

OTOİMMÜNİTE OLAYI VE KARACİĞER LEZYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİYE DAİR

Osman YILMAZ

*Edirne Tıp Fakültesi, Morfoloji Bölümü,
Fatih - İstanbul*

Ö Z E T

Bu araştırmada karaciğer dokusunun uzun bir süre bakteri antijeni ile temas haline geldiği zaman otoantijen haline dönüşüp dönüşmeyeceği araştırıldı.

Bakteri antijeni olarak ultraviyole ışını ile öldürülen BCG kullanıldı. Uzunca bir zaman etki göstermesi için bu ölü BCG parafin likit içinde süspansiyon haline getirilerek sıçanların dalağına injekte edildi. 60 gün sonra öldürülen hayvanların karaciğerlerinde meydana gelen mikroskopik değişikliklerden parafin likite ait yuvarlak boşluklar, damarlar çevresinde ve sinüzoidler içindeki iltihabi infiltrasyon deney ve kontrol grubu hayvanlarda hemen hemen aynı orandaydı. Remak kordonlarında nekrozla birlikte iltihabi infiltrasyon ise deney grubu hayvanlarında kontrol grubu hayvanlarına göre çok daha fazla ve istatistiksel olarak çok anlamlı idi. Çatı kalıntısı ile birlikte yuvarlak parankim nekrozları yalnız deney grubu hayvanlarında görüldü. Bu lezyon çok taze, taze ve eski olmak üzere değişik yaşta idi.

Çatı kalıntısı ile birlikte yuvarlak parankim nekrozları tüberküllere benzemiyordu, deneysel olarak immun komplekslerle meydana getirilmiş lezyonlara benzerliği görülerek patogenezi bakımından iki olasılık düşünüldü:

a) Tüberküloz basilinin uzun süren antijenik etkisi altında basilin protein fraksiyonlarına karşı oluşan antikorlarla basilini protein arasında reaksiyon sonucu karaciğer sinüzoidleri içinde oluşan immun komplekslerin direkt etkisi ile bu parankim nekrozları oluşmuştur.

b) Tüberküloz basili karaciğer parankim hücrelerini antijenik yapı haline sokmakta, bu yapı ile basilin birlikte oluşturduğu komplekse karşı meydana çıkan antikorlarla bu kompleks arasında sinüzoidlerde oluşan immun komplekslerin direkt etkisi ile parankim nekrozları oluşmuştur. Bu ikinci olasılığın deneyimizde kullandığımız yöntem ile kanıtlanması mümkün olmamakla birlikte reddedilmesi de olanaksızdır.

GİRİŞ

Doku zedelenmesine sebep olan faktörlerden birinin antijen antikor birleşiminden meydana gelen immun kompleksler olduğu uzunca bir zamandan beri bilinmektedir. Bu komplekslerden bazılarının yapısında otoantikolar bulunur. Otoantikolar, vücudun kendi öz antijenleri (otoantijenleri) ile reaksiyon veren antikordur. Bir karşı antikor yapımı, ya da bu antijene duyarlılık kazanmış lenfositlerin reaksiyonu olayına otoimmun yanıt; bu yanıt olayı sırasında doku zedelenmesi ile birlikte meydana çıkan klinik tabloya da otoimmun hastalık denir².

İmmunolojik doku zedelenmesi ya kanda dolaşan serbest antikolarla ya da hücreler (lenfositler) aracılığıyla olur. Zedelenmeyi deneysel olarak ortaya çıkarmak için deney hayvanlarına nonspesifik proteinler, heterojenik antijenler, izo-antijenler, ya da oto-antijenler verilmiştir²¹.

Karaciğerin otoimmun zedelenmeleri geniş araştırma konusu olmuştur. Gerek karaciğer hastalıklarında serumda bulunan immun proteinler ve gerekse bu hususta yapılan deneyler karaciğerin immun mekanizmaya geniş surette açık ve aynı zamanda bu mekanizmaya etkili bir organ olduğunu göstermektedir. Bu husus kolaylıkla anlaşılır. Retikuloendotelial sistemin bir parçasını oluşturduğundan antijenin tutulduğu bir organdır. Portal yol ve siskemik dolaşımdan kanlandığı için gastro-intestinal sistemin lenfoid dokularında, dalakta ve organizmanın diğer yerlerinde oluşan antikolara maruz kalır. Karaciğerin detoksifikasyon görevi vardır. İmmunolojik reaksiyonlar sonucu oluşan toksik maddeler detoksifikasyon için karaciğere giderler²¹.

İmmunfluoresan çalışmalar otoimmun karaciğer hastalıklarında antimitokondrial, antinükleer ve düz kas antikoları gibi organa özgü olmayan otoantikolar bulunduğunu göstermiştir^{5,9,14,22,23,25}.

İmmundiffuzyon metodu kullanılarak çeşitli kronik karaciğer hastalıklarında serum immunglobülin düzeyleri saptandı. Kronik aktif hepatit, kriptojenik siroz, primer bilier siroz, alkolik sirozda önemli ölçüde IgG, IgM, IgA yükselmeleri bulundu. En yüksek IgG kronik aktif hepatit ve kriptojenik sirozda, en yüksek IgM primer bilier siroz ve alkolik sirozda, en yüksek IgA ise alkolik sirozda idi⁴.

Serumda yüksek immunglobülin düzeylerine rağmen otoimmun olay büyük olasılıkla lenfositler aracılığıyla olmaktadır¹⁷. Kronik aktif hepatit ve primer bilier sirozda karaciğer transplantının atılımında görülenlere benzer histolojik değişiklikler görüldü. Doku atım reaksiyonları mononükleer hü-

reler (lenfositler) aracılığıyla olduğundan söz konusu edilen karaciğer hastalıklarında, bu tip histolojik değişiklikler bilinmeyen bir antijene karşı hücrel immüniteye bağlı olabilir¹⁹.

Doniach'a göre³, otoimmun karaciğer hastalıklarının gelişimi, parenkim hücrelerinin ya da safra kanaliküllerinin tutulma oranına göre değişmektedir. Safra kanalikülleri daha fazla tutulduğu durumda, primer bilier siroz; parankim hücrelerinin daha fazla tutulduğu durumda ise kronik aktif hepatit gelişmektedir.

*Hartley ve Lushbaugh*⁶, daha önce subkutan yolla yumurta albümini vererek duyarlılık kazandırdıkları tavşan ve kobayların mezenterik venlerine aynı yabancı proteini injekte ettiler. İlk 10 günde lobüllerin orta veya periferik kısımlarında fokal küçük nekrozların oluştuğunu, 10 günden sonra bu nekrozların, yerini regene karaciğer hücrelerine bıraktığı; birkaç hayvanda da fibrozisin geliştiğini görerek, fokal nekrozların antijen antikor birleşmesi sonucu oluştuğunu ileri sürdüler. *Paronetto ve ark.*¹⁵, antijen antikor kompleksini (at serumu-anti at serumu, sığır albümini anti-sığır albümini) sıçanların safra kanallarının içine retrograd olarak injekte ettiklerinde portal aralıklarda iltihap hücre infiltrasyonu ile periportal hepatosellüler nekrozun oluştuğunu gördüler ve bu patolojik değişikliklerin antijen-antikor komplekslerinin toksik etkisi ile olabileceğini ileri sürdüler.

*Meyer Zum Büschenfelde ve ark.*¹², insan karaciğer parankim hücreleri membranlarında lokalize olan, lipoprotein yapısında (karaciğere özgü lipoprotein) bir antijen ile, parankim hücrelerinin sitoplazmasında lokalize, protein yapısında (intraseküller, sitoplazmik karaciğere özgü protein) bir diğer antijen elde ettiler.

*Meyer Zum Büschenfelde ve ark.*¹¹, Freund adjuvanı içinde karaciğere özgü lipoprotein + intraseküller sitoplazmik karaciğere özgü protein ve yalnız karaciğere özgü lipoprotein ile altı ay süreyle immünize ettikleri tavşanlarda kronik aktif hepatitin karakteristik lezyonları olan «*piecema*» nekroz ve karaciğer lobulusu içinde ilerleyen portal sahada lenfosit ve plazmosit infiltrasyonunun ortaya çıktığını göstererek eksperimental kronik aktif hepatit oluşturdular.

*Bowier ve Böhm*¹, intraperitoneal yolla tek doz olarak öldürülmüş tüberküloz basili (BCG) verdikleri albino farelerde organlarda meydana gelen morfolojik değişiklikleri incelediler. Bu çalışmada üç haftadan sonra karaciğerde ve dalakta epitelooid granuloamların oluştuğu, bunlarda Langhans dev

hücreleri ve kazeifikasyon nekrozunun bulunmadığı görüldü. Karaciğerdeki epitelooid granuloimler izole idi ve ne diffuz interstisyel fibroz, ne de portal siroz görülmedi.

İmmunolojik çalışmalarda antijenik etkiyi arttırmak için adjuvanlar kullanılmaktadır. En fazla kullanılan Freund adjuvanı başlıca öldürülmüş tüberküloz basilleri ve parafin likid (mineral oil) den oluşmaktadır⁷.

Biz bu çalışmamızda ultraviyole ışınları ile öldürdüğümüz liyofilize Bacille Calmette Guerin (BCG)'i parafin likid içinde direkt olarak dalağın içine verdik. Vena porta yoluyla uzun süreli ve yüksek dozda antijene maruz kalan karaciğerde meydana gelebilecek morfolojik değişiklikleri ışık mikroskopi ile otoimmünite açısından inceledik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Gereçler:

Bu çalışmamızda deney hayvanı olarak, kürsümüzde 27 yıldır üretilmekte olan koloniden sağladığımız toplam 90 tane Wistar tipi albino sıçan kullanıldı. Bunların 65 tanesi erkek, 25 tanesi dişi olup yaşları 6-12 ay arasında idi.

Liyofilize BCG (Frecze Dried Glutamate BCG Vaccine USSR. P.1 mg) Cerrahpaşa Tıp Fak. Mik. Par. İnf. Hastalıkları Kürsüsünde Fisher izolatöründe öldürüldü. Toz halindeki aşırı süspansiyon haline getirmek için parafin likid kullanıldı. Aşı Verem Dispanseri Kumkapı Şubesinde, parafin likid Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Eczanesinden sağlandı.

Yöntem:

Öldürülmüş BCG'li parafin likidin hazırlanışı: Toz halindeki 1 mg'lık liyofilize BCG ampulleri kırılarak, küçük petri kutusuna boşaltıldı. Bu BCG'li petri kutusu Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Parazitoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kürsüsündeki Fisher izolatörüne konularak 12 saat ultraviyole ışınına maruz bırakıldı. Alınan küçük bir örnek Löwenstein-Jensen besiyerine ekildi. 50 gün beklendi; üreme görülmedi. Öldürülmüş BCG'nin 0,2 mg'ı 0,1 ml parafin likide kondu. Parafin likidli öldürülmüş BCG 65°C de 30 dakika benmaride bırakıldı.

Sterilizasyon: Ameliyat sırasında kullanılan araç ve gereçlerin sterilizasyon için kuru sterilizasyon, kaynatma ya da %70 lik etil alkolden yararlanıldı.

Hayvan Grupları:

1 — *Deney grubu:* 50 sıçandan oluşan bu grubun dalağına öldürülmüş BCG içeren parafin likid injekte edildi.

2 — *I. kontrol grubu:* 30 hayvandan oluşan bu grubun dalağına yalnızca parafin likid verildi.

3 — *II. kontrol grubu:* Koloniden 10 sıçana hiç bir şey verilmeyerek karaciğerleri incelendi.

Öldürülmüş BCG'li parafin likidin deney hayvanlarına verilışı: Hayvan eter anestezisi ile uyutulduktan sonra ameliyat tahtasına sağ yanı üzerine yatırıldı ve bağlandı. Eter maskesi ile anesteziyeye devam edilirken dalağı uyan bölgede alkollenerek tüyler jiletle traşlandı; tentürdiyot, sonra da alkolle silindi. Buraya, ortası yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda kesilmiş steril gazlı bez konuldu, dalağın uzun eksenine paralel olmak üzere steril bir bistüri ile deriye küçük bir insizyon yapıldı. Bu insizyon makas ile yaklaşık 3 cm ye varacak kadar uzatıldı. Bu deri insizyonuna uyacak şekilde bir başka makas ile kas tabakası ve periton kesildi. Dalak dışı penset ile tutularak gazlı bezin üzerine çıkarıldı. Öldürülmüş BCG'li parafin likidten 0,1 ml dış yanı yüzünden dalak içine injekte edildikten sonra, dalak karın boşluğundaki eski yerine konuldu. Periton ve kas tabakası birlikte, deri ise ayrı olarak ipek iplikle dikildi.

Parafin likidin I. kontrol grubu hayvanlarına verilışı: Benmaride 65°C da 30 dakika bırakılmış parafin likidin 0,1 ml'si yukarıda belirtildiği biçimde dalak içine injekte edildi.

Hayvanların kontrolleri: Hayvanlar, ilk hafta ameliyattan sonra her gün, daha sonraları gün aşırı kontrol edildi. Kontroller sırasında dikişlerinde açılma, ya da infeksiyon görülmesine gerekli tedavileri yapıldı.

Hayvanların öldürülüşü, materyalin alınması ve işlenmesi: Ameliyattan 60 gün sonra deney, kontrol grubu hayvanları, dibinde eterli pamuk bulunan kavanoza konarak öldürüldüler. Her hayvanın otopsi yapıldı, organlardaki makroskopik bulgular otopsi defterine yazıldı. Organların tümü taze hazırlanmış %10'luk formalin içine bırakıldı ve 10 gün bekletildi. Bu tespit işlemi boyunca formalin gün aşırı değiştirildi. Karaciğerin tüm loblarından genellikle aynı büyüklükte olmak üzere toplam 12 parça, diğer organlardan ise 2-3 parça alınarak haftalık takip yapıldıktan sonra parafine gömüldü. 3-4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-Eozin, Gomori'den retikulum boyası Methyl Green Pyronin boyası yapıldı.

Karaciğerdeki patolojik bulguların değerlendirilmesi: Deney ve parafin likid verdiğimiz kontrol grubu hayvanlarımızın karaciğerlerindeki bulduğumuz 5 grup patolojik değişikliği sayısal yönden 4 pozitif (++++) üzerinden değerlendirdik. Bu değerlendirmeyi aşağıdaki biçimde yaptık: Bir hayvana ait H.E. ile boyanmış 12 adet kesiti 100 büyütme ile, ışık mikroskopu ile taradık. Bu grup patolojik değişiklik için deney ve kontrol gruplarındaki hayvanlara ait 12'şer karaciğer kesitini taradıktan sonra en fazla patolojik değişiklik bulduğumuz hayvandaki sayıyı 4 pozitif kabul ettik. Bu sayının 1/4 kadar olanını 1 pozitif (+), 1/4 - 2/4 arasında olanını 2 pozitif (++), 2/4 - 3/4 arasında olanını 3 pozitif (+++), 3/4 - 4/4 arasında olanını da 4 pozitif (++++) olarak değerlendirdik.

Deney ve kontrol grubu hayvanların karaciğerlerindeki lezyonla ilgili istatistiksel değerlendirmelerde Student T testi uygulandı. İstatistiksel hesaplar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsünde «Olivetti Programma 101» kompitüründe yapıldı.

BULGULAR

Işık mikroskopu ile deney grubu ve parafin likid verdiğimiz kontrol grubu hayvanların karaciğerlerini incelediğimizde bulduğumuz patolojik değişiklikleri 5 gruba ayırdık:

- 1 — Yuvarlak boşluklar çevresinde iltihabî infiltrasyon,
- 2 — Damarlar çevresinde iltihabî infiltrasyon,
- 3 — Sinüzoidler içinde iltihabî infiltrasyon,
- 4 — Remak kordonlarında nekrozla birlikte iltihabî infiltrasyon,
- 5 — Çatı kalıntısı ile birlikte yuvarlak parankim nekrozları.

Bu 5 grup patolojik değişikliği deney ve kontrol grubu hayvanlarında 4 pozitif (++++) üzerinden değerlendirdik.

1 — *Yuvarlak boşluklar çevresinde iltihabî infiltrasyon:* Deney grubu ve parafin likid verdiğimiz kontrol grubu hayvanların karaciğerlerinde, portal araklarda ve daha az olarak sinüzoidler içinde parafin likide ait düzgün cidarlı yuvarlak boşluklar ve bunların etrafında lenfosit, yer yer polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu saptandı (Şekil : 1). Boşluklar etrafındaki

iltihabî infiltrasyonun deney grubu hayvanlarında kontrol grubu hayvanlarına göre daha fazla olmasına rağmen bu istatistiksel değerlendirmede anlamsız bulundu.



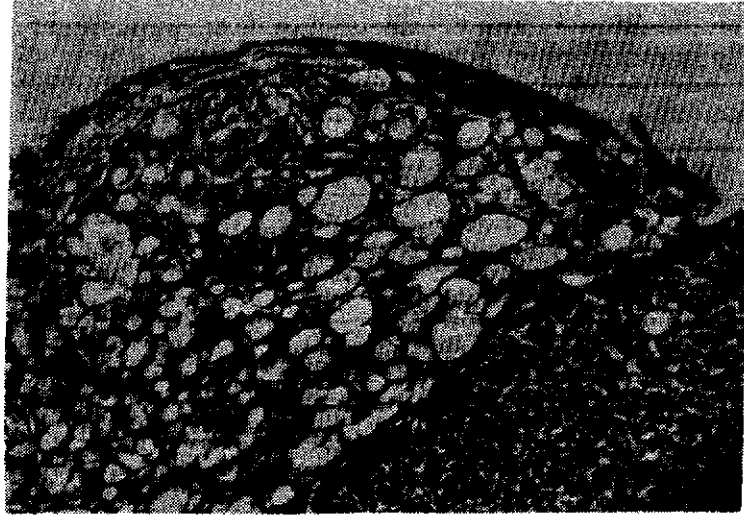
Şekil 1.

Deney ve parafin likid verdiğimiz kontrol grubu hayvanlarından yuvarlak boşluklar etrafındaki iltihabî infiltrasyondan başka parafin likide karşı oluşmuş yabancı cisim granülasyonu saptandı (Şekil : 2, 3).

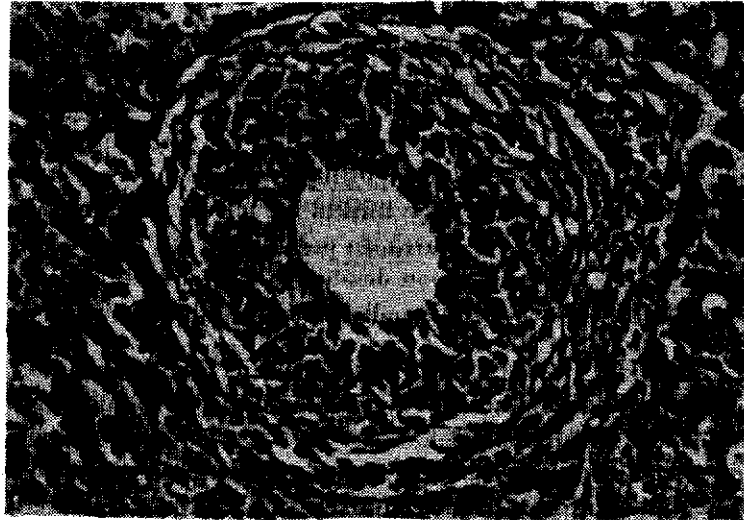
2 — *Damarlar çevresinde iltihabî infiltrasyon:* Deney grubu ve parafin likid verdiğimiz kontrol grubu hayvanların karaciğerlerinde portal alanlarda perivasküler lenfosit ve seyrek olarak da polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görüldü (Şekil : 4). Bu infiltrasyon deney grubundakilerde biraz daha fazla idi; fakat istatistiksel değerlendirmede anlamsız bulundu.

3 — *Sinüzoidler içinde iltihabî infiltrasyon:* Deney grubu ve parafin likid verdiğimiz kontrol grubu hayvanlarımızın karaciğer sinüzoidlerinde, yer yer sinüzoidleri genişletilmiş lenfositler ile seyrek olarak polimorf nüveli lökositler görüldü (Şekil : 5). Deney grubu hayvanlarında kontrol grubu hayvanlarına oranla biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiksel değerlendirmede bu anlamsızdı.

4 — *Remak kordonlarında nekrozla birlikte iltihabî infiltrasyon:* Deney grubundaki hayvanların 33 tanesinde (%89), parafin likid verdiğimiz kontrol grubu hayvanların 17 tanesinde (%79), karaciğerinde Remak kordonları



Şekil 2.

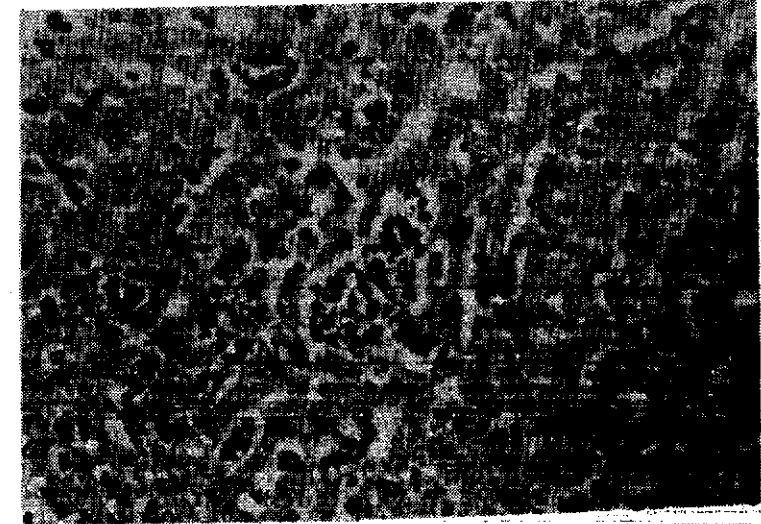


Şekil 3.

üzerine oturmuş yer yer onları inceltmiş ve parçalanmış lenfosit, seyrek olarak da polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görüldü. Buradaki parankim hü-

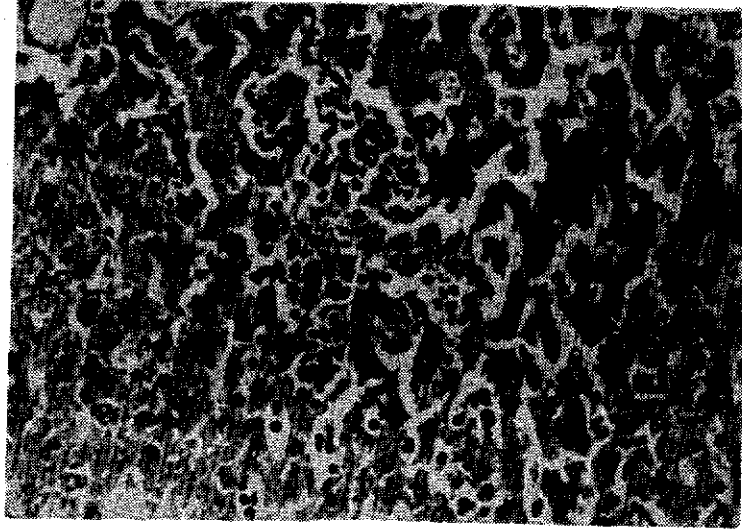


Şekil 4.



Şekil 5.

relerinin bazılarının sitoplazmaları parçalanmış olup nüveleri seçilemiyordu (Şekil : 6). Remak kordonlarında nekrozla birlikte iltihabi infiltrasyon, deney grubunda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda hayvanda görüldü. Bununla birlikte deney grubunda bir hayvanda bulunan iltihabi infiltrasyon sayısı, kontrol grubundan çok fazlaydı. Bu farklılık istatistiksel olarak değerlendirildi ve çok anlamlı bulundu.



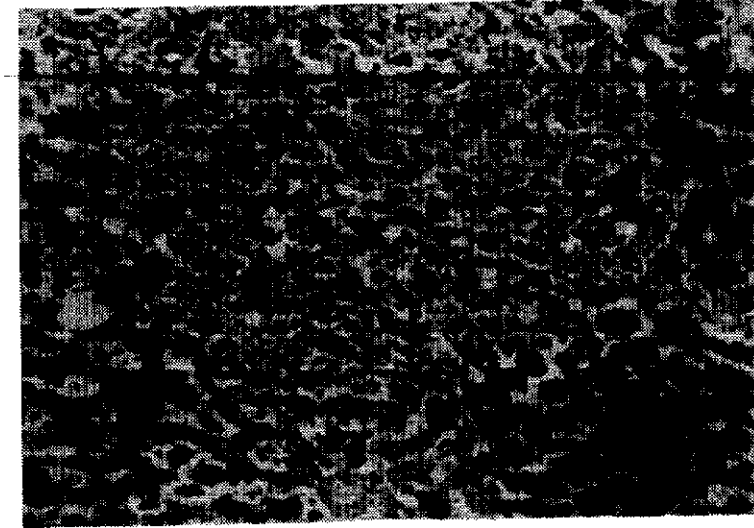
Şekil 6.

5 — *Çatı kalıntısı ile birlikte yuvarlak parankim nekrozları*: Deney grubu hayvanların 22 tanesinin (%59) karaciğerinde, zonal dağılım göstermeyen farklı büyüklükte ve yaşta, degenere ve nekrotik parankim hücrelerinden lenfositlerden oluşan yuvarlakça odaklar görüldü. Bunlardan, daha eski olanları lenfositlerle çevrelenmişti. Bu lezyonlar kontrol grubu hayvanlarında yoktu.

Bu grup patolojik değişiklikler çok taze, taze ya da eski lezyon şeklinde idi. Değişik yaştaki lezyonlar ayrı ayrı hayvanlarda bulunduğu gibi, aynı hayvanlarda da bulunmakta idi.

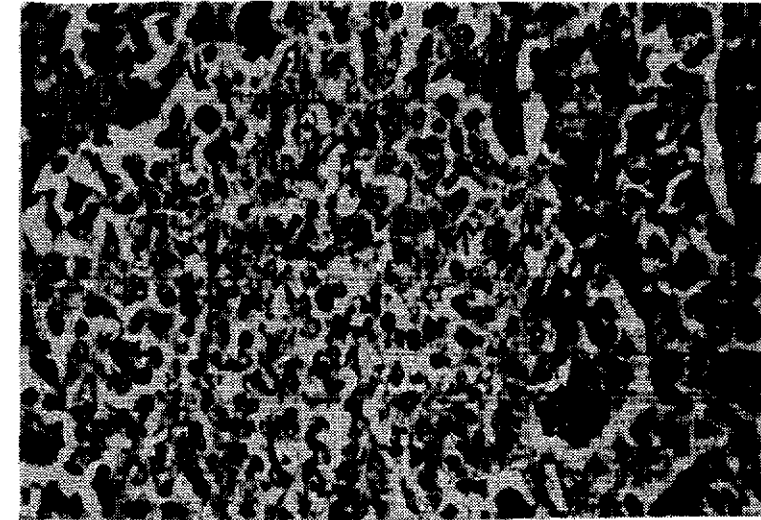
Çok taze lezyon: Taze ve eski lezyonlara göre daha geniş olup, sağlam parankimden belirgin olmayan bir sınırla ayrılmıştı. Granüllü degenerasyon gösteren parankim hücreleriyle, tek tük nüveleri seçilemeyen nekrotik paran-

kim hücrelerinden, seyrek olarak lenfositlerden oluşmaktaydı. Çevredeki sinüzoidler genişlemiş olup, içleri eritrositlerle dolu idi (Şekil : 7).



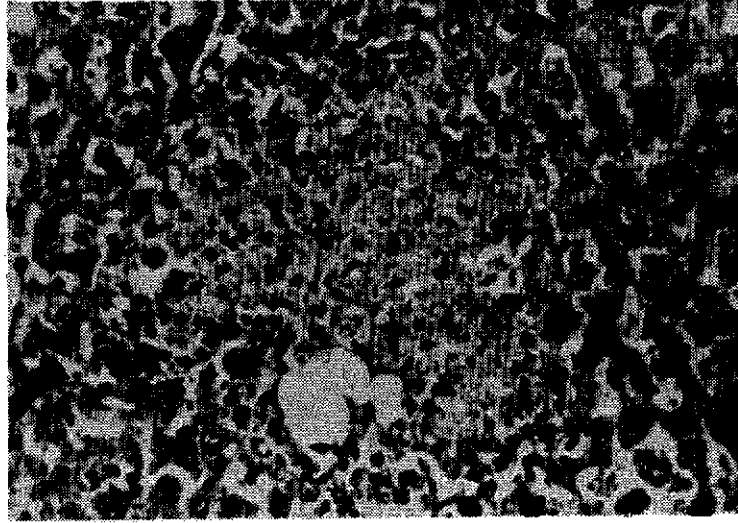
Şekil 7.

Taze lezyon: Sağlam parankimden belirli sınırla ayrılan genişçe alanlarda, parçalanmış Remak kordonları ile, bazıları eozinofilik, koagülasyon

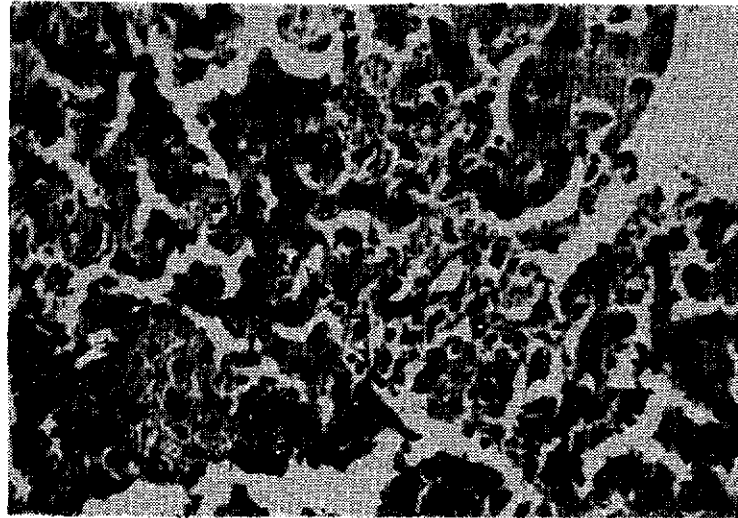


Şekil 8.

nekrozu görünümlü nekrotik parankim hücreleri içeren yuvarlak odaklar biçimindeydi. Seyrek olarak, yaklaşık histiosit büyüklüğünde yuvarlak hiyalin cisimcikleri vardır (Şekil : 8). Bir kısım parankim hücreleri hiperkromatik ve çift nüveliydi. Kupffer hücreleri şiş olup sayıca artmıştı. Her tarafa da-



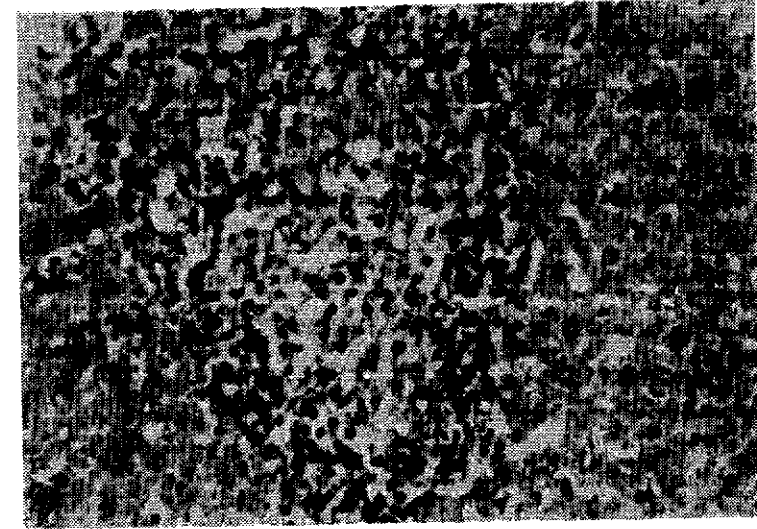
Şekil 9.



Şekil 10.

ğılmış olarak mononükleer hücreler (retikulum hücreleri, lenfositler), polimorf nüveli lökositler ve nüve kırıntıları bulunmaktaydı (Şekil : 9, 10).

Eski lezyon: Lenfositlerle çevrelenmiş geniş ve yuvarlakça alanlarda parankim hücrelerinin nüveleri piknotik, sitoplazmaları az ve sitoplazma



Şekil 11.

sınırları seçilememekteydi; yer yer bazı parankim hücreleri ortadan kalkmıştı. Kupffer hücreleri şiş ve sayıca artmıştı. Seyrek olarak mononükleer (retikulum hücreleri, lenfositler) infiltrasyonu vardır (Şekil : 11).

İRDELEME

Deney ve kontrol gruplarında görülen lezyonların gerek şekil ve gerekse gruplara dağılışı bakımından gösterdikleri farklar, kendilerini meydana getiren mekanizmaların farklı oluşu ile izah edilebilir. Bu lezyonlar şunlardır:

1 — *Yuvarlak boşluklar çevresinde iltihabi infiltrasyon:* Bunlar bir yabancı cisim reaksiyonu niteliğindedir.

Deney ve parafin likid verdiğimiz kontrol grubu hayvanların karaciğerlerinde, dalaklarının injeksiyon yerlerinde aynı tip yuvarlak düzgün duvarlı boşlukların bulunuşu, bunların parafin likide bağlı boşluklar olduğunu gösterir.

2 — *Damarlar çevresinde iltihabi infiltrasyon:* Deney ve parafin likidli kontrol gruplarında portal alandaki damarlar çevresinde lenfosit, yer yer de polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu vardır. Bu infiltrasyon deney ve kontrol gruplarında hemen hemen aynı orandadır. Morfolojik olarak bu infiltrasyon ile parafin likid arasında direkt bir ilişki yoktu. Bununla beraber her iki grupta da oluşundan dolayı, bu infiltrasyonun muhtemelen parafin likidine bağlı olarak oluşabileceği düşünülebilir.

3 — *Sinüzoidler içinde iltihabi infiltrasyon:* Deney ve parafin likidli kontrol grubu hayvanlarında sinüzoidlerin içinde hemen hemen eşit oranda bulduğumuz lenfosit ve seyrek olarak polimorf nüveli lökositlerden oluşan infiltrasyonun her iki grupta da parafin likide bağlı olması muhtemeldir.

4 — *Remak kordonlarında nekrozla birlikte iltihabi infiltrasyon:* Deney ve parafin likidli kontrol grubu hayvanların karaciğerlerinde Remak kordonlarında, hücre nekrozu, kordunun bu hizada parçalanmasıyla birlikte giden, lenfosit, seyrek olarak da polimorf nüveli lökositlerden oluşan iltihabi filtrasyon bulunmaktadır. Bu lezyon deney grubunda, kontrol grubu hayvanlarının karaciğerlerinde gördüklerimize göre çok fazla sayıdadır ve istatistiksel değerlendirmede çok anlamlı bulunmuştur. Ayrıca lezyonlar deney grubu hayvanlarında kontrollerdekinden daha geniştir. Bu sonuç Remak kordonlarına oturmuş iltihabi infiltrasyonun ölü tüberküloz basillerinin varlığına bağlı olabileceği gibi, parafin likid verilmiş kontrol grubu hayvanlarının karaciğerlerinde de aynı tip lezyonu az olsa da bulmamız, ölü tüberküloz basillerinden ayrı bazı faktörlerin de patogeneze rolü olabileceğini göstermektedir. Kontrol gruplarındaki bu tip lezyonların sebeplerini bulmak elimizdeki imkânlarla olanaksızdır. Dikkati çeken diğer bir özellik bu lezyonların sık bulunduğu deney hayvanlarının karaciğerlerinde 5. grup parankim lezyonlarının da fazla sayıda oluşu idi. Bu Remak kordonlarına oturmuş bu lezyonların parankim nekrozlarının erken aşaması olabileceğini düşündürmektedir.

5 — *Çatı kahıntısı ile birlikte yuvarlak parankim nekrozları:* Bu tip lezyonlar, yalnız deney hayvanlarının karaciğerlerinde bulunduğu için, ölü tüberküloz basillerinin karaciğerde yaptığı etki sonucu oluşmuş lezyonlar olarak kabul edildi.

Tüberküloz basilinin dokularda meydana getirdiği değişiklikler sırasıyla şunlardır²⁴.

1 — Polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ile birlikte oluşan geçici bir iltihap reaksiyonu. Polimorflar kısa zamanda basiller tarafından tahrip edilerek ortadan kaldırılır.

2 — Basillerin yıkımından sorumlu olan makrofaj infiltrasyonu.

3 — Makrofajların basilleri fagosite etmeleri ve kısa zamanda epiteloid histiyositlere dönüşmeleri.

4 — Bazı makrofajların epiteloid histiyositlere dönüşme yerine birbirleriyle birleşerek Langhans dev hücreleri oluşturmaları.

5 — Epiteloid histiyositlerden oluşan kitleyi çeviren lenfosit ve fibroblastlardan yapıli geniş bir bölgenin oluşması.

6 — 10-14 gün içinde epiteloid histiyositlerden oluşan kitlenin ortasından nekroz başlaması. Bu, kazefikasyon olarak isimlendirilen katı bir koagulyasyon nekrozudur. Histolojik olarak belirli bir yapı göstermez. Eozinofiliktir, gümüş boyaları ile retikülüm lifleri bazen gösterilebilir.

Tüberküloz basilinin antijenik yapısı ile oluşturduğu lezyonların özellikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu araştırmalara göre tüberküloz basilinin yapısında farklı kimyasal maddeler bulunmaktadır. Bunlar lipitler, proteinler ve polisakkaritlerdir⁸.

Lipitler tüberküllerin ve kazefikasyon nekrozunun oluşumundan sorumludur⁹. Bir lipid fraksiyonu olan «Cord Factor» (Trehalose-6,6-dimycolate) virulansla ilgili olup, yalnız virulan basillerde bulunur. «Cord Factor» granülom oluşturur; bu granülom toksik etkiyle değil immünolojik mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkar. «Cord Factor» mineral oil (parafin likid) içinde intravasküler olarak verildiğinde akciğerlerde granümatöz yanıtı neden olur¹⁰. Deneyimizde ölü BCG kullandığımız için «Cord Factor»'e bağlı olarak granülom oluşumu beklenemez. Tam (complete) Freund adjuvanı ile granülom oluşumu mikobakteriel komponentten dolayıdır. Mikobakteriden yoksun, eksik (incomplete), Freund adjuvanı ile granülom oluşturulamaz¹⁰. Ölü tüberküloz basilleri tek doz olarak intraperitoneal yolla verildiğinde karaciğerde Langhans dev hücreleri ve kazefikasyon nekrozunun bulunmadığı epiteloid granülomlar oluşmaktadır¹.

Yalnız deney grubunda görülen karaciğer lezyonları epiteloid histiyositlerden oluşan tüberküllere hiç benzememektedir. Kesinlikle epiteloid histiyosit diyebileceğimiz hücreler yoktu. Nekrozun içine dağılmış olarak şişmiş Kupffer hücreleri bulunmaktaydı. Nekrozlar kazefikasyon özelliğinde olmayıp, izole karaciğer parenkim hücrelerini ya da hücre gruplarını tutan eozinofilik koagulyasyon nekrozu biçiminde idi. Bu nedenlere dayanarak deneyimizdeki 5. grup lezyonları basilin yapısına bağlamamın doğru olmayacağı kamsındayız.

Tüberküloz basilinin yapısında bulunan polisakkaritler, lokal polimorf nüveli lökosit reaksiyonunu ve genç polimorf nüveli lökositlerin kemik iliğinden periferik kana geçişini sağlar¹³. Deney hayvanlarımızın karaciğerlerinde gördüğümüz çok taze ve taze parankim nekrozlarındaki polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ile Remak kordonları üzerine oturmuş polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu tüberküloz basilinin yapısındaki polisakkaritlere bağ olabilir. Deney hayvanlarımızdaki karaciğer parankim nekrozları basilin yapısındaki lipitler tarafından oluşturulmadığına göre, bu lezyonların patogenezeninden basilin yapısındaki proteinler sorumlu tutulabilir.

Herhangi bir proteinin tekrarlayıcı injeksiyonu ile duyarlık kazandırılmış deney hayvanlarına, aynı proteinin vena porta veya diğer bir intravasküler yolla verilmesi sonucu, hayvanların karaciğerlerinde, lobüllerin orta, ara ya da çevre bölgelerindeki farklı büyüklükte eozinofilik koagülasyon nekrozları ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu oluşmuştur^{6,20}. Antijen antikor kompleksinin vena portaya injeksiyonu ile de, deney hayvanlarımızın karaciğerlerinde aynı özellikte parankim nekrozunun oluşması²⁰, bu koagülasyon nekrozunun, karaciğer sinüzoidleri içinde antijen ile antikorun birleşmesi sonucu oluşan immun kompleksin direkt etkisine bağ olduğunu düşündürür.

Deney grubu hayvanlarımızın karaciğerlerinde taze lezyonlardaki parankim hücreleri ya da hücre gruplarını tutan eozinofilik koagülasyon nekrozları ve bu alandaki polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, deneysel olarak immun komplekslerle oluşturulmuş karaciğer lezyonlarına benzemektedir. Deneyimizde taze lezyonların bir kısmında gördüğümüz yuvarlak hiyalin cisimler ile eski lezyonlarda lezyonu çeviren geniş lenfosit infiltrasyonu, immun kompleksler ile karaciğerde oluşmuş lezyonlarda tarif edilmemiştir.

Yuvarlak hiyalinden cisimler yaygın olmayan bir hücre ölümü olup, viral hepatitte, hepatomda ve ilâca (iproniazid) bağ karaciğer zedelenmesinde görülür¹⁰. Deney hayvanlarımızda hiyalen cisimler içeren lezyonlar ile, hiyalen cisimlerin görüldüğü yukarıdaki karaciğer hastalıkları arasında ilgi kuramadık. Eski lezyonları çeviren geniş lenfosit infiltrasyonu belki lezyonların eskimesine, belki de lezyonlara karşı oluşmuş reaksiyona bağ olabilir. İmmun komplekslerle yapılan deneylerde bu biçimde bir lenfosit infiltrasyonu olmayışının, deney süresinin bizim deneyimize göre çok daha kısa oluşundan ileri geldiği düşünülebilir.

Otoimmun mekanizmaya bağ olarak oluştuğu düşünülen karaciğer hastalıkları kronik aktif hepatitlerin bir bölümü, primer bilier siroz ve kriptojenik sirozların bir bölümüdür. Kronik aktif hepatitte morfolojik olarak

şunlar görülür: Parankim ile portal saha arasındaki sınır düzensizdir. Lobülüslerin periferisinde güve yeniği «piecemeal» nekroz olarak isimlendirilen tek tek parankim hücresi nekrozu bulunur. Portal sahada lenfosit, plazmosit, ve histiyosit infiltrasyonu vardır. Primer bilier sirozda morfolojik olarak başlangıçta portal saha içinde safra kanalları ve kanalikülleri etrafında ve onların duvarlarında lenfosit, plazmosit infiltrasyonu vardır. Daha sonra safra kanaliküllerinde yıkım ve proliferasyon, lobülüslerinde içine doğru uzanan ve onları parçalayan bağ dokusu artışı görülür. Terminal dönemde siroz oluşur. Kriptojenik siroz makronodüler bir siroz görünümündedir. Değişik kalınlıkta bağ dokusu bantları ile birbirinden ayrılmış çeşitli büyüklükte rejenerasyon nodülleri bulunur^{14,18}. Deneyimizde iki ay süre ile devamlı olarak tüberküloz basilinin antijenik etkisine maruz kalan deney hayvanlarımızın karaciğerlerinde otoimmüniteye bağlanan hepatitlerdeki histolojik bulgular oluşmadı.

Deneyimizde yuvarlak parankim nekrozlarının immun komplekslerini oluşturduğu nekrozlara olan benzerliğine dayanarak, onların patogenezenleri şöyle açıklanabilir:

a) Tüberküloz basilinin uzun süren antijenik etkisi ile basilin protein fraksiyonuna karşı oluşan antikorlarla basilin proteini arasındaki reaksiyon sonucu karaciğer sinüzoidleri içinde oluşan immun kompleks direkt etki ile deneyimizdeki yuvarlak parankim nekrozlarını oluşturmuştur.

b) Tüberküloz basili karaciğer parankim hücresini antijenik bir yapı haline sokmakta, bu yapı ile basilin birlikte oluşturduğu komplekslere karşı oluşan antikorlarla bu kompleks arasında sinüzoidler içinde oluşan immun kompleksin direkt etkisi ile deneyimizdeki parankim nekrozları oluşmuştur. Bu ikinci olasılığın deneyimizde kullandığımız yöntem ile kanıtlanması mümkün olmamakla birlikte rededilmesi de olanak dışıdır.

SUMMARY

THE AUTO IMMUNITY PHENOMENON AND ITS RELATION WITH HEPATIC LESIONS

In this study we wanted to study whether a bacterial antigen, when in contact with the liver tissue, can be converted into the autoantigen.

As a bacterial antigen we have used BCG which was killed by ultraviolet rays. 60 days after BCG injection the Wistar rats were killed. The following histological changes were found:

- 1) Inflammatory infiltration around the paraffin liquid spaces.
- 2) Inflammatory infiltration around the vessels.
- 3) Inflammatory infiltration in the sinusoids.

- 4) Inflammatory infiltration with the necrosis on the Remak cords.
- 5) Round parenchymal necrosis.

Statistical evaluation was made by the Student T test. When groups (experimental and control) were compared, the first three histological changes were not significant and the last two histological changes were very significant.

KAYNAKLAR

- 1 — BOUVIER, C.A. ve BOHME, D.: *Effects of Killed Tubercle Bacilli (BCG) and Constituents Upon the Reticuloendothelial System, the Internal Organs, and the Distribution of Circulating Leukocytes of Normal Albino Mice*. Amer. Rev. Resp. Dis., **83**: 85 - 95, 1961
- 2 — DİLŞEN, N.: *Otoimmun Hastalıklar. «İmmünoloji (II. Ulusal İmmünoloji Kongresi). Yayınlayanlar: Ö. İter, G. Ezer, Işık Matbaacılık, İstanbul, 1975» içinde.*
- 3 — DONIACH, D.: *The Concept of an «Autoallergic» Hepatitis*. Prog. R. Soc. Med., **63**: 527 - 531, 1970.
- 4 — FEIZI, T.: *Immunoglobulins in Chronic Liver Disease*. Gut, **9**: 193 - 198, 1968.
- 5 — GOUDIE, R.B., MACSWEEN, R.N.M. ve GOLDBERG, D.M.: *Serological and Histological Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis*. J. Clin. Path., **19**: 527 - 538, 1966.
- 6 — HARTLEY, G. ve LUSHBAUGH, C.C.: *Experimental Allergic Focal Necrosis of the Liver*. Amer. J. Path., **18**: 323 - 332, 1942.
- 7 — HERBERT, W.J.: *Mineral - oil Adjuvants and Immunization of Laboratory Animals. «Handbook of Experimental Immunology. Ed.: D.M. Weir, 3 nci baskı, Blackwell Scientific Publications, Oxford - London - Edinburg - Melbourne, 1978» içinde.*
- 8 — JAWETZ, E., MELNICK, J.L., ADELBERG, E.A.: *Review of Medical Microbiology*. 12 nci baskı, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1976.
- 9 — JOHNSON, G.D., HOLBOROW, E.J., GLYNN, L.E.: *Antibody to Smooth Muscle in Patients with Liver Disease*. Lancet, **2**: 878, 1965.
- 10 — KLION, F.M. ve SCHAFFNER, F.: *The Ultrastructure of Acidophilic «Councilman - Like» Bodies in the Liver*. Amer. J. Path., **48**: 755 - 768, 1966.
- 11 — MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.H., KOSSLING, F.K. ve MIESCHER, P.A.: *Experimental Chronic Active Hepatitis in Rabbits Following Immunization with Human Liver Proteins*. Clin. Exp. Immunol., **11**: 99 - 108, 1972.
- 12 — MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.H. ve MIESCHER, P.A.: *Liver Specific Antigens. Purification and Characterization*. Clin. Exp. Immunol., **10**: 89 - 102, 1972.
- 13 — MILLARD, M.: *Lung, Pleura and Mediastinum. «Pathology. Ed.: W.A.D. Anderson, John M. Kissane, 2 nci cilt, 7 nci baskı, The C.V. Mosby Company, Saints Louis, 1977» içinde.*
- 14 — PARONETTO, F. ve POPPER, H.: *Hetero - Iso and Autoimmun Phenomena in the Liver. «Textbook of Immunopathology, Ed.: Peter A. Miescher ve Hans J. Müller -Eber-*
- hard, 2 nci cilt, 2 nci baskı, Grune Stratton, New York - San Francisco - London, 1976» içinde.
- 15 — PARONETTO, F., WOOLF, N., KOFFLER, D. ve POPPER, H.: *Response of the Liver to Soluble Antigen - Antibody Complexes*. Gastroenterology, **43**: 539 - 546, 1962.
- 16 — PEPYS, J.: *Allergic Manifestations in Tuberculosis. «Textbook of Immunopathology. Ed.: Peter A. Miescher ve Hans J. Müller - Eberhard, 1 nci cilt, 2 nci baskı, Grune Stratton, New York - San Francisco - London, 1976» içinde.*
- 17 — POPPER, H., MACKAY, I.R.: *Relation Between Australia Antigen and Autoimmune Hepatitis*. Lancet, **1**: 1161 - 1164, 1972.
- 18 — SHERLOCK, S.: *Disease of the Liver and Biliary System*. 4 üncü baskı, Blackwell Scientific Publications, Oxford ve Edinburg, 1968.
- 19 — SHERLOCK, S.: *The Immunology of the Liver Disease*. Amer. J. Med., **49**: 693 - 706, 1970.
- 20 — STEINER, J.W.: *Investigations of Allergic Liver Injury. I. Light, Fluorescent and Electron Microscopic Study of the Effects of Soluble Immun Aggregates*. Amer. J. Path., **38**: 411 - 436, 1961.
- 21 — STEINER, J.W., CARRUTHERS, J.S., BAUMAL, R. ve KALIFAT, S.R.: *Experimental Immunologic Liver Injury and Concept of Autodestruction (Part I)*. Can. Med. Assoc. J., **85**: 1369 - 1376, 1961.
- 22 — TORRUELLA, M., MARTIN, C., GUARDIA, J.M., MARTINEZ, V., BACORDI, R. ve TORNOS, J.: *Autoimmun Reactions in Chronic Liver Disease*. Br. Med. J., **1**: 247, 1974.
- 23 — WALKER, J.G., DONIACH, D., ROITT, I.M., SHERLOCK, S.: *Serological Tests in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis*. Lancet, **1**: 827 - 831, 1965.
- 24 — WALTER, J.B., ISRAEL, M.S.: *General Pathology*, 4 üncü baskı, Churchill Livingstone, Edinburg ve London, 1974.
- 25 — WHITTINGHAM, S., MACKAY, I.R., IRWIN, J.: *Autoimmune Hepatitis*. Lancet, **1**: 1333 - 1335, 1966.