

## SİNDİRİM KANALINDAKİ LOKAL SAVUNMA SİSTEMİNİN HÜCRESEL FAKTÖRLERİ (Derleme)

H. Hüseyin DÖNMEZ<sup>1</sup>

İlhami ÇELİK<sup>2</sup>

The cellular components of local defense system in the gastrointestinal tract (A review).

### SUMMARY

In this review, the cellular factors of the local defense system in the gastrointestinal tract and their relations to the general immun system have been summarized.

KEY WORDS : Local defense system, alimentary tract.

### ÖZET

Bu derlemede, sindirim kanalındaki lokal savunma sisteminin hücresel faktörleri ve bunların genel bağışıklık sistemi ile ilişkileri özetlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER : Lokal savunma sistemi, sindirim kanalı.

### GİRİŞ

İnsan ve hayvanlarda, antijenik uyarımlara en fazla maruz kalan ve çok geniş bir yüzey alanına sahip olan mukozal yüzeylerin başında, sindirim sistemi mukozası gelmektedir. Canlının beslenmesi için gerekli olan maddeleri, kolayca geçiren bu sistem mukozasında, organizma için zararlı olan maddelerin geçişini engelleyen, birçok savunma mekanizması vardır. Bu mekanizma sayesinde etkenler, henüz mukoza yüzeyinde iken inaktive edilmeye çalışılır. Sindirim kanalının lokal savunma sistemi, vücudun genel bağışıklık sisteminin fonksiyon görmesinde de büyük öneme sahiptir. Özellikle memelilerde, yeni doğan yavruya, maternal immünitinin transferinden de bu sistem sorumludur.

Bu sistemi oluşturan faktörler Tablo 1'deki gibi sınıflandırılabilir.

### HÜCRESEL SAVUNMA FAKTÖRLERİ

#### 1. Mast Hücreleri

Bu hücreler, sindirim sisteminin epitel hücreleri arasında ve bağ dokusunda yaygın olarak bulunan, oval-yuvarlak şekilli 20-30 mikrometre çapındaki hücrelerdir. Sitoplazmalarında bazofilik granüller taşırlar. Granülleri metakromazi gösterir ve histamin, heparin, kondroitin sülfat, nötral proteazlar ve anafakside rol oynayan, eozinofil kemotoksik faktör (ECF-A) içerirler. Bu hücreler, aynı zamanda lökotrien grubu maddeleri de salgırlar. Bunların en önemlisi, anafakside rol oynayan, yavaş etkili bir madde (SRS-A) dir. Yapılan çalışmalarda, iki farklı mast hücresinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bunlardan biri, heparin içeren bağ doku mast hücresi, diğeri ise; kondroitin sülfat içeren, mukozal mast hücresi

(MMC)'dir. Önceleri, bu hücrelerin bağ doku hücrelerinden köken aldıkları düşünülmekteydi. Günümüzde ise, kemik iliğindeki köken hücrelerden geliştikleri kabul edilmektedir. Her ne kadar birçok yönden, kandaki bazofillere benzerlerse de, bu iki hücre, farklı hücrelerden köken almaktadırlar. Ancak, her iki hücre tipinin yüzeyinde de İgE için özel reseptörler bulunmaktadır. Bu nedenle, İgE moleküllerinin çoğu, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyine bağlı olarak bulunurlar.

Son yıllarda, sindirim kanalı mukozasının epitel katında tespit edilen intraepitelial granüler lökositlerin bazılarının, mast hücrelerinin özelliklerini taşıdığı tespit edilmiştir (30). Epitel içinde rastlanan lökositlerin % 43.5'inde, sayıları 1-20 arasında değişen, metakromatik granüller gözlenmektedir. Bazı araştırmacılar, epitel içindeki granüler lökositlerin, lenfositlerden oluştuğunu (9), bazı araştırmacılar ise; bunların granüllerinin bir kısmını ekzosite etmiş mast hücreleri olduklarını ileri sürmüşlerdir (22). Kemiriciler (14), rat, inek ve koyunlar (34) üzerinde yapılan çalışmalarda, epitel içi granüler lökositlerin, mast hücreleri olduğu ileri sürülmekteyse de, intraepitelial granüler lenfositlerde bulunan proteaz enzimi ile mukozal mast hücrelerindeki proteaz enziminin, farklı antijenik özelliklere sahip oldukları ortaya konmuştur (14).

Sonuç olarak, sindirim kanalı mukozasındaki globüler lökositlerin, en azından bir bölümü mast hücreleridir (14). Çünkü, paraziter enfeksiyonlarda, epitel içindeki globüler lökositlerin sayıları artmaktadır. Ayrıca, epitel içindeki lenfositlerin yüzeyinde İgE tespit edilememiştir. Bu nedenle, intraepitelial mast hücrelerinin farklı bir prekürsörlerinin olabileceği (19) ve lokal olarak, mast hücrelerine farklılaştıkları kabul edilmektedir (11).

Tablo 1. Gastrointestinal Kanaldaki Savunma Mekanizmaları.

1. Non-Spesific Savunma Faktörleri				2. Spesific Savunma Faktörleri	
1. Kimyasal fak. a- Lizozom b- Yağ asitleri c- pH limitleri d- Mide asiti ve pepsin e- Interferon f- Safra asitleri g- Komplement sistemi	2. Fiziksel fak. a- Bağırsak hareketleri b- Mukus'un bariyer etkisi c- Glikokaliks	3. Fizyolojik fak. a- Kusma b- İshal c- Sıvı akışları	4. Biyolojik fak. a- Mikroflora etkisi b- Mikroekolojik denge	1. Hücresel faktörler a- Mast hücreleri b- Makrofajlar c- M- hücreleri d- Paneth hücreleri e- Sindirim kanalında bulunan lenfositler f- GALT'in intrinsik bölümü - IEL - Tonsiller - Payer plakları - Apendiks g- GALT'in ekstrinsik bölümü - Mezenterik lenf yumruları	2. Humoral faktörler a- İmmunoglobulinler İmmunoglobulin A İmmunoglobulin E İmmunoglobulin G İmmunoglobulin M

1 : Y.Y.Ü. Veteriner Fak., Hist. Embr., Anabilim Dalı, VAN.

2 : S.Ü. Veteriner Fak., Hist. Embr., Anabilim Dalı, KONYA.

## 2. Makrofajlar

Kanın monositlerinden köken alan makrofajlar, sindirim sisteminin hem epitel dokusu, hem de lamina propriyasında bulunurlar. Bu hücreler, ince bağırsak epitelindeki epitel hücresi karakteri taşımayan (non-epitelial) hücrelerin önemli bir kısmını oluştururken (36), lamina propriyada da lenfositlerle karışmış halde bol olarak bulunurlar (18).

İleum'daki Peyer plakalarında ve damak tonsillerinde (Tonsillae palatinae) bulunan makrofajlarda, alfa-naftil asetat esteraz (ANAE) ve alfa-naftil bütirat esteraz (ANBE) enzimleri gösterilmiştir. Bu hücreler, aynı zamanda, asit fosfataz (Acp) aktivitesine de sahiptirler (27). Makrofajlar, bir yandan güçlü fagositoz ve bakterisidal etkinlikleriyle etkenleri elimine ederken, diğer yandan da, lenfosit subpopulasyonlarıyla karşılıklı etkileşimlere girerek, immün yanıtın oluşumunda önemli rol oynamaktadırlar (1).

## 3. Paneth Hücreleri

Olgun tipleri, ince bağırsakta sadece kriptlerin tabanında (23), genç tipleri ise üst kısımlarında bulunan, protein ve polisakaritlerden kompleks bileşikler sentezleyerek, seröz karakterde salgı yapan hücrelerdir (18, 23). Piramidal şekilli olup tabanları geniş, apeksleri dardır. Hücreler bazal kısımlarında yerleşmiş endoplazmik retikulum, supranükleer lokalizasyonlu gelişmiş bir Golgi kompleksi ve apikalde yerleşmiş asidofilik karakterli sekretorik granüllere sahiptir. Granüllerin salgılanması, yavaş bir şekilde olur. Ancak, sekresyon besinlerin alınmasını takiben hızlanır (23). Bazı araştırmacılar (18, 23), immunohistokimyasal tekniklerle, bu hücrelerin, eozinofilik granüllerinde bazı bakterilerin hücre duvarlarını parçalayabilen lizozim enziminin bulunduğunu göstermişlerdir. Yine, yapılan bir çalışmada, eozinofilik granüllerin, globüler lökosit globüllerine benzer özellikler gösterdiği ortaya konmuştur (34).

Bu hücrelerin görevleri, kesin olarak bilinmiyorsa da, bağırsağın mikrobiyel florasının düzenlenmesinde rol aldıkları ileri sürülmüştür. Yenilenmeleri yavaş (30-40 gün) olup, yangısal olaylarda gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde de ortaya çıkarlar (23).

## 4. M (Mikrofold, Membranöz Epitelial) Hücreleri

Yapılan immunolojik çalışmalarda, immün sistemin antijenlerle daha iyi uyandırılması için bu antijenlerin önce fagosite edilmeleri, işlenmeleri ve lenfositlere sunulmaları gerektiği tespit edilmiştir (18). Nitekim, son yıllarda çeşitli organ ve sistemlerde, değişik tipteki hücrelerin, antijenlerin şifrelerinin, lenfositlere sunulmasında görevli oldukları tespit edilmiş ve bu hücreler, "antijen sunan hücreler" (APCs) başlığı altında toplanmıştır. M hücreleri ise; ileumdaki Peyer plakalarını oluşturan, lenf folliküllerinin üzerini örten, özelleşmiş epitel hücreleri olarak tanımlanmaktadır. Bu hücreler, apikal yüzlerinde çok sayıda sitoplazmik katlantılar, bazal ve lateral yüzlerinde ise invaginasyonlarla karakterizedirler. Hücre gövdesindeki bu invaginasyonlarda, çok sayıda intraepitelial lenfosit bulunur. M hücreleri, endositozla aldıkları antijenlerin şifrelerini, lenfositlere aktararak immün yanıtı başlatırlar (18, 33). Bu hücrelerin oluşturduğu hücre katmanı, antijenlerin, barsak lümeninden daha hızlı transporta edildiği bölgelerdir.

## 5. Sindirim Kanalının Lenfoid Dokusu

Sindirim kanalı mukozasının hem epitel örtüsü, hem de alttaki lamina propriyada önemli oranda lenfosit popülasyonu bulunmaktadır. Epitel içinde tek tek gözlenen lenfositler, lamina propriyada lenfosit infiltrasyon alanları ve lenf folliküllerini oluşturmaktadırlar. Yutak çevresinde lokalize olan tonsiller (Waldeyer'in tonsiller halkası) ile mezenterik lenf yumruları da sindirim kanalının lenfoid dokusuna dahil edilmektedir. Sindirim kanalının epitel dokusu içindeki lenfositlerin ve lenfoid doku karakterindeki oluşumların hepsine birden, "sindirim kanalının lenfoid dokusu (GALT)" denmektedir (36).

Epiteliçi lenfositler, tonsiller, lenf follikülleri, Peyer plakları ve apendiks'in lenfoid dokusu gibi oluşumlar, sindirim kanalı duvarında lokalize olduklarından, GALT'in intrinsik bölümünü oluşturmaktadır. Sindirim kanalı boyunca yerleşmiş olan lenf yumruları ise GALT'in ekstrinsik kısmını

oluşturur.

## 5.1. GALT'ın İntrinsik Bölümü

### a- İntraepitelial Lenfositler (İEL)

Sindirim kanalını oluşturan organların duvarının hem epiteli, hem de lamina propriyası içinde çok sayıda lökosit rastlanır. Epitel içinde bu hücrelere, tavşanlarda 28 günlük embriyolarda, insanlarda ise gebeliğin 11-20. haftalarında rastlanmaktadır (11). Epiteliçi lökosit popülasyonu içinde mast hücreleri, % 3'ten az olarak da nötrofiller (11), makrofajlar ve büyük çoğunlukta da lenfositler bulunur. Her ne kadar, nötrofil ve makrofajların sayıları normalde azsa da, sindirim sisteminin yangısal reaksiyonlarında sayıları artmaktadır. Özellikle M hücreleriyle örtülen bölgelerde, lenfositler fazla sayıda gözlenirler. Epitel içindeki lenfositler, villusların bazalindeki kan damarlarından bağ dokuya geçerek, epitele ulaşırlar. Bu hücreler, yeni doğan kemiriciler ve germ free (SPF) hayvanlarda, az sayıda gözlemlenirler, steril olmayan bir ortamda, bir kaç hafta tutulduklarında sayıları artar. Bu nedenle, normal bağırsak florasını oluşturan antijenlerin, İEL'lerin yoğunluğunu belirlediği düşünülmektedir (36).

İnsan İEL'leri, bazı farklı morfolojik ve sitokimyasal özelliklere sahiptir. Elektron mikroskopik gözlemlerde bunların % 25'inde intrasitoplazmik granüller saptanmıştır (35). Bu granüller, tavşan (30) ve fare'dekilere (14) benzer özellikler gösterir. Alcian blue ile maviyeye boyanırlar, toluidine blue ile de metakromazi gösterirler. Bu durum, granüllerinde mast hücrelerinde olduğu gibi sülfatlı mukopolisakaritlerin varlığını ortaya koymaktadır. Ancak, İEL'lerin granüllerinde histamin bulunmaz, fitohemaglutininle (PHA) uyarıldıklarında, farklı hücrelere trasforme olabildikleri ileri sürülmüştür. İnce barsaktaki İEL'lerin % 60'ının, thymus bağımlı T-lenfositleri olduğu kabul edilmektedir ve bunların büyük çoğunluğu, intrasitoplazmik granüllere sahiptirler (11).

Morfolojik olarak, sitoplazmalarında bazofilik granüller içeren, iri-granüler intraepitelial lenfositler (GİEL) ve granül içermeyen heterokromatik nükleuslu, küçük-nongranüler intraepitelial lenfositler (NGİEL) olmak üzere, iki tip İEL tanımlanmıştır (36). Bu alt popülasyonun varlığı, insanda (8), rodentlerde (2, 12), tavşanda (11) ve domuzlarda (37) bildirilmiştir. Rodentlerdeki GİEL'lerin granül yapıları, bu türün MMC ile büyük benzerlik gösterir. Bu yüzden, GİEL'lerin MMC'lerin prekürsörleri olduğu ileri sürülmüşse de (14), GİEL lerdeki proteaz enzimlerinin MMC'lerinkinden antijenik olarak farklı olması yanında, histamin de içermezler. İEL'ler, her ne kadar hareketli hücreler ise de, bunların lamina propriyaya tekrar dönüp dönmedikleri, lenf dolaşımı yoluyla da, genel dolaşıma katılıp katılmadıkları henüz ortaya konamamıştır (11).

Son 15 yıl içinde insan immunolojisinde İEL'ler, üzerinde en çok durulan konulardan biri olmuştur. Çünkü bu hücreler, spesifik immün sistemin önemli bir komponentidir. Bu hücreler, bağırsak mukozasındaki hücresel bağışıklık olaylarının önemli bir kısmını yerine getirirler. Ek olarak, bu hücrelerin epitel hücrelerinin gama-interferon salgılamasını uyardıkları da gösterilmiştir. Diğer yandan, bu hücre popülasyonundaki anormallikler, sindirim sistemi hastalıklarına yol açabilmektedir (36).

İn vitro şartlarda, İEL'lerin: a. İmmünsüpresör (5), b. Antijen spesifik toksite (25, 37), c. Doğal katil hücre aktivitesi (NKCA) (25), d. Antijen bağımlı hücresel sitotoksite (10) fonksiyonlarının bulunduğu gösterilmiştir.

İEL'lerin, doğal katil hücre aktivitesine sahip olanları, farklı büyüklükte ve çoğunlukla granüllüdürler. Bu hücreler, interferonla uyandırılabilirler (11). T-hücresi özelliği taşıyan İEL'lerin diğer bir grubu da, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol alanlardır. Bu hücrelerden salınan lenfokinler, mukozanın yapısında değişikliklere neden olur. Epitel içinde lokalize olan lenfositlerin bir kısmından salgılanan interleukin-3, öncül mast hücrelerinde, MMC'ye dönüşümünü sağlaması yanında; goblet hücrelerinde, hiperplaziye de neden olduğu bildirilmiştir (36).

Mezenterik lenf yumrularından, sindirim sisteminin lamina propriyasına geçen B- lenfoblastları, sadece lamina propriyada lokalize olurlar; T-lenfositleri, hem lamina propriyada, hem de epitel içinde lokalize olmaktadır (11,15).

İEL popülasyonu içindeki T-lenfositlerinin, çeşitli immun sistem bozukluklarında, sitotoksik etkinlikleri ve yangısal faktörleri salgılamaları nedeniyle epitel hücrelerinin ölümüne, villusların atrofisine neden olarak, çeşitli bağırsak hastalıklarına sebep olabilecekleri de ileri sürülmektedir (11).

Sindirim sistemindeki lenfosit göçleri üzerinde yapılan çalışmalar, GALT'ı oluşturan lenfoid hücrelerin, kan yoluyla diğer mukozal sistemlerle sürekli bağlantı halinde olduklarını göstermiştir (Şekil 1). Örneğin, peyer plaklarında, antijenler tarafından uyarılan lenfositler, hızlı bir şekilde bölünen lenfoblastlara dönüşerek, mezenterik lenf yumrularına, duktus torasikusa ve oradan da, genel dolaşıma katılırlar. Bu yolla, tekrar bağırsak mukozasının değişik bölgelerine gelirler. Lenfositlerin bu göçleri esnasında, kandan dokulara geçtikleri bölgelerdeki kan damarlarının özelleşmiş endotel hücrelerinin, önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Gerçekten de, bazı türlerde, lenf follikülleri ve bağırsak lamina propriyasındaki venüllerin endotel hücreleri kübik şekildedir. Bu tip endotele sahip venüllerin, farelerin bağırsak lamina propriyasında bulunduğu, Jeurissen (17) tarafından ortaya konmuştur. Bağırsak lamina propriyasına gelen lenfositlerin bir kısmı, burada lokalize olurken; bir kısmı da, epitel içine göç ederler (11).

İEL'lerin % 70'i, kısa ömürlü hücrelerdir ve lokal olarak, epitel içinde bölünebilirler. Bu yüzden, lümene göç etmekte olan hücrelere az sayıda rastlanır. Sonuç olarak; İEL'lerin, kandan uzaklaştırılmakta olan yaşlı dejeneren lenfositler olduğu görüşü, geçerliliğini yitirmektedir (11).

Her ne kadar, Veteriner hekimlikte İEL'lerin sindirim sistemi hastalıklarındaki rolleri hakkında, bilgiler yetersizse de; özellikle, domuz yavrularında, süten kesmeden sonra ortaya çıkan diyare (20) ve buzağularla domuz yavrularında, soya proteininin alınmasından sonra meydana gelen sindirim bozukluklarında, sayılarının arttığı tespit edilmiştir (3).

#### b- Tonsiller

Özellikle, yutağa yakın olarak lokalize olmuş ve epitelle sıkı bir ilişki bulunan lenfoid dokulardır. Damak, dil ve farenksin tonsilleri, yutak etrafında bir halka oluştururlar. Bunlara, Waldeyer'in farengeal lenfoid halkası denir. Östaki kanalının farenkse açıldığı orificium etrafında da, küçük lenfoid folliküller bulunur. Bunlara da tubal tonsiller denir. Tonsiller, epitelin bağ dokuya doğru oluşturduğu derin kriptlerin etrafına, lenf folliküllerinin agregasyonuyla şekillenirler ve bir bağ doku kapsülüyle sarılmazlar. Lenfositler, epitelden geçerek tükrük salgısına ulaşırlar (23). Bu hücreler, nötrofiller ve bunların spesifik granüllerinin kalıntılarıyla birlikte, "tükrük korpüsküllerin" oluştururlar. Tonsiller çevresi bağ dokusunda, değişik büyüklükte lenfosit, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunur. Bu çevre dokuda, nötrofillerin fazla sayıda olması, bir yangının göstergesidir (4).

Kriptlerin dipplerindeki epitel örtüsü, incelmış ve yapısal olarak zayıflamış durumdadır. Özellikle, viral etkenler viremi oluşturmadan önce, buralarda lokal olarak belirli bir süre çoğalmaktadırlar. Tonsillerdeki lenf folliküllerinin yapısında, immun yanıt için gerekli olan lenfosit tipleri, T ve B-lenfositler bulunmaktadır (18). Bu histolojik özellikleriyle tonsiller, bağırsıklıkta önemli bir rol oynarsa da, burada çok sık epitel erozyonu şekillendiğinden, infeksiy ajanların bir giriş kapısı rolü de oynayabilmektedirler. Tonsiller, küçük yaşlarda büyüktür ve yaşa bağlı olarak küçülürler.

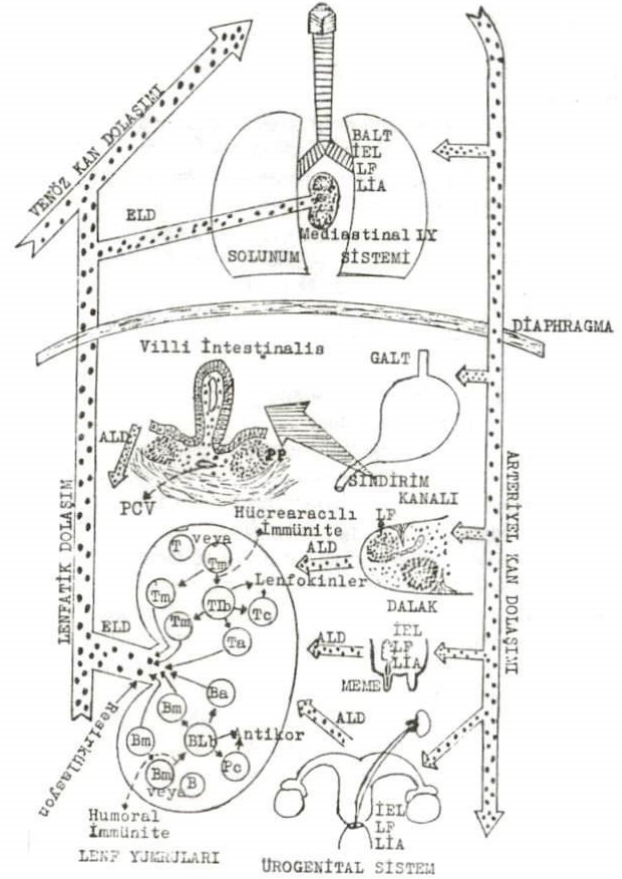
#### c- Peyer Plakları

İnce bağırsağın lamina propriyası boyunca, çapları 0.6-3 mm arasında değişen, çok sayıda izole lenf follikülü bulunur. İleumda, plicae circulares yüzeyine yakın, ya da bunların arasında ve antimezenterik olarak yerleşmişlerdir. Küçük çapta olanları, lamina propriyayı tamamen kaplarlar; büyük çapta olanları, submukozaya kadar uzayabilirler. Yüzeylerini örten epitel villuslardan yoksundur ve çıplak gözle görülebilirler. Bu özellikteki bir çok lenf follikülü, gruplar oluştururlar ve agregat lenf follikülleri, yada Peyer plakları olarak isimlendirilirler (4).

Mikroskopik olarak, ortalarında geniş centrum germinativumlar bulunan yoğun lenfatik dokudan oluştukları gözlenir. Çevrelerindeki bağ dokusu da, her zaman lenfositlerle infiltrat olmuştur. Yaşlılıkta, Peyer

plakları involusyona uğrar. Her plakta, 10-200 arasında lenf follikülü bulunur. Peyer plakları'nın lümene bakan yüzleri, M-(mikrofold) hücrelerinden oluşan, tek sıra hücre örtüsüyle örtülürler. Peyer plakları'nda, büyük oranda T ve B-lenfositleri ve makrofajlar bulunur (1). Peyer plaklarının, germinal merkezlerindeki hücrelerin büyük çoğunluğu, B-hücrelerinden oluşur ve yüzeylerinde İgA taşırlar. Bu bulgu, Peyer plaklarındaki germinatif merkezlerin, İgA salgılayan plazma hücresi prekürsörlerinin, generasyon yeri olduğu düşüncesini desteklemektedir (6).

Peyer plaklarındaki lenf folliküllerinde, olgun plazma hücreleri bulunmaz. Antijenle uyarılan B-lenfositleri, buralardan ayrılarak en yakın



Şekil 1. Lenfositlerin göç yolları: Arteriyel kan dolaşımıyla çeşitli organların bağ dokusuna ulaşan bu hücreler, özelleşmiş postkapillar venüllerden (PCV:HEV, Yüksek endotelli venül veya MECA 325 reseptörüne sahip endotel hücreli venüller) organın bağ dokusuna, oradan da epitel içine göç ederler (IEL: intraepitelyal lenfositler). Antijenik uyarımı alan hücreler, bölge lenf yumrularına göç ederek bir kısmı, buralarda immunolojik fonksiyonlarını yerine getirirken; bir kısmında, götürücü lenf yumrularıyla (ELD) genel dolaşıma katılırlar. Bu hücreler, kan yoluyla yeniden sindirim kanalına döküldükleri gibi, solunum sistemi, ürogenital sistem organları ile meme dokusuna gelerek buralarda fonksiyon görürler.

ALD: Aferent lenf damarları,  
T: T-lenfosit,  
TLb: T-lenfoblast,  
Pc: Plazma hücresi,  
LIA: Lenfosit infiltrasyon alanı,  
BALT: Bronş bağımlı lenfosit doku,

PP: Peyer plakları,  
Tm: Bellek T-lenfosit,  
B: B-lenfosit,  
LF: Lenf follikülü,  
GALT: Sindirim kanalı lenfoid dokusu.

mezenterik lenf yumrusuna giderler; burada olgunlaşır, diferensiyasyon olur ve IgA sentezlerler. Bazıları da, lenfatik dolaşım, kan dolaşımına geçerler ve tekrar geriye gelerek, bağırsak submukozasına lokalize olurlar (1).

Koyunların ileal Peyer plakları, histolojik yapı olarak, kanatlılardaki Bursa fabricius'la önemli benzerliklere sahiptir. Bu nedenle, koyunlarda bu yapıların, B-lenfosit olgunlaşmasında rol alan, primer bir lenfoid organ olabilecekleri ileri sürülmüştür (21). Yüzey Ig boyamaları da, koyun ileal Peyer plaklarındaki hücrelerin çoğunluğunun, yüzey Ig'lerine sahip olduklarını göstermektedir. Bu türde ileal Peyer plaklarındaki B-lenfosit yapımı, fetal hayatta başlamakta ve bağırsaklara antijen girişiyle bir ilişkisi bulunmamaktadır (29). Kanatlı Bursa fabricius'unda olduğu gibi, koyunların ileal Peyer plaklarında da, involüsyon gerçekleşmektedir (28).

#### d- Apendiks :

İnsanlarda, Valvulae ileo-cecales'in 2.5 cm altında bulunan küçük, kör bir kesedir. Enine kesitlerde, lümeni küçük ve düzensizdir; villus içermez (23).

Yüzey epitelinde, bir kaç kadeh hücresi ile çok sayıda yüksek prizmatik, mikrovilluslu hücreler bulunur. Epitelin oluşturduğu kriptlerde, enterokromaffin hücre tipleri, entero-endokrin hücreler ve az sayıda Paneth hücreleri bulunur. Organın lamina propriyası, lenf follikülleriyle tamamen kaplanmıştır. Lenf folliküllerinin yapısı, tonsillae palatinae'dekine benzer. Organ, genellikle akut yada kronik şekilde yangılandığı için normal histolojik yapıya sahip, apendiks'e rastlamak oldukça zordur (4).

Apendiks'in, sindirim kanalının lokal savunmasına katkısı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

#### 5.2. GALT'ın Ekstrinsik Bölümü

##### Mezenterik Lenf Yumruları

Bu lenf yumruları, mezenteriyumda lokalize olurlar ve sindirim kanalından direk olarak gelen lenfi süzerler. Bu nedenle, lenf yumrularına gelen lenf sıvısında, sindirim kanalından aldıkları antijenlerle uyarılmış olan, çok sayıda lenfoid hücre bulunur (24).

Peyer plaklarının ve sindirim kanalının bağ dokusunun eferent lenf damarları, mezenteriyumun sinin boyunca uzanan, büyük lenf damarlarına açılırlar. Bu lenf damarları da, mezenterik lenf yumrularına açılır (16).

Mezenterik lenf yumruları, bağırsak lümeninden alınan antijenlere karşı, spesifik immunitenin oluşturulması yanında; lenfositlerin, perifer kana ve bu yolla diğer organlara, bu organlardan tekrar bağırsak lamina propriyasına göçlerinde de önemli rol oynar (7) (Şekil 1). Bu yolla, sindirim kanalındaki antijenlere karşı, spesifik bir lokal savunma oluşturulması yanında; özellikle, solunum sistemi ve meme bezinde de aynı antijenlere karşı, spesifik bir immun yanıt oluşturulmaktadır (13). Meme dokusunda, lokal olarak sentezlenen kolostral Ig'ler (özellikle IgA), yeni doğanların pasif yolla immunizasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır (26).

Son yıllarda yapılan çalışmalar da, hücresel immunitenin yeni doğan yavruya, kolostrumla transfer edildiğini ortaya koymaktadır (31). Neonatal rat ve koyunlarda yapılan çalışmada (32), H-timidinle işaretlenen lenfositlerin, ağız yoluyla verildiklerinde, duodenum ve jejunum epitelinden lenf damarlarına, oradan da mezenterik lenf yumrularına göç ettikleri gösterilmiştir. Lenfositlerin, epitel hücreleri arasından geçiş mekanizmaları ise henüz açıklanamamıştır.

Sonuç olarak; sindirim kanalının lokal savunma sistemi, sürekli bir lenfosit trafiği ile diğer organların savunma sistemleri ile sıkı bir ilişki halindedir ve aynı zamanda, bazı türlerde, yeni doğanların pasif yolla immunizasyonlarından da sorumludur.

#### KAYNAKLAR

1. Arda M (1985) *İmmunoloji*, Cilt I, 1. Baskı. A. Ü. Veteriner Fak. yayınları: 404, A.Ü. Basımevi, Ankara.
2. Amaud-Battandier F, Bundy BM, O'Neill M, Bienenstock J, Nelson DL (1978) Cytotoxic activities of gut mucosal lymphoid cells in guinea pigs. *J. Immunol.*, 121: 1059-1065.
3. Barratt MEJ, Strachan PJ, Porter P (1978) Antibody mechanisms implicated in the digestive disturbances following ingestion of soya protein in calves and piglets. *Clinical and Experimental Immunology*, 31: 305-312.
4. Bloom W, Fawcett DW (1975) *A Textbook of Histology*. Tenth edition 0-7216-1757-3 WB. Saunders Comp. Philadelphia, USA.
5. Brandzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO, Scott H, Sollid LM (1989) Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: Humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*, 97: 1562-1584.
6. Butcher EC, Rouse RV, Coffman RL, Nottenburg CN, Hardy RR, Weisman IL (1982) Surface phenotype of Peyer's patches germinal center cells: Implications for the role of germinal centers in B-cells differentiation. *J. Immunol.*, 129, 6: 2698-2707.
7. Cahill RNP, Poskitt DC, Frost H, Tmka Z (1977) Two distinct pools of recirculating T-lymphocytes: Migratory characteristics of nodal and intestinal T-lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 145: 420-428.
8. Cerf-Bensussan N, Guy-Grand D, Griscelli C (1985) Intraepithelial lymphocytes of the human gut: Isolation, characterisation and study of natural killer activity. *Gut*, 26: 81-88.
9. Collan Y (1972) Characteristics of nonepithelial cells in epithelium of normal rat ileum. *Scand. J. Gastroenterol.*, 7: 18-25.
10. Dobbins WO (1986) III. Progress report. Human intestinal intraepithelial lymphocytes. *Gut*, 27: 972-985.
11. Ernst PB, Befus AD, Bienenstock J (1985) Leucocytes in the intestinal epithelium: An unusual immunological compartment. *Immunol., Today*, 6, 2: 50-55.
12. Ferguson A (1977) Progress report: Intraepithelial lymphocytes of the small intestine. *Gut*, 18: 921-937.
13. Goldblum RM, Ahlstedt S, Caplsson B, Hansan LA, Jodal U, Lidin Janson G, Sohl-Akerlund A (1975) Antibody forming cells in human colostrum after oral immunisation. *Nature*, 257: 797-798
14. Guy-Grand D, Griscelli C, Assalli P (1978) The mouse gut T-lymphocyte; a novel type of T-cell. *Nature, origine and traffic in mice in normal and graft-versus-host conditions. J. Exp. Med.*, 148: 1661-1677.
15. Huntley JF, McGorum B, Newlands GFJ, Miller HRP (1984) Granulated intraepithelial lymphocytes: Their relationship to mucosal mast cells and globule leucocytes in the rat. *Immunology*, 53: 525-535.
16. Jeurissen SHM, Kraal G (1987) Lymphocyte migration in the gut. *Estratto dalla rivista EOS*, 3, 7: 111-116.
17. Jeurissen SHM, Duijvestijn AM, Sontag Y, Kraal G (1987) Lymphocyte migrations into the lamina propria of the gut is mediated by specialized HEV-like blood vessels. *Immunol.*, 62: 273-277.
18. Junquera LC, Cameiro J, Kelley Robert O (1989) *Basic Histology*. Sixth edition, 0891-2106, Prentice-Hall International Inc. New Jersey, USA.
19. Mayrhofer G (1980) Thymus-dependent and thymus-independent subpopulations of intestinal intraepithelial lymphocytes: A granular subpopulations of probable bone marrow origin and relationship to mucosal mast cells. *Blood*, 55, 3: 532-535.
20. Miller BG, Newby TJ, Stokes CR, Bourne FJ (1984) Influence of diet on postweaning malabsorption and diarrhoea in the pig. *Res. Vet. Sci.*, 36: 187-193.
21. Miyasaka M, Dudley L, Bordmann G, Leiserson WM, Gerber HA, Reynolds J, Tmka Z (1984) Differentiation of B-lymphocytes in sheep. 1. Phenotypic analysis of ileal Peyer's patch cells and the demonstration of a precursor population for slg (+) cells in the ileal Peyer's patches. *Immunol.*, 53: 515-523.
22. Murray M, Miller HRP, Jarrett WFH (1968) The globule leucocyte and its derivation from the subepithelial mast cell. *Laboratory Investigation*, 19: 222.
23. Paparo AA, Leeson TS, Leeson CR (1988) *Text/Atlas of Histology*. Sixth edition. 87-26649, WB Saunders Company, Philadelphia USA.

24. Parrott DMV, Ferguson A (1974) Selective migration of lymphocytes within the mouse small intestine. *Immunol.*, 26: 571-588.
25. Petit A, Ernst PB, Befus AD, Clark DA, Rosenthal KL, Ishizaka T, Bienenstock J (1985) Murine intestinal intraepithelial lymphocytes: I. Relationship of a novel Thy-1(-), Lyl-1(-), Lyl-2(+) granulated subpopulation to natural killer cells. *Eur.J. Immunol.*, 15: 211-215.
26. Phillips AD, Rice SJ, France NE (1979) Small intestinal intraepithelial lymphocyte levels in cow's milk protein intolerance. *Gut*, 20: 509-512.
27. Ramos JA, Ramis AJ, Marco A, Domingo M, Rabanal R, Ferrer L (1992) Histochemical and immunohistochemical study of the mucosal lymphoid system in swine. *Am. J. Vet. Res.*, 53, 8: 1418-1426.
28. Reynolds JD, Morris B (1983) The evolution and involution of Peyer's patches in fetal and postnatal sheep. *Eur.J. Immunol.*, 13: 627.
29. Reynolds JD, Morris B (1984) The effect of antigen on the development of Peyer's patches. *Eur.J. Immunol.*, 14: 1-7
30. Rudzik O, Bienenstock J (1974) Isolation and characteristics of gut mucosal lymphocytes. *Laboratory Investigation*, 30, 3: 260-266.
31. Schlesinger JJ, Covelli HD (1977) Evidence for transmission of lymphocyte responses to tuberculin by breastfeeding. *The Lancet*, 10: 529-532.
32. Sheldrake RF, Husband AJ (1985) Intestinal uptake of intact maternal lymphocytes by neonatal rats and lambs. *Res. Vet. Sci.*, 39: 10-15.
33. Smith MW, Paecock HA (1980) "M" cell distribution in follicle associated epithelium of mouse Peyer's patches. *Am.J. Anatomy*, 159: 167-175.
34. Takeuchi A, Jervis HR, Sprinz H (1969) The globule leucocyte in the intestinal mucosa of the cat: A histochemical, light and electron microscopic study. *Anatomical Record*, 164: 79-100.
35. Toner PG, Ferguson A (1971) Intraepithelial cells in the human intestinal mucosa, *J. Ultrastructural Res.*, 34: 329-344.
36. Van Garderen E, Van Dijk JE, TSGAM. Van den Ingh (1991) The biology and pathobiology of the intestinal intraepithelial lymphocyte: A review of the literature. *The Veterinary Quarterly*, 13, 4: 225-232.
37. Wilson AD, Stokes CR, Boume FJ (1986) Morphology and functional characteristics of isolated porcine intraepithelial lymphocytes. *Immunol.*, 59: 109-113.