

# TEMEL TIP BİLİMLERİ

## Histoloji

### Dalak Yapısı ve İşlevleri ile İlgili Gelişmeler

Yrd.Doç.Dr.Atilla

DAĞDEVİREN\*

Yrd.Doç.Dr.Osman

ÖZCAN\*\*

Dalağın insan yaşamı için çok gerekli bir organ olup olmadığı sorusu 16. yüzyılda Gulielmi Balloni tarafından ilk olarak ortaya atılmıştır (1). 1980'lerden sonraki çalışmalardan elde edilen bulgular bu soruyu yeniden gündeme getirmiş ve konuyla ilgili görüşler değişik bir boyut kazanmıştır. Bu derlemede dalağın bilinen işlevleri ve yapısı kısaca özetlendikten sonra konuyla ilgili başlıca görüşler açıklanmıştır.

#### Dalağın İşlevleri

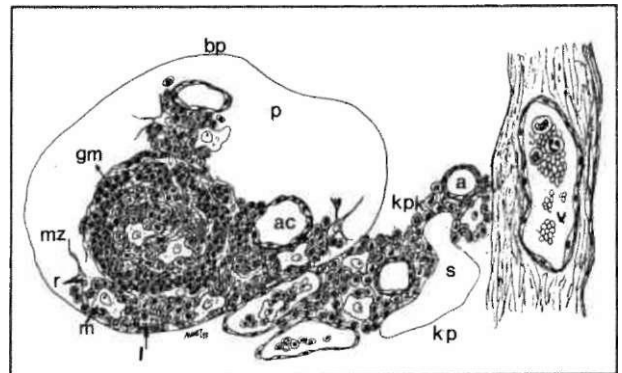
1. Yaşlanmış ya da yıpranmış kan şekilli elemanlarının (eritrositler, lökositler, trombositler) dolaşımdan uzaklaştırılması,
2. Kanın yabancı partiküllerden temizlenmesi,
3. Hemoglobin'in bilirubine çevrilmesi,
4. Eritrositlerin içindeki Howell-Jolly ve Heinz cisimcikleri ile siderotik granüllerin uzaklaştırılması,
5. Fötal dönemde primer hemopoetik organ olarak işlev görmesi,
6. Erişkinde başlıca lenfopoetik (lenfosit, plazma hücresi oluşması) aktivite göstermesi, ancak primer hemopoetik organ olan kemik iliğinin bu görevi yerine getirememesi durumunda ekstramedüller hemopoez odağı olarak işlev görmesi,
7. Bağımsızlık sisteminde sekonder lenfoid organ olarak önemli işlevleri yerine getirmesi, olarak özetlenebilir.

#### Dalağın Yapısı

Billroth'un 19. yüzyıldaki gözlemlerini izleyerek, ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde gerçekleştirilen çok sayıda araştırmada dalağın yapısına ait sayısız veri elde edilmiştir (2-27). Dalağın histolojik yapısında, kan ve lenf damarlarını taşıyan bir bağ dokusu çatısı içinde yerleşmiş lenfoid doku, hemopoetik hücreler ve mononükleer fagosit sisteme (mononuclear phagocyte system - MPS) ait hücreler bulunur. Organ makroskopik ve mikroskopik ola-

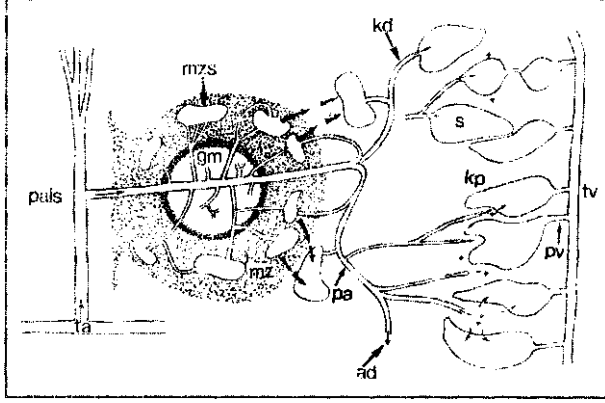
rak kırmızı ve beyaz pulpa olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Kırmızı pulpa sinüoidler ve bunların arasını dolduran Billroth kordonlarından oluşmuştur. Beyaz pulpa ise periarteriyolar lenfatik kılıf (periarteriyolar lymphoid sheath - PALS) ile primer ve sekonder lenf folliküllerini içeren bölümdür. Sekonder follikülleri çevreleyen küçük lenfositlerin meydana getirdiği kılıf, koronadır. Beyaz pulpanın koronayı çevreleyen kırmızı pulpaya komşu bölümü marjinal bölge (Marginal Zone - MZ) olarak adlandırılır. İnsanda bu bölge ile folliküller arasında kesin bir sınır yokken, sıçanlarda marjinal sinüs aracılığıyla birbirinden ayrılmışlardır. Marjinal bölge PALS'ı da sarmak üzere kısa bir uzantı yapar.

PALS T lenfositleri ve özgül retiküler hücreler olan "interdigitating" dendritik hücreleri (IDC) içeren tipik T-bağımlı bir bölgedir. Lenfoid folliküller ve marjinal bölge ise B-bağımlı bölgedir (3,4). Başlıca B-lenfositleri içeren bu bölgelerin özgül retikulum hücreleri, folliküler dendritik hücrelerdir (follicular dendritic cells - FDC). Bunlar korona ve folliküllere sirküler düzenli olarak yerleşmişlerdir (13,14,22) (Şekil 1).



Şekil 1. Dalağın çeşitli bölümlerinin ve hücrelerinin şematik görünümü, bp: Beyaz pulpa, kp: Kırmızı pulpa, mz: Marjinal zon, gm: Germinal merkez, p: Periarteriyolar lenfatik kılıf, ac: A. centralis, a: A. penicillata, t: Trabekül, v: V. trabekularis, kpk: Kırmızı pulpa kordonları, r: Retikulum hücre, m: makrofaj, l: lenfosit

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji BD,  
"Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji BD, ANKARA



Şekil 2. Dalagın açık ve kapalı dolaşımının şematik olarak gösterimi. Kapalı dolaşımında a. penisillata doğrudan sinuzoidlere açılırken açık dolaşımında kırmızı pulpa kordonlarına boşalmaktadır, kd: Kapalı dolaşım, ad: Açık dolaşım, pals: Periarteriyel lenfatik kılıf, gm: Germinal merkez, mz: Marginal zon, mzs: Marginal zon sinuzoidi, kp: Kırmızı pulpa kordonları, s: Sinuzoidler, pv: Pulpa veni, pa: Pulpa arteri, tv: Trabeküler ven, ta: Trabeküler arter.

Dalagın dolaşımı ile ilgili; açık ve kapalı dolaşım olmak üzere 2 teori ileri sürülmüştür. Açık dolaşım teorisine göre sırasıyla splenik arter, trabeküler arter ve sentral arteriyol yoluyla gelen kan ince dallarla Billroth kordonlarına boşalır ve buradan sinuzoidlere ulaşır. Kapalı dolaşım teorisine göre ise gelen kan damarları doğrudan sinuzoidlerle ağzlaşırlar ve pulpa venleri, trabeküler venler ve splenik ven yoluyla genel dolaşıma dönerler. Hayvanlarda yapılan kinetik çalışmalar ve insan dalagında gerçekleştirilen perfüzyon çalışmaları her iki tür dolaşımın da geçerli olduğunu ortaya koymuştur (15,16,19) (Şekil 2).

Yakın geçmişte, farklı hücreleri genellikle yüzey antijenleri aracılığıyla tanımlayan çok sayıda monoklonal antikorun elde edilmesiyle dalagı oluşturan bölgelerin özel hücre kompozisyonları içerdiği belirlenmiştir. Clusters of Differentiation (CD) sistemi kullanılarak hücrelerde bulunan tanımlayıcı antijenlerin bir ya da daha çok işlevi olduğu ortaya konulmuş, farklı hücre kompozisyonları içeren çeşitli bölgelerin kendilerine özgü işlevleri yerine getirdikleri anlaşılmıştır (2-4,7-11,13,21,22).

### Dalagın Bağışıklık Sistemindeki İşlevleri

Dakikada dolaşımdaki kanın %5'inin ulaştığı dalak, kan yoluyla gelen antijenik bilginin bağışıklık sistemine aktarılmasında kilit bir rol oynamaktadır. Genelde bir fagositik filtre ve ana antikor üretim organı olarak işlev gören bu organın, bu işlevleri yerine getirmek üzere bazı farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir.

Fagositozun opsoninler aracılığıyla artırılabilirdiği bilinmektedir. Çok sayıda opsoninin varlığının saptanmasına karşın bunların en önemilerinin özgül antikor ve kompleman'ın C3b bileşenleri olduğu belirlenmiştir. Da-

lak makrofajlarının, karaciğer makrofajları ile birlikte klasik kompleman aktivasyon sistemindeki bileşenlerden çoğunu sentezleyerek, fagositik aktivitede belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir (29,30). Özgül antikor geliştirilmesi de primer olarak dalağa bağımlıdır. Dalagın fagositozdaki önemi özellikle non-opsonize ya da kısmi opsonize parçacıkların fagositozu ile kendini göstermektedir. Opsonize parçacıkların ana tutulma bölgesi karaciğerde yerleşmiş mononükleer fagositik sistem hücreleridir. Opsonize olmayan taneciklerin fagositozu karaciğerde gerçekleştirilememektedir. Dalagın bu tür fagositozun gerçekleşmesi için gerekli olduğu düşünülen (yavaş akım ve uzun temas süresi nedeniyle) açık dolaşım sistemine sahip olması bunun başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bakteriyel yayılımın erken döneminde ana direnç noktasını dalak oluşturmaktadır.

Tuftsın, Ig G'nin Fe fragmanının enzimatik yıkımı sonucu oluşan bir tetrapeptiddir. Bu tetrapeptidin fagositik hücrelerin aktivitesi ve göç etmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (31,32). Dalagın bu maddenin oluşmasında rol oynuyor olması, organın fagositik aktivite üzerindeki belirleyici rolünün diğer bir yönünü oluşturmaktadır.

Vücuttaki immunkompetan hücrelerin büyük bir bölümü (%25) dalakta yerleşmiştir. Bu nedenle kan yoluyla ulaşan antijenlere karşı immun yanıtın gelişmesinde dalagın özel bir önemi olduğu çeşitli deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Antijenlerin vücuda subkutan, intradermal, intramuskuler ve intraperitoneal gibi diğer yollarla verilmesi durumunda ise dalagın belirleyici etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. Kan yoluyla ulaşan antijenlerin dalaktaki ilk temas bölgesinin marjinal bölge olduğu düşünülmektedir (14,23,33), erken dönem Ig M sentezinin oluşması dalakta gerçekleşmektedir.

Primer ve sekonder immun yanıtta önemli işlevleri olan dalagın özel olarak önem kazandığı durum, timusa bağımlı olmayan tip 2 antijenlere (thymus independent-type 2 - TI-2) karşı geliştirilen immun yanıtıdır. Bu tür immun yanıt, T hücrelerinin varlığından bağımsız da olsa T hücreleri tarafından salınan faktörlere bağımlılığıyla karakterizedir. Splenektomiden sonra polisakkarit antijenler olan TI-2 antijenlerine karşı yanıtta belirgin yetersizlik ortaya çıkmaktadır (20,34). Bu yanıtın özel olarak marjinal bölge makrofajlarına bağlı olarak gerçekleştiği, deneysel olarak marjinal bölge makrofajlarının ortamdaki uzaklaştırılmasıyla gösterilmiştir (5). Marjinal bölgedeki B lenfositlerin bu olayda rolü olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

### Splenektominin Etkileri

Başlıca travma nedeniyle uygulanan dalak çıkarılmasının hastada çok önemsiz sağlık problemleri oluşturduğu düşünülmüştür. Dalakla, letal enfeksiyonların gelişmesi arasında bir bağın olabileceği 1952'ye kadar hiç bir biçimde kurulamamıştır. King ve Shumacker'ın 1952 yılında splenektomi ve sonrasında

gelişen septik menenjit olgusunu bildirmelerini izleyerek literatürde splenektomi ile enfeksiyon ve septisemi riskinin artması arasındaki bağlantıya değinen raporlara rastlanmıştır (22,30-32,35-38). Bu enfeksiyonlar bugün splenektomi sonrası gelişen enfeksiyonlar (overwhelming post splenectomy infections - OPSI) başlığı altında incelenmektedir. Çoğu OPSI olgusu splenektomiyi izlenen bir kaç yılda gözlenmesine rağmen bu tür enfeksiyonlar ömür boyu tehdit oluşturmaktadır. OPSI sıklığı çocukluk çağında daha fazladır. Yine hematolojik, romatizmal ya da portal hipertansiyon nedeniyle yapılan splenektomilerdeki OPSI sıklığı, travma nedeniyle yapılanlara oranla daha fazla bulunmuştur. Postsplenektomi enfeksiyonlarının hemen hemen tümünde etken *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *N.meningitidis* gibi kapsüllü bakterilerdir. Bakteri kapsülündeki polisakarit antijenlere karşı gelişen primer bağışıklıkta splenektominin belirgin olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır. T1-2 grubundan olan bu antijenlere karşı cevapsızlık, dalağın bu tür immün yanıtta rolüne bağlanmaktadır.

Splenektominin immün sistem üzerine olan etkileri şöyle özetlenebilir:

1. Azalmış fagositik aktivite (özellikle non-opsonize parçacıklara karşı),
2. Lenfositlerin kanda uzun konaklama zamanı (residence time),
3. Serum Ig M düzeyinde azalma,
4. Azalmış alternatif kompleman yolu aktivitesi,
5. Tuftsin oluşumunda azalma,
6. Oto-antikör aktivitesinde azalma,
7. Supressor T hücre sayısında azalma (2,5,14,29-31).

Dalakla ilgili gelişen diğer bir kavram bariyer hücrelerinin tanımlanmasıdır (26). Aktif fibroblastik hücreler olan bariyer hücrelerinin sayısının dalağın stres altında kaldığı durumlarda (enfeksiyöz hastalıklar, anormal kan hücrelerinin varlığı ya da interleukin-1 uygulaması) arttığı belirlenmiştir. Bu hücrelerin bariyer görevi görmesi yanında, fagositik aktivitenin artması sonucunda dalağın klerens kapasitesini arttırdığı da saptanmıştır. Bu hücrelerin, aktif fibroblastlar, nadiren granüler ve kasılma yeteneği olan stromal hücrelerden oluştuğu düşünülmektedir. Tek

tek bulunabildikleri gibi, birleşerek sinsityal kılıflar oluşturmaktadırlar. Bariyer hücrelerin dalaktan başka hemopoetik organlarda da bulunduğu kabul edilmektedir. Işık mikroskopunda koyu, uzantılı ve dallanmış hücreler olarak tanımlanırlar. Normal koşullarda sayıları oldukça azdır. Uyarı durumunda aktif protein sentezi yapan hücre görünümünü kazanırlar (ökromatinden zengin çekirdek, belirgin çekirdekçik, artmış poliribozom ve granüllü endoplazma retikulumu sisternaları v.s.). Bariyer hücrelerinin %5'inin mitozun çeşitli evrelerinde buldukları belirlenmiştir. Bariyer hücreleri, perisitlere benzer biçimde damarların adventisyalılarında da bulunmaktadır. Jukstaglomerular Lacis hücrelerine yapısal benzerlikleri çarpıcı bulunmuştur. Yapısal özellikleri yara iyileşmesi sırasında izlenen miyofibroblastlara ve miyoepitel hücrelere benzetilmektedir, onlardan en önemli farkı sinsityum oluşturmalarıdır. Desmozomların bulunmaması dışında timus'un özelleşmiş retikulum hücrelerinden olan "thymic nurse celi" adı verilen hücrelere de benzerlik göstermektedirler (27).

Bariyer hücrelerinin en çok benzediği hücreler retikulum hücreleridir. Dalaktaki filtrasyon işlevinde görev alan her iki hücre grubu da dendritik, fibroblastik, muhtemelen kontraktıl özellikler gösterirler. Ancak bariyer hücreleri yalnızca uyarılmış, stres altındaki dalakta izlenirler ve retikulum hücrelerinden farklı olarak sinsityum oluştururlar, mitozla çoğalırlar ve aktive yapıya ait görünüm kazanırlar.

Histokimyasal olarak retikulum hücrelerinin alkalen fosfataz ve ATPaz aktivitesi göstermesi, bariyer hücrelerinin ise göstermemesi ayıracıdır. İmmunhistokimyasal olarak bariyer hücreleri ve fibroblastlar fibronektin ve tip I, III, IV kollajen varlığı ile tanımlanırlar, makrofajlarda ise bu moleküller saptanmaz, la antijenleri bariyer hücrelerde ve makrofaj dizisi hücrelerinde pozitif bulunur. Düz kas myozininin de bariyer hücrelerinde bulunabildiği gösterilmiştir. Kan kökenli olduğu düşünülen bariyer hücrelere en çok ve ilk olarak marjinal bölgede rastlanılmıştır. Diğer organlarda tanımlanmış olan fibroblast benzeri ancak belirli farklılıklar gösteren hücrelerle birlikte bariyer hücreleriyle ilgili verilerin çoğaltılmasıyla konu yakın gelecekte daha aydınlanmış olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Sherman R. Perspectives in the management of trauma to the spleen. *J Trauma* 1980; 20:1-13.
2. Buckley PJ, Dickson SA. Monoclonal antibodies to T helper/inducer and T supressor/cytotoxic lymphocyte subsets recognize antigens on splenic sinusoidal lining cells. *Am J Clin Pathol* 1984; 82:167-72.
3. Buckley PJ, Dickson SA, Walken WS. Human splenic sinusoidal lining cells express antigens associated with monocytes, macrophages, endothelial cells, and T lymphocytes. *J Immunol* 1985; 134:2310-15.
4. Buckley PJ, Smith MR, Braverman MF, Dickson SA. Human spleen contains phenotypic subsets of macrophages and dendritic cells that occupy discrete microanatomic locations. *Am J Pathol* 1987; 128:505-20.
5. Claassen<sup>A</sup>E, Kors N, Van Rooijen N. Influence of carriers on the development on localization of anti 2,3,6-trinitrophenyl (TNP) antibody forming cells in the murine spleen. II Suppressed antibody response to TNP-FicolI after elimination of marginal zone cells. *Eur J Immunol*, 1986, 16(5):492-7.

6. Giorno R. Unusual structure of human splenic sinusoids revealed by monoclonal antibody using immunohistochemistry. *Histochemistry* 1984; 81:505-7.
7. Grogan TM, Rangel CS, Richter LC, Wirt DP, Villar HV. Further delineation of the immuno-architecture of the human spleen. *Lymphology* 1984; 17:61-8.
8. Hsu SM, Cossman J, Jaffe ES. Lymphocyte subsets in normal human lymphoid tissues. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:21-30.
9. Hsu SM, Jaffe ES. Phenotypic expression of B-lymphocytes: 1. Identification with monoclonal antibodies in normal lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1984 a; 114:387-95.
10. Hsu SM, Jaffe ES. Phenotypic expression of B-lymphocytes: 2. Immunoglobulin expression of germinal center cells. *Am J Pathol* 1984 b; 114:396-402.
11. Humphrey JH, Grennan D. Different macrophage populations distinguished by means of fluorescent polysaccharides-recognition and properties of marginal zone macrophages. *Eur J Immunol* 1981; 11 (3):221-8.
12. Krieken JHJM van. The architecture of the human spleen: a histopathological study using methylnmethacrylate embedding. Academic Thesis Leiden, 1985, Dutch Efficiency Bureau, Pujnacker.
13. Kumararatne DS, Bazin H, MacLennan ICM. Marginal zones: the major B cell compartment of rat spleens. *Eur J Immunol* 1981;11:858-64.
14. Nieuwenhuis P, Opstelten D. Functional anatomy of germinal centers. *Am J Anat* 1984; 170:421-35.
15. Pabst R. Die funktionelle Anatomie der menschlichen Milz. In: Diirig M and Harder F, eds. *Die Splenektomie und ihre alternativen*. Bern: Huber, 1985:8-14.
16. Pabst R. The role of the spleen in lymphocyte migration. In: Husband AJ, ed. *Migration and homing of lymphoid cells*. CRC Press, 1987.
17. Pabst R. The spleen in lymphocyte migration. *Immunol Today* 1988; 9:43-5.
18. Pinkus GS, Warhol MJ, O'Connor EM, Etheridge CL, Fujiwara K. Immunohistochemical localization of smooth muscle myosin in human spleen, lymph node and other lymphoid tissues: unique staining patterns in splenic white pulp and sinuses, lymphoid follicles, and certain vasculature, with ultrastructural examination. *Am J Pathol* 1986; 123:440-53.
19. Reinecke G, Pabst R. Perfusion of isolated human spleens. *Blut*1980;4(3):208-19.
20. Toussaint-Demyelle D, Scheiff JM, Haumont S. Thymic nurse cells: Morphological study during their isolation from murine thymus. *Cell Tissue Res* 1990; 261:115-23.
21. Vander Valk P, Vander Loo EM, Daha MR, Meijer CJLM. Analysis of lymphoid and dendritic cells in human lymph node, tonsil and spleen. *Virchows Arch (CP)* 1984; 45:169-85.
22. Veerman AJP, Van Ewijk W. White pulp compartments in the spleen of rats and mice. A light and electron microscopic study of lymphoid and non-lymphoid cell types in T and B areas. *Cell Tissue Res* 1975; 136:417-44.
23. Wara DW. Host defense against streptococcus pneumoniae: The role of the spleen. *Rev Infect Dis* 1981; 3:299-309.
24. Weiss L. Lymphatic vessels and lymph nodes. In: Greep Ro, Weiss L, eds. *Histology*. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1973.
25. Weiss L. A scanning electron microscopic study of the spleen. *Blood* 1974; 43:665-91.
26. Weiss L. The red pulp of the spleen: Structural basis of blood flow. *Clin Haematol* 1983 a; 12(2):375-93.
27. Weiss L. Barrier cells in the spleen. *Immunol Today* 1991; 12(1):24-29.
28. Wolf BC, Luevano E, Neiman RS. Evidence to suggest that the human fetal spleen is not a hematopoietic organ. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:140-4.
29. Lewis SM. The spleen: Mysteries solved and unresolved. *Clin Haematol* 1983; 12(2):363-73.
30. Lockwood CM. Immunological functions of the spleen. *Clin Haematol* 1983; 12 (2): 449-65.
31. Bohnsack JF, Brown EJ. The role of the spleen in resistance to infection. *Ann Rev Med* 1986; 37:49-59.
32. Najjar VA, Nishioka K. Tuftsin: a natural phagocytosis stimulating peptide. *Nature* 1970; 228: 672-3.
33. Nieuwenhuis P, Ford WL. Comparative migration of B and T lymphocytes in the rat spleen and lymph nodes. *Cell Immunol* 1976; 23:254-67.
34. Mosier DE, Subbaroa B. Thymus independent antigens-complexity of lymphocyte-B activation revealed. *Immunol Today* 1982; 3(8): 217-22.
35. Di Padova F, Dürig M, Harder F, Di Padova C, Zanussi C. Impaired antipneumoniae Ab production in patients without spleens. *Brit Med* 1985; 290:6-14.
36. Evans D. Postsplenectomy sepsis 10 years or more after operation. *J Clin Pathol* 1985; 38:309-11.
37. King H, Shumacker HB. Splenic studies. 1. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surgery* 1952; 136:239-42.
38. Leonard AS, Giebink GS, Baesl TJ, Krivit W. The overwhelming postsplenectomy sepsis problem. *World J Surg* 1980; 4:423-32.