

YAŞLILIKTA MEZENTER LENF DÜĞÜMLERİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER İLE T VE B LENFOSİT ORANLARI*

Ahmet GÖKÇEL

*İstanbul Üniversitesi, Edirne Tıp Fakültesi,
Morfoloji Kürsüsü, Fatih - İstanbul.*

ÖZET

Yaşlılarda görülen ve yaşı bağlı olduğu düşünülen immunsistem bozakluğunun bir kısmını açıklayabilmek amacıyla immun sistemin bir parçasını oluşturan lenf düğümlerinde hem morfolojik hem de bu lenf düğümlerinde bulunan T ve B lenfositlerinin yüzde oranı üzerinde çalıydı.

Morfolojik olarak; genç ve yaşlı grup arasında lenf düğümlerinin kapsülünde, korteks kalınlığında, modüller kordonların hücre zenginliğinde, sinüslerdeki hisiosit proliferasyonunda, sekonder foliküllerin sayı ve sıklığında, gerek sinüs, gerekse korteks ve medüllanın retikulum ağı çatısında ve parakorteksteki hücre sayısında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Buna karşın gençlerde genellikle ileri derecede dar olarak karşılaştığımız marginal sinüs yağlılarda yer yer açık bulundu. Yaşlılarda trabeküller kalındı. Primer foliküllerin sayı ve sıklığı gençlerde daha fazla idi. Yaşlılarda gençlere oranla medüllada bağ dokusu artışı ve yağ dokusu infiltrasyonu gözlandı.

T ve B lenfosit oranları arasında, gerek genç ve yaşlılar, gerekse kadın ve erkekler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

GİRİŞ

Lenf düğümleri, lenfatik dokunun büyük bir birikim olup, büyük kısmın lenfa damarları boyunca dizilmiştir. Vücutta oksipital, servikal, aksiller, mediastinal bölgelerde ve mezenterde bulunur. Dış kenarları şişkin olup iç kenarlarında damarların girip çıktığı, hilus adı verilen çöküntü bulunur^{6,7,18}.

Histoloji : Lenf düğümünün histolojik yapısı şu başlıklar altında incelenebilir.

* Bu çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsünde yapılmıştır.

A) Kapsül : Kahin kollajen fibriller ile bir kaç fibroblast ve iç yüzünde ince elastik fibril ağından oluşur ve lenf düğümünü çevrelevre sarar^{6,7,9}.

B) Sinüsler : Getirici lenfatikler, lenf düğümünün kapsülsünü delerek marginal sinüse girer. Marginal sinüs hilus lenf yollarına geçen lenf sinüsleri ile devamlıdır^{6,7,9}.

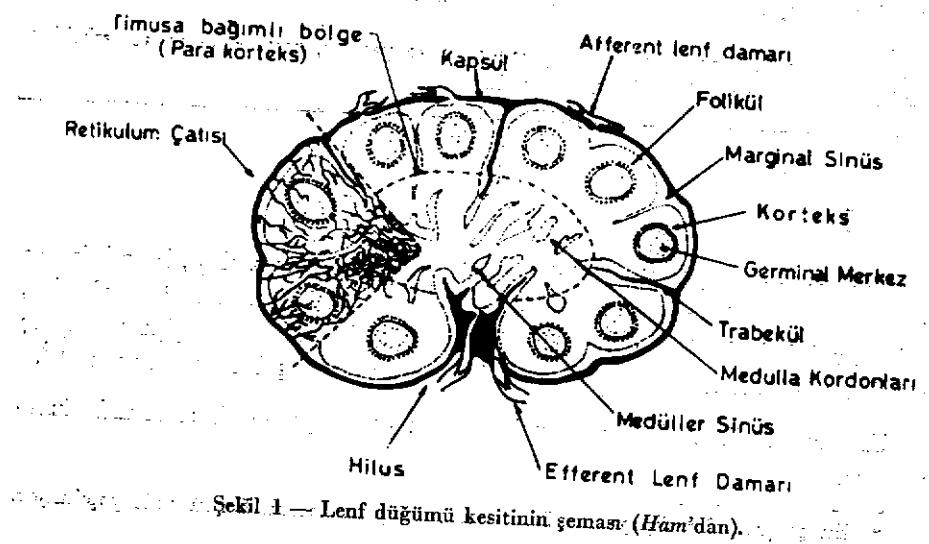
C) Retikulum çatısı : Lenf düğümünün esas yapısı retikulum lıf yapıdır. Retikulum ağı marginal sinüs, korteks ve medulla olarak üç bölümde incelenebilir. Medulla retikulum ağı, kortekse göre daha sıkı bir ağı yapısındadır⁶.

D) Bağ dokusu çatısı : Kapsül, trabeküller ve hilus, lenf düğümünün kollajen yapısını oluştururlar^{6,7,8}.

E) Kan damarları : Arterler lenf düğümüne hilustan girerler. Arteriolere ayrıldıktan sonra medulla kordonları ve trabeküller aracılığı ile lenf düğümlerinin derinine ulaşır. Bu pleksusu direne eden venüllerde, trabeküller içinde bulunan venlerle birleşir⁶.

F) Lenfoid doku : Lenfoid dokuyu oluşturan hücreler retiküler ağı içinde yer alır. Bu dokuyu oluşturan hücreler; lenfositler, olgun plazma hücreleri, genç plazma hücreleri, retikulum hücreleri, histiosit ve makrofajlardır⁴.

Lenf düğümünün topografisi : Histolojik olarak lenf düğümü kesitinde üç farklı bölge seçilir. Korteks, parakorteks ve medulla^{7,9} (Resim : 1).



Şekil 1 — Lenf düğümü kesitinin şeması (Ham'dan).

a) **Korteks :** Marginal sinüs altında, lenf düğümünün periferik kısmını oluşturan yerdir. Lenf folikülleri ve lenfoid dokudan yapılidir. Küçük ve orta boy lenfositlerin toplandığı, oval, hiç bir antijenik yapı ile karşılaşmamış foliküllere primer folikül denir^{4,7,9}. Herhangi bir antijenik uyarı sonucunda primer foliküllerin merkezinde hücre proliferasyonu başlar. Buradaki retikulum ağı şişer ve belli bir şişmeden sonra parçalanır. Burada büyük ve orta boy lenfositler, makrofajlar ve genç plazma hücrelerinin oluşturduğu bir alan gözlenir ki «germinal merkez» adını alır^{4,6,7,9}. Kendisini çeviren küçük lenfositlerle birlikte «sekonder folikül» olarak isimlendirilir⁴.

b) **Parakorteks :** Korteksin derin kısmı olup gevşek bir lenfosit dokudan yapılidir⁴.

c) **Medulla :** Medulla sinüsleri boyunca uzanan lenfoid dokudur⁴.

Bağışıklık sistemi : İnsan vücudunda bulunan lenfoid dokular (kemik iliği, timus, gastro - intestinal sistemin lenfoid dokuları, lenf düğümleri, dalak) immunolojik fonksiyon açısından ikiye ayrılır.

- a) Sentral lenfoid sistem,
- b) Periferik lenfoid sistem,

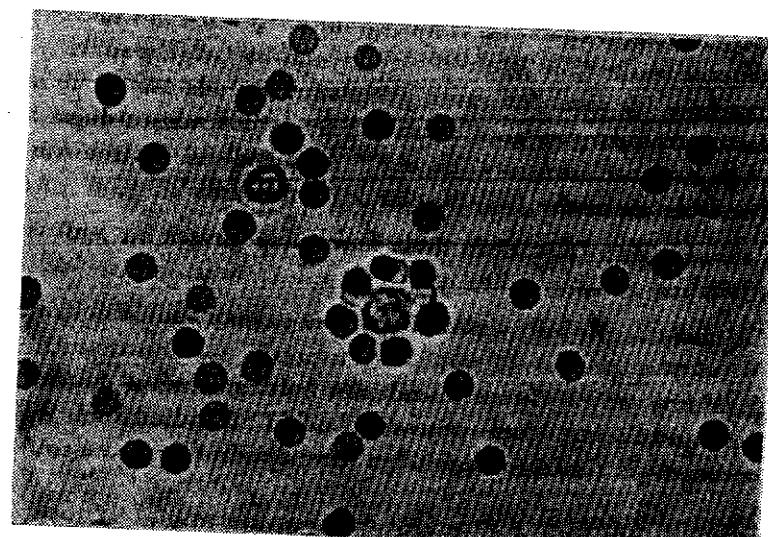
Sentral lenfoid sistem timus ve gastro - intestinal sistemin lenfoid dokularından oluşur. Periferik lenfoid sistem ise lenf düğümleri ve dalaktır. Kuşlarda bu durum değişik olup, gastro - intestinal sistemin lenfoid dokusu yerine fabricius bursası denilen lenfo - epitelyal organ sentral lenfoid sistemi oluşturur¹².

Immunolojik Olarak Sorumlu Lenfositler ve Lenfosit Farklılaşması :

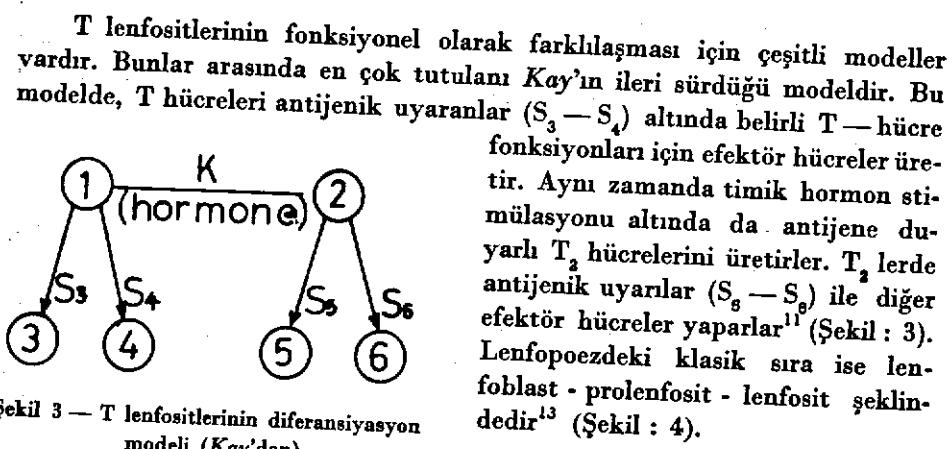
İnsanlarda nonspesifik ve spesifik olmak üzere, iki tür bağışıklık vardır. Spesifik bağışıklık, antijen ile antikor arasında geçen «Immun olay» ile gerçekleşir. Bu immun olay Hümoral (immunoglobulinler) ya da hücresel (lenfositler) faktörler ile oluşur. Hümoral faktörler ile oluşan bağışıklığa «Hümoral bağışıklık hücresel faktörler ile oluşan bağışıklığa da hücresel bağışıklık» denir. Hücresel bağışıklık T lenfositler, hümoral bağışıklık B lenfositler tarafından getirilir¹².

T lenfositler kemik iliğindeki ana hücrelerden kaynaklanır. Timusun korteksinde T lenfosit karakterini kazanarak periferik lenfoid dokulara göç ederler. Dolanan kandaki lenfositlerin %60 - 70'ini oluşturur¹³. Morfolojik olarak B lenfositlerinden ayırdedilemez. İnvitre koyn eritrositleri ile spontan

rozet oluşturur^{11,13} (Şekil : 2). B lenfositlerinden daha uzun bir yapım süresi gösterirler.



Şekil 2 — T lenfositinin oluşturduğu spontan rozet.

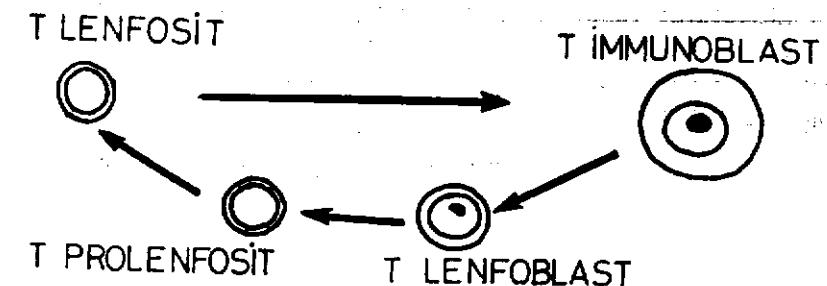


Şekil 3 — T lenfositlerinin diferansiyasyon modeli (Kay'dan).

Hümoral bağımlılıktan sorumlu B lenfositleri de kemik iliğindeki ana hücrelerden kaynaklanır. Diferansiyasyonu, kuşlarda fabricus bursası denilen farklı bir primer lenfoid organda yapılır. Memelilerde buna eşdeğer bir

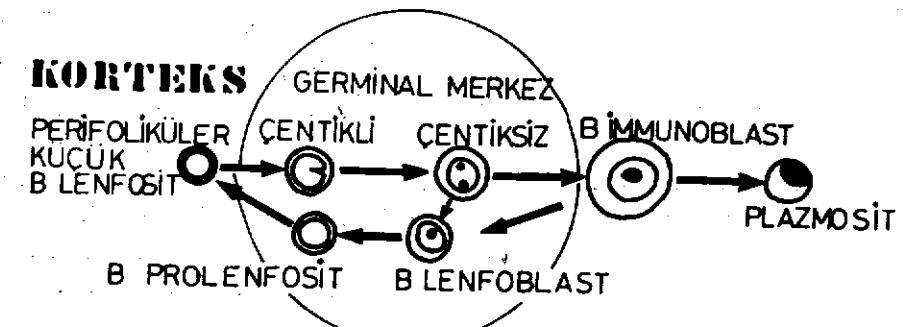
organ bulunamamıştır. Barsak lenfoid dokularının bu görevi gördüğü düşünülmektedir. Ömürleri T lenfositlerinden daha kısalıdır. Lenfopoezleri kortekste

PARAKORTeks



Şekil 4 — T lenfositlerinin transformasyonu.

olur (Şekil : 5). In vitro koyn eritrositleri ile spontan rozet oluşturmaz. Ancak koyn eritrositlerinin yüzeyi抗原 ve kompleman ile kaplandığı rozet yapabilirler. (EAC rozet). Dolanan kandaki ve lenf düğümündeki lenfositlerin %10 - 20'sini içerir¹³.



Şekil 5 — B lenfositlerinin transformasyonu.

Son zamanlarda T ve B lenfositlerinden başka K ve U (*undifferentiated*) lenfositler de tarif edilmiştir.

Lenf Düğümlerinde Yaşlılık Değişiklikleri :

Histolojik olarak yaşlılık değişiklikleri lenf düğümünün retikulum ağı, bağ dokusu ve lenfoid dokusunda gözlenir. Genel olarak bu değişikler; ger-

minal merkezlerde azalma, bağ dokusunda artma, lenfoid dokuda azalma ve yağ dokusu infiltrasyonu şeklindedir^{4,6,16,18}.

T ve B Hücrelerinde Yaşlılarda Görülen Kantitatif Değişiklikler :

Literatürde yapılan çalışmalarla yaşlılık ile T ve B lenfositlerinin sayısı ve oranı hakkında çelişkili raporlar vardır. Bir kısım araştırmacılar yaşla birlikte azalma kaydederken, diğer bir kısmı ise hiç bir fark olmadığını leri sürmüştür^{1,2,3,5,8,10,14,17}.

Konuya bir ışık tutabilme amacıyla aşağıdaki araştırma ele alınmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızda, kronik ve kolesistik ve kronik peptik ulkus nedeniyle ameliyat olan genç (20 - 40 yaş arası 30 olgu) ve yaşlı (60 yaştan yukarı 40 olgu) gruplardan elde edilen nezenter lenf düğümleri histolojik olarak incelenmiş ve aynı lenf düğümlerinde T ve B lenfosit oranları saptandı.

Histolojik olarak, lenf düğümlerinde her olgu ayrı ayrı, kapsül kalınlığı, marginal sinüs durumu, trabeküllerin yapısı, korteks kalınlığı, kortekste primer ve sekunder folikül varlığı, parakortekste lenfosit kaybının olup olmadığı, medülla kordonlarının hücre zenginliği, korteks ve medullada bağ dokusu liflerinin varlığı, sinüslerde histiosit varlığı, korteks ve medüllanın retikulum çatısının durumu, sinüslerde retiküler çatının durumu ve lipomatözis yönünden incelendi.

Lenf düğümlerinin geri kalan yarımları ezildikten ve lenfosit süspansiyonlarının yıkama işleminden sonra T ve B lenfosit oranları tebsit edildi.

T lenfositleri, koyun eritrositleri ile spontan rozet oluşturmaları, B lenfositleri de koyun eritrositlerinin antijen kompleman ile kaplanmasıından sonra rozet oluşturma özelliklerinden faydalanan yöntemle saptandı¹⁸.

BULGULAR

A) Histolojik :

Genç ve yaşlı gruplardan elde edilen lenf düğümlerinin kapsül kalınlığı; ince kalın ve orta olarak değerlendirildi. Ancak kapsül kalınlığı yönünden her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

Trabekül özelliği; ince kollagen, kalın kollagen ve retikulum liflerinden yapılması yönünden incelendi. Yaşlılarda, gençlere oranla istatistiksel anlamlı kalın kollagen liflerden yapılmış trabeküller bulundu.

Marginal sinüs : ileri derecede dar, yer yer açık ve tam açık özelliğine göre incelendi. Gençlerde genellikle ileri derecede dar olan sinüs, yaşlılarda yer yer açık idi ve sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi.

Korteks kalınlığı : Kalın orta ince olarak değerlendirildi. Gençlerde yaşlılar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Primer foliküller : sayı ve sıklıkları yönünden kantitatif subgruplar altında değerlendirildi. Gençlere oranla yaşlılarda sayı bakımından anlamlı fark gözlendi.

Sekonder foliküller de primer foliküllere benzer şekilde değerlendirildi. Ancak sayı ve sıklık bakımından gençlerle yaşlılar arasında fark bulunmadı.

Medulla kordonlarının hücre zenginliği kantitatif olarak incelendi. Her iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı.

Sinüsler ile korteks ve medulladaki retikulum lifleri devamlı ağ ya da kesintili ağ olarak nitelendirildi. İstatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.



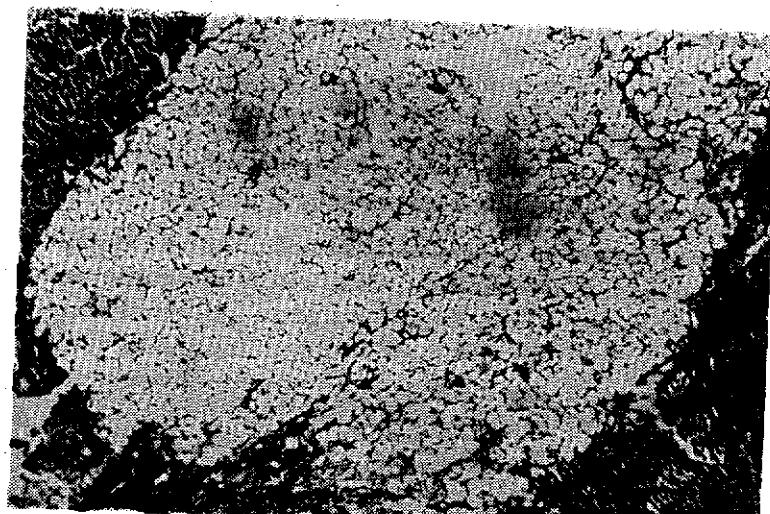
Şekil 6 — (H + E × 50) Medullada kollagen artışı.

Sinüslerdeki histiosit proliferasyonu kantitatif olarak incelendi ancak anlamlı farka rastlanmadı.

Parakortekste hücre kaybı yönünden de genç ve yaşlı gruplar arasında fark görülmeli.

Medulla : genç grupta kollagen lif artışı görülmezken yaşlı grupta genellikle bu özelliğe rastlandı (Şekil : 6); ve istatistiksel olarak da anlamlı idi.

Genç grupta ileri derecede yağ dokusu infiltrasyonu görülmezken, yaşlı grupta istatistiksel anlamlı olacak şekilde yağ dokusu infiltrasyonuna rastlandı (Şekil : 7).



Şekil 7 — (H + E × 32) İleri derecede lipomatozis

B) T ve B lenfosit oran bulguları :

30 olguluk genç grup serisinde T lenfosit ortalama değeri $60,66 \pm 9,458$ olarak saptandı. Bu değer 40 olguluk yaşlı grup serisinde $59,05 \pm 7,455$ olarak bulundu. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı yoktu. ($P > 0,05$). B lenfosit ortalama değerleri gençlerde $16,53 \pm 3,319$ yaşlıarda ise $15,6 \pm 3,17$ olarak bulundu. Aynı şekilde istatistiksel anlamlı değildi. ($P > 0,05$).

Olguları oluşturan kadın ve erkekler arasında T ve B lenfosit oranlarında anlamlı farka rastlanmadı.

İRDELEME

Tüm dokularda olduğu gibi lenforetküler dokuda da yaşlılık ile birlikte değişiklikler görülür. Bu değişiklikler çeşitli araştırmacılar arafından ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda, lenf düğümünün bağ dokusu çatısında bağ dokusunun yaşlılıkla birlikte arttığı gözlandı. Bu sonuç literatür ile de uygunluk gösteriyordu^{6,18,19}. Bağ dokusu artışı lenf düğümünün kapsülünde, trabekülerin kalınlığında ve medullada lenfoid dokunun yerini alan kollagen lifler şeklinde kendini gösterdi. Yaşlıarda ortaya çıkan bu değişiklige; retikulum - kollajen arasında geçişte enzimatik bozuklıkların yol açtığı söylenebilir.

Yaşlılıkta lenf düğümlerinde lenfoid dokunun yerini yağ dokusunun aldığı bilinmektedir^{6,18}. Biz de çalışmamızda bu sonuca vardık. Sürekli yapımda lenfoid dokuyu yapacak olan indiferansiyel hücrelerin, yaşlılıkla, hücre içi fonksiyon bozuklıklarından dolayı yağ hücrelerine dönüşmesinin, lipomatizise neden olduğu düşünüldü.

Lenf düğümlerinde yaşlılıkla birlikte görülen morfolojik değişiklikleri yaşlılardaki hücresel ve humoral bağışıkta kusura yol açacağı düşünülmüştür. Bu temelden yola çıkan araştırmacılar T ve B lenfosit oran ve sayısı üzerinde çalışmışlardır. Bir kısım araştırmacı T ve B lenfositlerinde yaşlılıkta düşme olduğunu saptamışlardır^{3,10}, bir kısmı ise herhangi bir fark bulmamışlardır^{5,17}. Biz yaptığımız çalışmalarda gençler ile yaşlılar arasında T ve B lenfosit oranlarında herhangi bir farklılık görmedik.

Literatürde karşılaşılan bu farklı sonuçlara neden olarak, teknikteki ufak farklılıklar ve yaşı kişi seçimindeki zorluklar gösterilebilir⁸. Biz çalışmamızda genç ve yaşı kişi seçiminde oldukça titiz davrandık ve homojen bir grup seçmeye özen gösterdik.

T ve B lenfositlerinin yaşlılıkta azaldığını söyleyenler temel olarak yaşlılıkta hücresel ve humorak bağışıklığın azalmasını almışlar ve buldukları sonucun doğruluğunu, yaşlılıkta görülen immun sistem bozukluğu ile açıklamaya çalışmışlardır. Ancak, normal immun sisteme, yaşa bağlı kusurun mekanizmasında rol oynayabilecek etkenler sadece T ve B lenfositler değildir. Kemik iliğindeki ana hücreler, aksesuar immun sistem hücreleri (makrofajlar), büyümeye hormonu, genetik faktörler, beslenme durumu ve alışkanlıklar da sorumlu faktörlerdir. Dolayısıyla bunlardan oluşan herhangi bir aksaklık da immun sistem kusuruna yol açabilir. Kaldı ki, bu etkenler bir tarafa bırakılsa bile kusura neden olabilecek T ve B lenfositlerdeki değişiklikler, kantite

yönünden değil kalite yönünden de olabilir. Gerçekten bu düşüncemizi, Şekil 2 de gösterilen model desteklemektedir. Bu modele göre serum timik hormonundaki eksikliğine bağlı olarak T_1 hücrelerinde birikme, T_2 hücrelerinde azalma gibi efektör T hücrelerinde bozuk bir birikim olacaktır ki, kantite bakımında bir fark olmasa bile immun fonksiyonlarda azalmaya yol açacaktır.

Sonuç olarak gerek literatürdeki çeşitli bulgular ve gerekse immunoloji dahindaki hızlı gelişim nedeniyle konu bugün de güncelliğini korumakta ve yeni çalışmalarla yol açacak niteliktir.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHANGES AND PERCENTAGES OF T AND B LYMPHOCYTES IN MESENTERIC LYMPH NODES IN OLD AGE

An investigation has been done for the purpose of finding an explanation for some abnormalities of immune system attributable to the age of elderly patients both, the morphology of the lymph node, a component of immune system, and the percentage of T and B lymphocytes present in the lymph node have been studied.

Morphologically, there were no significant disproportions between young and elderly patients, in regard to the capsule, thickness of cortex, density of the cell population in medulla, proliferation of histiocytes in sinuses, number and the percentage of secondary follicles, reticulin network of cortex and medulla, and number of the cells in paracortical areas. But, the marginal sinus, which was very narrow in young patients was found wide in some in elderly. Trabeculae were thicker in the latter. Number and the percentage of primary follicles were higher in the young patients. More fibrous and adipose tissue were observed in the medulla of the lymph nodes from elderly patients compared to those from young ones.

Neither young nor elderly patients showed a significant disproportion between the percentage of T and B lymphocytes.

KAYNAKLAR

- AUGENER, W., COHEN, G., PEUTER, A., BRITTINGER, G.: *Decrease of T lymphocytes during ageing*. Lancet, i : 1164, 1974.
- CALLARD, R.E., BASTEN, A.: *Immuno function in aged mice. I. T. cell responsiveness using phytohaemagglutinin as a functional probe*. Cell. Immunol., 31(1) : 13 - 25, 1977.
- CAROSELLA, E.D., MOCHANKO, K., BRAUN, M.: *Rosette-forming T cells in human peripheral blood at different ages*. Cell Immunol., 12 : 323 - 325, 1974.
- COTTIER, H., TURK, J., SABIN, C.: *A proposal for a standardized system of reporting human lymph node morphology in relation to immunological function*. J. Clin. Path., 26 : 317 - 331, 1973.
- DAVEY, F.R., HUNTINGTON, S.: *Age-related variation in lymphocyt subpopulation*. Gerontology, 24(5) : 381 - 389, 1977.
- DENZ, F.A.: *Age changes in lymph nodes*. J. Path. Bact. V. 59 : 575 - 590.
- ERKOÇAK, A.: *Özel Histoloji*, 2. Baskı, Ajans Türk Matbaası, Ankara, 1973.
- GAJL - PECZALSKA, K.J., HALLGREN, H., KERSEY, J.H.: *B lymphocytes during ageing*. Lancet ii : 163, 1974.
- HAM, A.W.: *Histology*, s. 327, Pitman Med. Publishing Co. L.T.D., J.B. Lippincott Comp., London - Philadelphia - Toronto, 1969.
- IPPOLITI, G., MARIM, G., CASIROLA, G., INVERNIZZI, R.: *T lymphocytes and immunoglobulins in the aged*. Lancet, ii : 953, 1974.
- KAY, M.M., MAKINODAN, T.: *Immunobiology of aging: Evaluation of current status*. Clin. Immunol. Immunopathol., 6(3) : 394 - 413, 1976.
- MARGUERITE, M.B., KAY, M.D.: *Aging, the Decline of Immune responsiveness*. Ed. Fudenberg H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., Wells, J.L., Wells, J.V.: *Basic Clinical Immunology*. Lange Medical Publications, Los Altos - California, 1976.
- MIALE, J.B., RYWLIN, A.M.: *Hemopoietic system*. Ed. Anderson, W.A.D., Kissane, J.M.: *Pathology*. V. II, 7. baskı, s. 1513, The C.V.Mosby Company, Saint Louis, 1977.
- SMITH, M.A., EVANS, J., STEAL, C.M.: *Age-related variation in proportion of circulating T cells*. Lancet, ii : 922, 1974.
- STJERNWARD, J., JANDAL, M., VANKY, F., WIGZELL, H., SEALY, R.: *Lymphopenia and change in distribution of human T and B lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma*. Lancet, 1 : 1352, 1972.
- TSAKRAKLIDES, V., TSAKRAKLIDES, E., GOOD, R.A.: *An autopsy study of human axillary lymph node histology*. Am. J. Path., 78 : 7 - 22, 1975.
- WEKSLER, M.E., HÜTTEROTH, T.H.: *Impaired lymphocyte function in aged humans*. The J. of Clin. Invest., V. 53 : 99 - 104, 1974.
- ZHDANOV, D.A.: *Regional characteristics and age changes in the construction of human lymph nodes*. Arkh. Anat., 55 : 3-8, 1968.