksiyonu ile bağışıklık kontrolü yapıldı. Humoral pozitif bağışıklık gösteren tavşanlar, boğazları kesilmek suretiyle öldürüldü ve kemikiliği, dalak, mesantere lenfnodülleri, karaciğer ve ayrıca böbreklerden alınan materyelin, histolojik tetkikleri için parafin takibinden sonra altışar mikronluk ke-

sitleri yapılarak, hemotoksilen-eosin tekniği ile boyanıp, mikroskopik bulguları incelendi. Özellik gösteren preparatların fotoğrafları çekildi.

## BULGULAR

Tavşanların lenfoid dokuları ve pankimatöz organlarının parafin takibinden sonra yapılan kesitlerinde aşağıdaki mikroskopik bulgular saptanmıştır.

Femur ve sternumdan yapılan kesitlerde, kemikliliğinde retikulum hücrelerinde proliferasyon, megakaryosit ve blast tipi hücrelerle yağ dokusunda artma görülmüştür (Resim: 1).

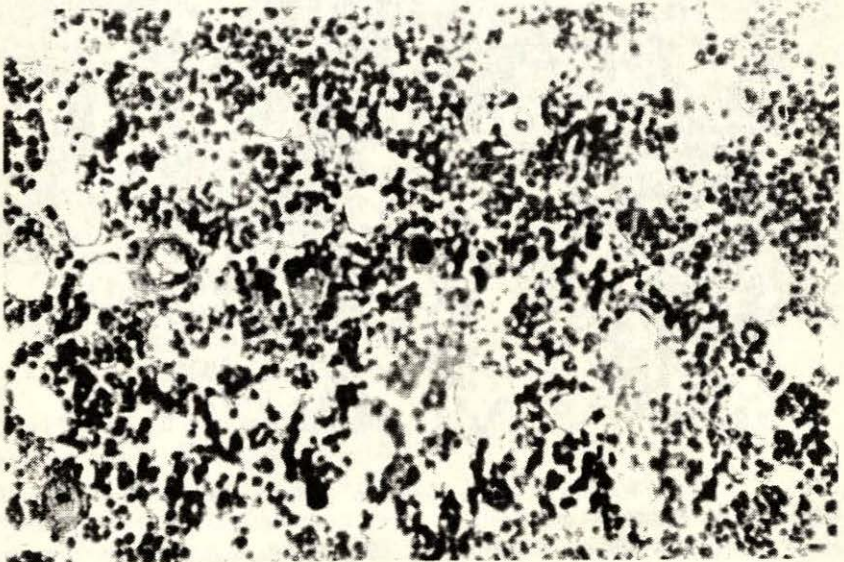
Lenfnodüllerinden yapılan kesitlerde, normal yapının ileri derecede bozulduğu, sinuzoidlerin genişlediği, folliküllerin dağıldığı, germinal merkezlerde blast tipi hücrelerin arttığı, sinuzoidlerin histiositlerle dolduğu görülmüştür. Stromada bağ dokusu artımı ve kapiller damar duvarlarında kalınlaşma, hyalinizasyon saptanmıştır (Resim: 2).

Dalaktan yapılan kesitlerde bütün

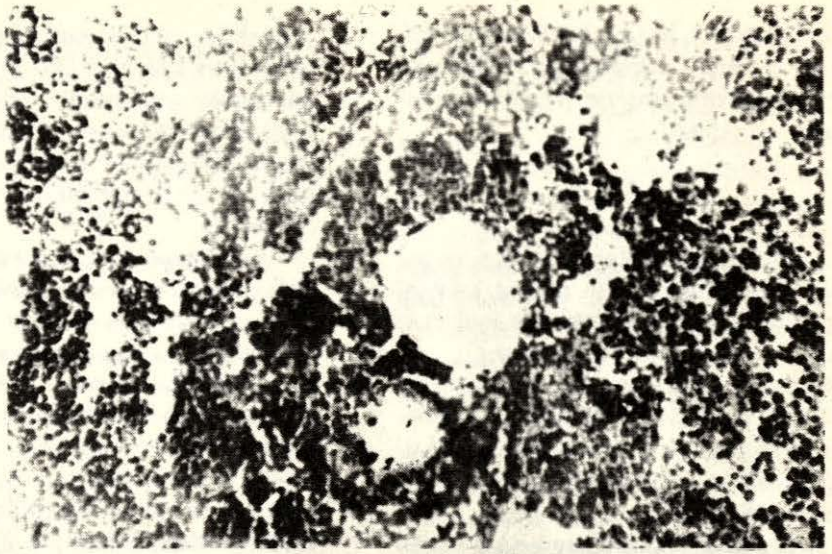
tavşanların dalaklarında folliküllerde hiperplazi ve bazı folliküllerin dağıldığı görülmektedir. Sinuzoidler genişlemiş ve histiositlerle dolmuştur. Trabekül kapillerinin duvarlarının kalınlaştığı ve hyalinizasyon gösterdiği dikkati çekmektedir (Resim: 3).

Karaciğerden yapılan kesitlerde normal yapının kısmen bozulduğu, sinuzoidlerin genişlediği, kupffer hücrelerinde hafif proliferasyon, karaciğer hücrelerinde bulanık şişmeden nekroza varan dejeneratif olaylar saptanmıştır. Periportal aralıklarda genişleme, fibrosis, kapiller duvarlarında kalınlaşma ve hyalinizasyon, lenfositik ve plasmositik infiltrasyonlarına rastlanmaktadır (Resim: 4).

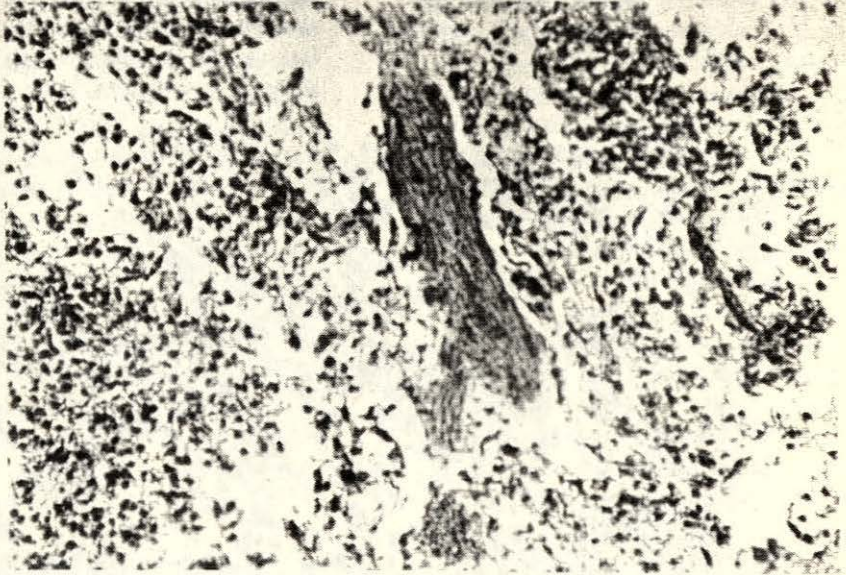
Böbreklerden yapılan kesitlerde ise, ekseri glomerüllerin atrofik olduğu, glomerüllerin epitellerinde pankimatöz dejeneresans, glomerül kapsüllerinde kalınlaşma ve hyalinizasyon görülmektedir. Tubuli contorti - I epitellerinde bulanık şişmeden nekroza kadar giden bozukluklar, bazı lümenlerde de amorf eosinofilik silindirlere rastlanmaktadır. Henle kulpu



Resim: 1— Kemik iliği (Prot. No: A/3, Hem-eo, 10 x 16)



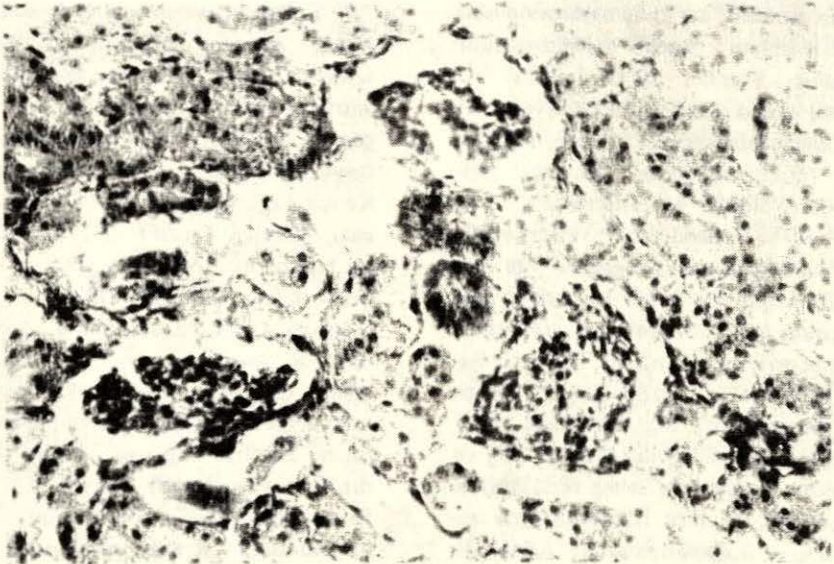
*Resim: 2— Lenf nodülü (Prot. No: A/3, Hem-eo, 10 x 16)*



*Resim: 3— Dalak (Prot. No: A/3, Hem-eo, 10 x 16)*



*Resim: 4— Karaciğer (Prot. No: A/3, Hem-eo, 10 x 16)*



*Resim: 5— Böbrek (Prot. No: A/3, Hem-eo, 10 x 16)*

ve tubuli contorti - II epitelleri de yer yer bozukluklara iştirak etmektedir. Stromada, bağ dokusu artımı, kapiller damar duvarlarında kalınlaşma, hyalinizasyon ve lenfoplasmositer infiltrasyon dikkati çekmektedir (Resim: 5).

#### TARTIŞMA

Bu çalışmada yapay bir antijenle bağışıklanmış tavşanların, RES'le ilgili bazı iç organ ve dokularında yapılan histolojik incelenmesinde, dikkate değer değişikliklerin

meydana geldiği saptandı. Bu konuda, literatüre giren ve doğal antijenlerle yapılmış olan, çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Bulgulardan FV ile dalakta oluşturulan neoplastik değişikliklerde, daha sonraki çalışmalar ışığında bu virüsün dalak T lenfositlerine etkili olmayıp, hümmoral bağışıklığı deprese ettiği ve onkogenik etkiye sahip olarak antijenik etkiyi baskısı altında bulundurduğu iddia edilmiştir<sup>8</sup>. RUEBNER ve çalışma arkadaşlarının MHV ile oluşturdukları karaciğer lezyonlarında, en çok kupffer hücrelerinin etkilenecek, asidofilik görünüm kazandığı, teşekkül eden nekrotik odakların yerleri mezansimal hücrelerce onarılmaya çalışıldığını bildirmişlerdir<sup>5</sup>. Aynı bir çalışmada, muhtelif tip deney hayvanlarında akut serum hastalığı oluşturulmuş ve farelerin muhtelif organ damarlarında oluşan lezyonlara sebep antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmiştir<sup>9-10</sup>. Deneysel olarak pasif immunizasyonla oluşturulan otoimmün glomerulo nefritte, kemik iliği mononükleer hücrelerin artımının rolü olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. SABOLOVIC ve arkadaşları<sup>13</sup>, immunizasyonda en büyük rolü üstlenen B tipi lenfositlerin diğer memeliler arasındaki davranışlarının farklı olduğunu ve oto-immün olaylarda rolü bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. MICHAEL ve arkadaşları<sup>11</sup>, yaptıkları çalışmalarda, oluşturdukları APSG de tavşan glomerüllerinde aşırı IgG, C<sub>3</sub> ve properidin birikiminin sebep olduğu ileri sürmüşlerdir. Böylece Dixon'un elde ettiği sonucu doğrulamışlardır. APSG de oluşan klinik semptomların sıratle iyileşmesine karşılık, oto-immün glomerulo nefritte lezyonların uzun sürdüğü bildirilmiştir<sup>15</sup>.

CONGDON ve GOODMAN<sup>14</sup>, muhtelif lenfoid germinal merkezlerinin yapı ve ilişkilerini yeniden değerlendirerek antijen-antikor reaksiyonlarının organiz-

madaki yapısal değişikliklerini incelemişlerdir. Aktif germinal merkezlerin histolojik incelenmesinde, pirimitif retiküler tip hücrelerin yoğun olduğu koyu boyanan kısımlar ile bunların çevresinde az yoğun boyanmış olan antijenik stimulusa yönelmiş ve reaktif olan kısımlardan oluştuğunu bildirmişlerdir. Yabancı nükleus, yabancı eritrosit, at serumu gibi muhtelif antijenlerin farelere i. v. olarak büyük dozlarda injeksiyonu hücre dizilişlerini kısmen bozduğunu ve bu olayın dalağın beyaz pulpasında kolay takip edildiğini de yazmışlardır. Foliküllerin santral arteri çevresinde ödemle birlikte beyaz pulpada şişme ve lenfositlerin germinal merkezlerinden dışı doğru taşıdığı; germinal merkezlerin proliferasyon olmuş hiperkromatik nükleuslu, geniş stoplazmalı plazmasitlerle dolduğunu bildirmişlerdir.

Yukarıda sözü edilen araştırmalara göre, doğal antijenik stimuluslardan sonra oluşan bağışıklıkta; antijen-antikor kompleksinin muhtelif organ ve dokularda birikimler yaparak irritasyona sebep olduğu anlaşılmaktadır. Kemik iliği ve diğer lenfoid organlardaki bazı hücrelerde proliferasyon, bazılarında ise harabiyetin meydana gelmesi RES organlarındaki olumsuz etkilerini izah etmektedir. Lenfoid dokularda normal yapı oldukça bozulmuş, stromada bağ dokusu artımı olmuştur. Kemik iliğinde retikulum hücreleri ve plazma hücrelerinin artımı ile beraber yağ dokusunun da artımı dikkati çekmektedir. Kemik iliği ve lenfoid organlardaki bu görünüm Congdon ve Goodman'ın araştırmalarında olduğu gibi antijenik stimulusa karşı lenfoid organlarda ve kemik iliğinde görülen değişiklikleri desteklemektedir. Karaciğer bulguları arasında hücre dizisinde bozulma, karaciğer hücrelerinde parankimatöz değişiklikler, periportal aralıklarla bağ dokusu ve lenfositlerin artışı, kapiller duvarlarının da kalınlaşma, hyalinizasyon; MHV ile

enfekte sıçan karaciğerlerindeki histolojik yapıyı andırmaktadır<sup>5</sup>.

Böbrekteki atrofi, gerek glomerul gerekse tubuli kontorti l'lerdeki bazal membran kalınlaşması, hiyalinizasyon, epitellerinde nekroza kadar giden dejeneratif olaylar, tüplerdeki hiyalin silindirler ile stroma kapillerlerinin duvarlarındaki kalınlaşma, hiyalinizasyon, stromada lenfosit ve plazmositer infiltrasyonu; sıçan tipi sistemik lupus eritematodese uymaktadır<sup>4</sup>.

Yapay antijenle immunize edilmiş tavşanların muhtelif organ ve dokularından yapılan kesitlerin mikroskopik incelenmesi sonucu; oto-immun hastalıklarda görülen mikroskopik değişikliklerin yapay antijenlerle de meydana gelebileceği kanısını vermiştir.

(NOT: Türkçedeki karşılığı "yapay antijen" olan "artificial antigen" terimi, bazı araştırmacılar tarafından "yarı yapay antijen" olarak aynı anlamda kullanılmaktadır.)

#### KAYNAKLAR

1. BENNER, R., and OUDENAREN, V.A.: Immunol. 32, 513, 1977.
2. METCALF, D., FURTH, J., and BUFFET, R.F.: Canser. Res. 19, 52, 1959.
3. JORDAN, J., MIRICK, G.S.: J. Exp. Med., 102, 601, 1955.
4. HELYER, B.J., and HOWIE, J. B.: Nature, London. 197, 197, 1963.
5. RUEBNER, B. H., and MIYAI, K.: Am. J. Path., 40, 425, 1962.

6. HAUROWITZ, F., SARAFIAN, K., SCHWERIN, P.: J. Immunology, Vol, 40, No: 3, 1941.
7. HAUROWITZ, F.: Zs. Physiol. Chem., 245, 23, 1936.
8. SCHNEIDER, M., and DORE, J. F.: Rev. Franc. et. Clin. Biol. 14, 101, 1969.
9. DIXON, F. J.: In "Harvey Lectures", Series 58, Acedemic press, New York, 1963.
10. SHARMA, M. H., and GEER, C.J.: Am. J. Pathol. 88, 255, 1977.
11. MICHAEL, A. F., WESTBERG, G. N., FISCH, A.J. and VERNIER, R.L.: J. Exp. Med. 134, 208, 1971.
12. ULRICH, H. R., and BERNARD, P.: Clin. Immunol. and Immunopathol. 6, 107-114, 1976.
13. SABOLOVIC, N., SABOLOVIC, D., and GUILMIN, M.A.: Immunology. 32, 581, 1977.
14. CONGDON, C. C., and GOODMAN, J. W.: In, Proceedings International Symposium on Tissue Transplantation, Univ. of Chile, Santiago. pp. 181-207, 1962. Ref. William Ribelin and John Mc Coy., The Pathology of Laboratory animals, Second edition, printed in USA, 1971.
15. OSSİ, E., PREZYNA, A., SEPULVEDA, M., ELWOOD, C., and ANDRES, G.: Clin. Immunol. and Immunopathol. 6, 306-311, 1976.