

Yapay Bir Antijenle Bağışıklık Kazanmış Tavşanların Santral Sinir Sisteminde Görülen Histopatolojik Değişiklikler

Şevket TEKMAN (*)
Vahdet GÜL (*)
A. Rıza KARACA (**)
Oktan EROL (**)

ÖZET

Yapay bir antijen olan arsonilazo-psödoglobulinle immünize edilmiş tavşanların beyin, beyincik ve omurilikleri makroskopik ve mikroskopik olarak incelenmiştir. Beyinde geniş demiyelinizasyon alanları, gliosis, perivasküler serpinti halinde lenfositik infiltrasyonlar gibi histopatolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Benzer mikroskopik görünüm omurilikte de devam etmektedir. Sonuç olarak, yapay antijenlerin, beyin ve omurilikte meydana getirdiği lezyonlar, otoimmün hastalıklarda ve deneysel postenfeksiyöz ensefalomyelitte görülen lezyonlara benzer görünümde olduğu tartışıldı.

RESUME

Dans cette article, on a étudié macroscopiquement et microscopiquement dans les cervaux et les moelles épinières des lapins qui immunisent avec l'antigène artificielle (Arsonilazo-pseudoglobuline). On a produit les espèces gliosis, demyélinisations, infiltrations aux cellules lymphatiques perivasculariales dans les cervaux

et moelles épinières des lapins. Ces lésions cérébrales et cerebro-spinales ressemblent aux lésions encephomyelites auto-immunitaires et post-infectieuses.

GİRİŞ

Organizmaya oral yol dışında verilen ve immün cevap oluşturabilen antijenler, kabaca doğal ve yapay olarak ikiye ayrılırlar. Virus, bakteri ve parazitler doğal antijenik maddelerdir. Bunların antijenik özelliğini; yapılarındaki protein, lipoprotein, glikoprotein ve nükleik asitler gibi makromoleküllü maddeler oluşturmaktadır.

Bir canlı türüne ait proteinin diğer bir canlıda antijenik etki göstermesi, aminoasit dizisi ve üç boyutlu yapısındaki farklılıktan ileri gelir. Protein molekülüne, haptan denilen ve yapısı belli kimyasal gruplar takmak suretiyle, bu gruplara spesifik antijenik özelliği olan yapay antijenler elde edilir.

(*) İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Kürsüsü

(**) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü

Bilindiği gibi, doğal antijenlerle karşılaşılan canlı organizmanın retiküloendotelial sistem (RES) ve bu sistemle ilgili çeşitli organların spesifik ve nonspesifik savunma reaksiyonları oluşmasıyla birlikte, birtakım histopatolojik değişiklikler ve fonksiyon bozuklukları meydana gelmektedir. Değişik antijenlerle bugüne kadar birçok deneyler yapılmıştır. Bunlar arasında E. coli lipopolisakkarit antijeni ile intravenöz immünize edilmiş farelerin kemik iliğlerinde mikroskopik olarak Plaque Forming Cell (PFC)'lerin arttığını gösteren çalışmalar oldukça dikkat çekicidir. Diğer bir çalışmada Friend virus (FV) ile enfekte farelerin dalaklarında neoplastik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir¹. JORDAN ve arkadaşları, fareleri lenfositik koriomenenjit virusu ile enfekte ederek glomerüler birikim sonucu C₃ — immün glomerülonerit meydana getirmişler ve sıçan tipi SLE'e benzer sonuçlar elde edilmiştir². RUEBNER ve arkadaşları Mause hepatitis virusu (MHV) ile enfekte edilen farelerin karaciğerlerinde fokal nekrozlar ve kupffer hücrelerinde proliferasyon göstermişlerdir³. FIELD ve RAIN, miyelin kılıfında görülen harabiyetin, aksonlarda da meydana geldiği, fakat bu modelin demiyelinizasyon hastalıklarının bir modeli kabul edilemeyeceğini bildirdiler⁴. LAMBERT ve CARPANTIER'in elektron mikroskopundaki incelemeleri, miyelin kılıfındaki harabiyeti, kan orijinli mononükleer hücrelerin destekler görünümünde olduğunu göstermiştir⁵.

Doğal antijenlerle yapılan çalışmaların yanısıra yapay antijenlerle de çalışmalar vardır. Nitekim; KARACA ve arkadaşları yapay bir antijene karşı bağışıklık kazandırmış tavşanların RES ve bazı parankimatöz organlarında otoimmün hastalıklarda meydana gelen lezyonlara benzer histopatolojik değişiklikleri göstermişlerdir⁶.

Bu çalışmada da yapay bir antijen olan arsonilazo-psödoglobulin ile immuni-

ze edilmiş tavşanların santral sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler histopatolojik olarak incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan yapay antijen, taze sığır serumundan doymuş amonyum sülfatla fraksiyone olarak çöktürülen ve dializle elde edilen psödoglobulinin diazotize arsonilik asitle kenetlenmesiyle elde edilmiştir⁷. Elde edilen bu antijen, 2-2.5 Kg. ağırlığındaki 8 adet tavşanın deri altına, Kg. başına 30 mg. olmak üzere injekte edildi. Haftada iki defa, üç hafta devam edildi. Son injeksiyondan bir hafta sonra tavşanlardan kan alınarak presipitasyonla bağışıklık kontrolü yapıldı. Humoral bağışıklığı pozitif olan tüm tavşanlar, boğazları kesilerek öldürüldü. Beyin ve omurilikleri çıkartılıp makroskopik ve mikroskopik incelendi. Kontrol için antijen injekte edilmemiş iki tavşan kullanıldı.

BULGULAR

Makroskopik olarak tüm tavşanların beyin, beyincik ve omuriliklerinin dış görünümünün normal olduğu, kesit yüzlerinde seyrek peteşiyal kanamaların bulunduğu görüldü.

Beyin yarım kürelerinin değişik bölgelerinden alınan kesitlerin incelenmesinde; demiyelinizasyon alanları, perivasküler ve serpinti halinde lenfositik infiltrasyon, gliosis odakları, duvarları kalınlaşıp lümenleri daralmış, bazılarında lümenleri genişlemiş içleri kanla dolu kapiller damarlar ve peteşiyal kanama odakları dikkati çekmiştir (Resim 1, 2, 3). Beyincikten yapılan kesitlerde patolojik bulgu saptanmamıştır.

Omuriliklerin çeşitli yerlerinden yapılan kesitlerin mikroskopik incelenmesinde; geniş demiyelinizasyon alanları, kesit

yüzeyinde serpinti halinde lenfositik infiltrasyon, spinal kanalda genişleme, döşeyici epitellerinde deskuamasyon ve yer yer küçük odaklar halinde glial proliferasyon dikkati çekmiştir (Resim 4).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Otoantikörlerle yapılan çalışmalarda, bazı antijenlerin sinir sistemi üzerinde ve özellikle miyeline etkili oldukları görülmüştür. Nervöz doku ekstresiyle Freund adjuvantı karışımı kobaylara deneysel amaçla injekte edildiğinde, allerjik ensefalomyelit oluştuğu görülmüştür. Bu olay perivasküler demiyelinizasyon odakları ile karakterizedir⁸. Aynı sonuçları RIVERS ve arkadaşları⁹.¹⁰. CONDIE ve GOOD¹¹, elde etmişlerdir. PATTERSON ve STONE deneysel allerjik ensefalomyelite, miyelin harabiyetinin belirgin mekanizmasının henüz iyice anlamadığını, kanda dolaşım özgül antikörler bulunabilmiş ise de, değerlerinin nervöz lezyonların şiddeti ile orantılı olmadığını ileri sürmüşlerdir. Lenfositlerle ilgili gecikmiş bir hassasiyetin etkili olduğunu, lenfoid hücrelerin injeksiyonu ile de aynı lezyonların meydana gelebileceğini savunmuşlardır¹². Deneysel allerjik ensefalomyelit'te lipit fraksiyonunun antijenik olduğu gösterilememiştir. LUMSDEN ve arkadaşlarına göre, antijenik fraksiyon muhtemelen miyelin kılıfı ile birleşen polipeptitlerdir¹³. OLDSTON ve DIXON²⁰.²¹ kobayın nervöz dokusunu sıçanlara injekte ederek (adjuvant karıştırılmamış), hücresele infiltrasyondan 2-3 gün önce IgG ve fibrinojenle karşı karşıya gelmiş kapillerlerde permeabilite artışını tesbit etmişler, bu vasküler lezyonların spesifik olduğunu ve nervöz sisteme dokunmadığını ileri sürmüşlerdir¹⁴.

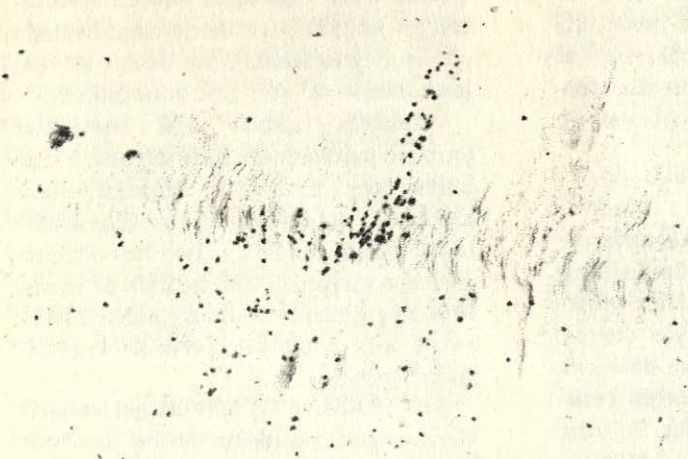
ONUL ve arkadaşlarının bir araştırmasında, Gram (-) bakterilerden *E. coli* süspansiyonlarının farelere injeksiyonu

sonucu bazı organlarda oluşan histopatolojik değişiklikler incelenmiş; beyinde gliosis ve ensefalomyelite benzer lezyonların meydana geldiğini görmüşlerdir¹⁵.


İnsanda, birçok ağır hastalıklar immüno-patolojik bir baza sahiptir. Fakat bunlar ancak indirekt'tir. Sclerose en plaque'ta ve post-infeksiyöz ensefalomyelite bu durum söz konusudur. Hayvanlarda gözlenen mekanizmalar, insanda da izlenir. Nitekim, aşılama sonrası görülen miyeline ait geniş harabiyet, hayvanlarda gözlenenin aynıdır⁸.²².

SHIRAKI ve OTANI'nin gözledikleri 75 vakadan yaptıkları otopsi üzerinde demiyelinizasyon alanları ve perivasküler lenfosit infiltrasyonları görmüşler ve bu durumu daha çok kuduza yakalanmış hastalarda saptamışlardır¹⁶. Gerek enfeksiyöz hastalıklarda ve gerekse aşı uygulamasından 10-12 gün sonra meydana gelen ensefalomyelitler benign karakterlidir. Allerjik olanlar ise ROBBINS ve PERIER tarafından incelenmiş, remisyonlara rağmen fatal seyreden hastalıklar olduğu ileri sürülmüştür¹⁷. Aynı şekilde Sclerose en plaque'da yavaş gelişen ve fatal seyreden bir hastalıktır. Lezyonları; iltihabi karakter göstermeyen ve sistemik lokalizasyonu olmayan, yalnızca miyelin harabiyeti gösteren bir karakter taşır. Miyeline karşı meydana gelen antikörlerin lezyonları oluşturduğu açıklayan hipotez, hala geçerliliğini korumasına rağmen, kanıtlar yeterli değildir¹⁸.


TELLINGER ve SEITTELBERGER'in incelemeleri liyofilize sığır beyni ekstraktları injeksiyonu ile meydana gelen, çabuk gelişmiş demiyelinizasyon sahaları SHIRAKI ve OTANI'nin gözlemlerine yakınlık gösterir¹⁹. Yavaş etkili virus (slow acting viruses) enfeksiyonlarında, progresif ve yavaş ilerleyen degeneratif sinir sistemi lezyonlarına rastlanılır. Fakat hayvan patolojisinde oto-immün değişikliklerin orijini sadece viral olabileceğini kabul etmek oldukça güçtür⁸.



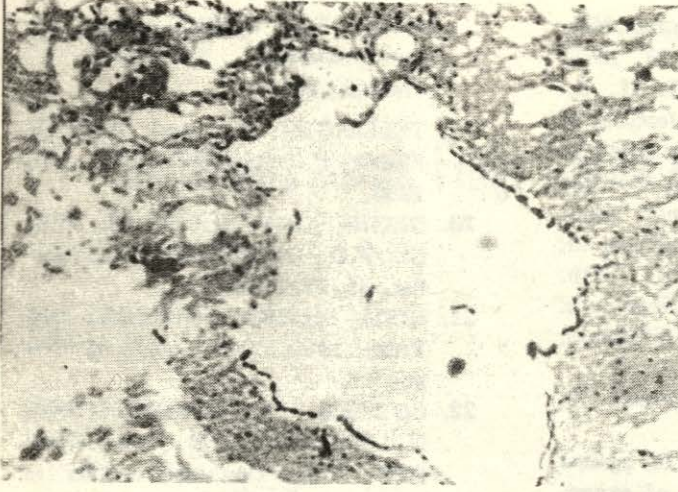
Resim 1
(A/4, Hem-Eo. 10x16)



Resim 2
(A/4, Hem-Eo. 10x16)



Resim 3
(A/4, Hem-Eo. 10x16)



Resim 4
(A/4, Hem-Eo. 10x16)

Yapay antijenle bağışıklık kazanmış tavşanların, beyin ve omuriliklerinde meydana gelen histo-patolojik değişiklikler oto-immün ve allerjik hastalıklardaki değişikliklere uymaktadır. Birçok patolojik olay (tümör dahil) beyin dokusunda degeneratif lezyonlara sebep olmaktadır. Bu lezyonların doğrudan doğruya mı, yoksa vasküler sistemin bozulması sonucu sekonder olarak mı meydana geldiği gerçekten tartışma konusudur. Etki mekanizması ne olursa olsun, yapay antijenlerle immünize edilmiş tavşanların santral sinir sistemi lezyonları, oto-immün ve deneysel ensefalomyelitte görülen lezyonlara benzediği bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. METCALFE, D., FURTH, J., and BUFFET, R.F.: *Cancer. Res.*, 19, 52, 1959.
2. JORDAN, J., MIRICK, G.S.: *J. Exp. Med.* 102, 601, 1955.
3. RUEBNER, B.H., and MYAI, K.: *Amer. J. Path.*, 46, 425, 1962.
4. FIELD, E.J., and RAINE, C.S.: *Amer. J. Path.*, 49, 195, 1966.
5. LAMBERT, P., and CARPENTER, S.: *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 24, 11, 1965.
6. TEKMAN, Ş., KARACA, A.R., GÜL, V.: *B.Ü. Tıp Fak. Der.*, (Baskıda), 1978.
7. HAUROWITZ, F.: *Zs. Physiol. Chem.*, 245, 23, 1936.
8. DUSTIN, P.: *Leçon d'Anatomie Pathologique Generale. Pathologie Generale. Deuxieme edition, Librairie Malone. Paris.*, 1969.
9. RIVERS, T.M., SPRUNT, D.H., and BERRY, G.P.: *J. Exp. Med.*, 58, 39, 1933.
10. RIVERS, T.M., SCHWENTKER, P.F *İbid.*, 61, 689, 1935.
11. CONDIE, R.M. and GOOD, R.A.: *Experimental allergic encephalomyelitis. In: Korey, S.R. (edit.). The Biology of Myelin. Hoeber, Herper. New York.*, 1959.
12. PATTERSON, P.Y.: *J. Exp. Med.*, 111, 119, 1960.
13. LUMSDEN, C.E., ROBERTSON, D.N. and BLIGHT, R.: *Neurochem.*, 13, 127, 1966.
14. OLDSTONE, M.B.A., and DIXON, F.S.: *Amer. J. Path.*, 52, 251, 1958.

15. ONUL, M., et al.: A.Ü. Tıp Fak. Mec. Cilt XXX, Sayı 1'e ek., 23, 1977.
16. SHIRAKI, H., and OTANI, S.: Clinical and pathological features of rabies post vaccinal encephalomyelitis in man. Relationship to multiple sclerosis and to experimental "allergic" encephalomyelitis in animals. In: Kies, M.W., and Alvord, E.C., (Edith. allergic encephalomyelitis in animals. Springfield 111, Charles C. Thomas. 1959.
17. PERIER, O.: Bruxelles Med., 43, 697, 1963.
18. ROBBINS, F.C.: Evidens for against the immunologic nature of experimental "allergic" and post infectious encephalomyelitis. In: Kies, M.W., Alvore, E.C., (Edith.) Allergic Encephalomyelitis. Springfield, C. Thomas., 1959.
19. TELLINGER, K., und SEITTEMBERG, F.: Klin. Wshr., 36, 437, 1958.
20. DIXON, F.J., VAZOUZ, J.J., WEIGLE, W.O., COCHRANE, C.G.: Arch. Pat., 65, 18, 1958.
21. IDEM., HOEBER, HERPER.: New York., 1959. (The Biology of Myelin).
22. COTTIER, H., ODARTCHANKO, N., SCHINDLER, R., and CONGDON, C.C.: Germinal centers in immun respons. Berlin, Springer Verlag., 1967.