

278888

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ BÖLÜMÜ
Rehber Öğretim Üyesi : Prof.Dr. İlhan Kerse

TİMUS VE İMMUNOLOJİDEKİ ROLÜ

Vet.Hek.Refik Soylu

(Doktora Tezi)

ANKARA

1969

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ	1 - 9
MATERYAL METOD	9 - 11
BULGULAR	12 - 26
TARTIŞMA	27 - 36
ÖZET	36
KAYNAKLAR	37 - 45
ŞEKİLLERDEKİ KISALTMALAR	46
ŞEKİLLER	47 - 101

TİMUS VE İMMUNOLOJİDEKİ ROLÜ^X

Vet.Hek.Refik Soylu^{XX}

Giriş

Timus yapısı bakımından hem limfoid (Lymphoreticuler) bir organ ve hem de endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Fakat hâlâ fonksiyonu hakkındaki bilgiler kesinleşmiş değildir.^{1, 2, 3} Immunité ve malign hastalıklar bakımından son on yılda timusa dikkatler bir kere daha yöneldi.^{4, 5, 6, 7, 8} Metcalf⁹ tarafından 1956 da timusun limfositosteki rolünün gösterilmesi ile timus fizyolojisinin önemi belirtilmiş oldu.

Lâbratuvarımızda yapılan bir seri normal ve hipersitumule limf düğümü çalışmalarından sonra^{10, 11, 12, 13, 14, 15, 16} normal, situmule ve hipersitumule sıçan timusunun histolojik, histoşimik ve elektron mikroskopik yapısının nasıl olacağını merak ettik. Son yılların literatür taramasını yapıp fizyolojisi hakkındaki görüşlerin ne durumda olduğunu anlamağa çalıştık.

Antijenik situmulasyonlara karşı, timusun gösterdiği reaksiyon, çeşitli antijenler kullanılarak incelenmiştir.^{17, 18, 19, 20}

X Doktora tezi olarak hazırlanmıştır.

XX Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji bölümü asistanı ve MSEP doktora öğrencisi.

Bölüm Başkanı : Prof. Dr. İlhan Kerse

Deneyleerde antijenik madde olarak ferritin kullanıldı. Ferritin prusian mavisi²¹ ile gayet hassas reaksiyon veren bir antijen olup ışık mikroskobu altında kolayca takip edilebilir. Aynı zamanda ferritin demirli protein tabiatında bir antijen olup, bünyesinde bulunan demirden dolayı elektron opak bir maddedir. Bu bakımdan elektron mikroskop-
larda izlenmesi kolay olduğundan antijenik madde olarak ferritin seçildi.²²

T i m u s u n e m b r i o l o j i s i

Timus memelilerde üçüncü ve dördüncü yutak cepleri endoderminden meydana gelirler. Bu endodermal divertiküller toraks bölgesine doğru uzanırlar, orta çizgide dallanarak birbirleri ile birleşirler. Böylece epiteliyal timus taslağı meydana gelmiş olur. Zamanla epiteliyal timus taslağının yutakla ilgisi kesilir ve birbiri ile anastomozlaşan epiteliyal kordonlara değişir. Bu sırada bol damarlı mezenşim dokusu epiteliyal karakterli timus taslağını sarar ve onu muhtelif lobuluslara ayırır. Bu şekilde timus stromasını teşkil eden kapsula ve septulaları meydana gelmiş olur.²³

Timusun diğer yönleri gibi embriolojisi hakkındaki bilgiler kesin olarak aydınlanmamıştır. Gerek retikular hücrelerinin gerekse limfositlerinin orijinleri hakkındaki tartışmalar hâlâ aydınlığa kavuşmamıştır. Timusun epiteliyal hücre karakterinin izlerine başta Hassal korpusküllerinde olmak üzere bazı hücrelerin yapı özelliklerinde tesadüf edilir.²⁴ Timosit diye isimlendirilen timusun küçük tip limfosit hücrelerinin orijini oldukça münakaşalıdır. Bir kısım araştırmacılar bu hücrelerin mezenşimden timusun epiteliyal taslağına göç etmiş hücreler olduğunu iddia ederler.^{25, 26} Bir diğer araştırmacı grubu, bu hücrelerin epiteliyal retikuler hücrelerden meydana geldiğini bildirirler.^{27, 28} Bu araştırmacı-

lara göre, bu hücreler tekrar epitelial hücrelere dönüşebilirler. Son on yılın bir kısım araştırmacıları bu fikri destekler çalışmalar yaptılar.²⁹ Auerback 1961³⁰ de yaptığı invitro deneylerle, bu hücrelerin, embriyonik gelişme esnasında epitelial hücrelerin kendilerini çeviren mezensimal hücrelerin inductif tesiri ile epitelial hücrelerin çoğalarak limfositlerin öncülerine döndüğünü göstermiştir. Eğer bu kabul edilirse durum doğumdan sonra değişmektedir. Çünkü doğumdan sonra limfositlerin kemik iliğinden gelen kan menşei hücrelerle devamlı olarak yer değiştirdiğini isbatlayan deneyler mevcuttur.

T i m u s u n a n a t o m i s i

Timus bir çok memelilerde, büyük, beyaz-gri renkli bir veya iki loblu, kansız görünen bir organdır. Timusun üzeri ince bir kapsula ile çevrili olduğundan organın lobouklara ayrılma durumunu makroskopik olarak görmek mümkündür.

Timusun çeşitli canlılarda bulunduğu yer az çok fark gösterir. İnsanlarda sternumun arkasında ön mediastinumda yer alır.³¹ Sığanlarda da sternumun hemen arkasında iki vena kava süperior arasında trakeayı örter şekilde yerleşmiştir.³² Kobaylarda, servikal olarak yerleşmesine rağmen Avusturalya keseli hayvanlarında biri servikal biri torakal olarak yerleşmiş bir çift organdır.³³ At ve köpekte ön mediastinum bölgesinde, gevişenlerde ve domuzda ise trakeadan öne doğru yayılmıştır. Timusun tipik yapısını gösteren eklenti timus bezlerine kedi ve keçide vellum palatinumda rastlanmaktadır.³⁴

Timusun büyüklüğü, şekli, ağırlığı, türe, cinse ve hatta cinsiyete göre değişiklikler gösterdiği gibi yaşa ve bir bütün olarak organizmanın fonksiyonuna göre de önemli varyasyonlar gösterir.^{35, 36}

Timusun ağırlığı normal olarak yaşın ilerlemesi ile envolusyo-
na duçar olmaktadır. Timusun ağırlığının vücut ağırlığına oranı embri-
olojik hayattan puperteye kadar oldukça büyüktür. Puperteden sonra en-
volusyon hızlı olarak devam eder organ gittikçe küçülür, fakat hayatın
her devrinde organın kalıntılarına tesadüf edilir.

T i m u s u n h i s t o l o j i s i

Timusun üzerini saran ince bir kapsulasi ve bu kapsuladan
organın içine nufuz eden septulaları vardır. Bunlar organın stroması-
nı yapıp bağ dokusu elemanlarından meydana gelmiştir. Rudimenter olan
septulalar organı tam olmyan lobcuklara böler stromanın esas yapısını
çeşitli faktörlere göre değişen retikuler, kollagen ve elastik fibril-
ler teşkil eder. Retikuler fibriller organın içinde, damarlar civarın-
da perivaskuler aralıklarda bir ağ meydana getirirler.³⁷

Timus ilk bakışta santralde bir medulla ile bunu saran peri-
ferik bir korteksten ibaret olduğu görülür. Genellikle korteksin medul-
laya oranı 9:1 dir.³⁶ Histolojik olarak basit bir yapı gibi görünen ti-
musun morfolojisi oldukça kompleksdir.

Timusun küçük limfoid tipi hücreleri kortekste yoğun halde
bulunur. Timosit denilen bu küçük hücrelerin kortekste oldukça çok bu-
lunmasından dolayı retikuler hücreler az görülür. Timusun limfoid tipi
hücreleri sitoplasmaya nazaran büyük bir çekirdeği ihtiva ederler. Çe-
kirdek oldukça hiperkromatiktir; bunlar dar bir sitoplasmaya sahiptir.
Bu hücrelerin çoğalma hızı oldukça fazla olup diğer limfoid organlara
nazaran 8-10 misli fazladır. Bol miktarda mitotik figürlere tesadüf
edilir.³⁸ Antijenle situmule edilmiş lâmf düğümlerinde bile mitotik
figürleri yakalamak imkansızdı.^{10, 12} Bu hücrelere timus medullasında

korteksinden çok daha az rastlanır. Timusun bu küçük limfoid tipi hücrelerinin diğer limfoid organların küçük limfositleri ile identik olduğu görülürse, bir çok araştırmacılar bunların farklı olduğunu iddia ederler.^{39, 3}

Timusun retikuler hücreleri epitelial ve mezenzimal karakterli olup, çoğunluğu epitelial karakterli retikuler hücreler teşkil ederler. Bunların gerek morfolojik ve gerek fonksiyon bakımından farklı olmalarına rağmen, birbirlerine dönüşebilecekleri söylenir.⁴⁰ Bu hücreler hipokromatik büyük oval veya yuvarlak bir çekirdeğe uzantılı ve bol sitoplasmaya sahiptirler. Medullada ve korteks periferinde daha fazla görülürler. Epitelial hücrelerin dejenere olmuş şekilleri ilk defa Hassall tarafından 1849 da⁴¹ görülüp kendi ismiyle anılan cisimcikleri tarif etmiştir. Fakat zamanla bu cisimciklerin gerek orijini ve gerekse fonksiyonu hakkındaki görüşler oldukça değişmiştir. Bir kısım araştırmacılar Hassall gibi bu cisimciklerin, epitelial hücrelerin keratinize olup dejenere olmalarıyla meydana geldiğini izah ederler.^{42, 43} Kostowiecki⁴⁴ bunların makrafajlar tarafından meydana geldiğini iddia eder. Blau J.N.⁴⁵ 1965 de bunların fagositik karakterlerinden bahseder. Kouvalainen⁴⁶ immunolojik ve hormonal fonksiyonlarını izah eder tecrübeler yapmıştır. Hassall korpüsküllerinin orijinleri hakkında son ortaya atılan buluşlardan bir diğeri de onun zamanla tıkanan kılcal damar segmentlerinden meydana geldiğini bildirmesidir.⁴⁷ Bu korpüsküller canlının cinsine göre özel yapılış ve sayıdadırlar. Bazılarında çok ve belirgin olmalarına rağmen, bazılarında tek ve hemen hemen yok gibidirler.

Timusun esas parankimal yapısını teşkil eden timositlerden ve retikuler hücrelerden başka az miktarda plasma hücreleri ve eosinofil myelositlerde rastlanır. Plasma hücrelerinin durumu normal canlıda

az olup diğ er limfoid organlardaki gibi antijenik situmulasyonlarla artmıyor. Yalnız autoimmuniteye atfedilen myastenia gravis ve bazı sebebi bilinmeyen hastalıklarda miktarlarının arttığı görülür.⁴⁸ Mast hücreleri, kapsula ve septulalarda bol olup, bir kısım araştırmacılar bunların timusdan geliştiğini iddia ederler.⁴⁹

T i m u s u n d a m a r v e s i n i r l e r i

Sıçan timusunun damarları genellikle küçük çaplı damarlar olup, bunlar A.mamaria interna A.tiroidea inferior gelirler. Bu arterler Arteria perikardiakomediastialden kol alırlar.³² Kortikal bölgeye gelen arterler olarak organda seyred er. Büyük venler medullada hasıl olur. Bu venüller V.mamaria interna V.Tiroidea inferiore boşalıp umumi dolaşıma karışırlar. Torasik limf düğümlerinden ufak venüllerde timusa girer.

Timusun hakiki limfatik drenajının mevcudiyeti şüp he ile karşılanmakla beraber, paratimik limf düğümlerine sınırlı bir drenajın mevcudiyeti kabul edilmektedir. Timusun afferent limf damarları yoktur.^{50,51} nadir olarak efferent limf damarlarına sahiptir.⁵² Timusun diğ er limfatik organlar gibi kan ve limf süzme fonksiyonu yoktur.⁵³ Timusta sinozoidler mevcut değildir.²⁴ Bütün bunların yanında timusta bir limf sirkulasyonunun mevcudiyetinden ve bunun dolaşım alanının perivaskuler bölgeler olduğunu iddia edenler vardır.

Timusun vaskuler sistemi için en enteresan taraf kan-timus barrieridir. Bu barrier kan-beyin barrieri gibi bir özelliğ e sahip olduğ u iddia edilmektedir. Barrier sirkulasyondaki antijenin timusa girmesine engel olmaktadır.^{54, 19, 20}

Timusun sinirleri Nervus vagus ve Nervus simpaticusdan bir kaç kol alır ve bu kollar büyük bir ihtimalle vasomotordurlar.

T i m u s u n e n v o l ü s y o n u v e f o n k s i y o n u

Timusun ağırlığı ve hacmindaki değişiklikler fütal hayattan ölüneeye kadar devam eder. Puperteye kadar organ en büyük şeklini alır ve bundan sonra organda gerilemenin (involution) daha hızlı arttığı görülür. Organdaki bu gerileme puperteden sonra ilk bir kaç ayda oldukça hızlıdır. Sonra bu gerileme gittikçe yavaşlar.³⁶ Yaşlı timusda korteks atrofi medulladan daha aşikârdır. İnsan timusu hakkında ve yaşla meydana gelen değişiklikler otopsilerden elde edilir. Ciddi hastalıklarda 24 saat içinde timusun atrofisinin meydana geldiğini ve otopsilerde timusun ağırlığı hakkında hakiki bilginin elde edilemeyeceği bildirildi.⁵⁵ Timusun hakiki hacim ve yapısı hakkındaki bilgi sağlam şahısların ani ölümlerinden sonra elde edilebilir. Puperteden sonra, timusda ağırlık ve hacim azalması olduğu halde diğer limfoid ve hemopoetik organlarda bir azalma olmadığı görülmüştür.⁵⁶

Timusun bu envolüsyon hadisesi üzerinde oldukça enteresan çalışmalar yapılmış olup fonksiyonu hakkında aydınlatıcı bilgiler elde edilmiştir.⁵⁷

Timusun fonksiyonu da morfolojisi gibi zamanımızın en ilginç araştırma konularındandır. Organa atfedilen pek çok fonksiyonlar yanında bazı araştırmacılar bunun zamanla fonksiyonunu kaybetmiş bir organ olarak kabul ederler.²⁴ Fakat organın fonksiyonunu anlamak için yapılan timektomiler neticesi oldukça önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Timus her şeyden evvel limfopoetik bir organ olup timektomiden sonra sirkulasyondaki total limfositlerin sayısında büyük bir azalma görülür. Bünyesinde bulunan epiteliyal hücrelerin bir kısmı limfositleri situmule eden hormon salgılayıp limfopoesisi sağlar.⁵⁸

Timus az sayıda bile olsa plasma hücreleri ve myelositleri hasil edip hemopoetik bir organ gözüyle bakılabilir.

Timusun periferik kan limfositlerinin yapım yeri olduğu anlaşılmıştır.⁵⁹

Timusun en önemli fonksiyonlarından biri, immun reaksiyonlardaki dolaylı rolüdür. Bu fonksiyonu oldukça önemli olup neonatal timektomiden sonra immun reaksiyonlarda önemli bozuklukların meydana geldiği görülmüştür. Bu konu son yılların timus üzerine tevcih edilen en önemli çalışmalarındandır. Pek çok araştırmacı bu konu üzerinde çalışmaktadır. 4, 6, 8, 60, 61, 62,

Arnason 1964⁸ yılında sıçanlar üzerinde yaptığı denemelerde sıçan timusunun immun gamma globulin A imal ettiğini izah etti.

Organın muayyen hayat devrelerinde büyük olması ve puperteyle beraber küçülmesi aynı zamanda seksüel hormonlarla atrafiye duçar olması onun gonodal hormonlarla zıt çalışan hormon salgıladığını düşündürmektedir.

Adrenelektomiden sonra organın atrofisindeki duraklamanın, kortikosteroidlerle olan münasebetini izah eder. Bu hususta bir çok araştırmalar yapılmaktadır.⁶³

Bir çok kimyasal maddelerin fiziksel durumlara timus üzerinde-

ki tesirleri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenip fonksiyonu aydınlatılmaya çalışılıyor, fakat her çalışma yeni bir problem ortaya çıkarıyor.

M a t e r y a l v e m e t o d

Ortalama ağırlıkları 120-170 gr. olan erkek ve dişi sıçanlardan 45 adet alındı. Bunun yanında yaş envolusyonunun timusda gösterdiği değişiklikleri incelemek için bir grup sıçan seçildi. Bunlar farklı yaşta idiler. Her deney serisi için de kontrol sıçanlar kullanıldı. Bütün deney serilerinde total olarak 60 adet sıçan kullanıldı.

Antigenik materyal olarak, dokularda histolojik, histo kimyasal ve elektron mikroskopik olarak kolay takip edilebilmesi bakımından ferritin kullanıldı (Ferritin 2x crystalline (Horse spleen) cadmiumfree Nutritional Biochemicals Corporation Cleveland Ohio).

Deneye tabi tutulmuş sıçanlardan bir kısmı 5 mgr.lık tek bir enjeksiyonu müteakiben muayyen zamanlar sonunda (6 saat, 12 saat, 48 saat sonra), bir kısmı 5 mgr. enjeksiyondan 7 defa yapıldıktan sonra, diğer bir kısmı ise yine 5 mgr.enjeksiyondan 20 defa yapıldıktan sonra incelendi.

Ferritin solüsyonu intraperitonel olarak tek enjeksiyonla 5 mgr., 7 enjeksiyonla total 35 mgr., 20 enjeksiyonla total 100 mgr.ve-rildi.

Sıçanlar kloroform narkozu altında açıldı. Timus, dalak ve mezenter limf düğümü çıkarıldı. Timusların yaş ağırlıkları hemen tartıldı.

Çıkarılan organlar keskin jiletle uygun parçalara ayrıldı. Yapılacak inoolemenin özelliğine göre taze hazırlanmış değişik tesbit solüsyonları içine atıldı.

1. 9 kısım % 95 alkol ve 1 kısım formaldehyde
2. Absolu alkol.

Rutin takip işlemi yapıp parafin bloklar hazırlandı. 4-6 mikron kalınlığında kesitler alındı.

(Histolojik ve histokimyasal inceleme için gerekli lâbratuvar teknik kitaplardan ve özel boyama metotlarından faydalanıldı, (H-E boyası için Aker,⁶⁴ A.B.S.O. için Burton,⁶⁵ Toluidin mavisi için Mc Manus,⁶⁵ Prusian mavisi, organik ve inorganik demir için Click,²¹ P.A.S. için Aker,³⁴ Metil Green Pyronin için Mc Manus,⁶⁵ Gümüşleme Wilderin retikulum boyası Aker,⁶⁴ Heidenhain's Aniline Eleu boyası için Gridley⁶⁷).

Elektron mikroskopik incelemeler için alınan parçalar, modifiye edilmiş ve lâbratuvarımızda bütün araştırmalarda kullanılan takip metodu yapıldı.

Timuslar çıkarılıp hemen tamponlu % 2 Os O₄ fiksativi içine alındı. Tesbit solusyonu içinde jiletle toplu iğne başının dörtte biri büyüklüğünde parçalara bölündü. Parçalar P.H.7,2 olan bu fiksatif içinde bir buçuk saat 40° buzdolabında fiksasyona terk edildi.

Dokular dehidratasyon için aşağıdaki alkol serilerinden geçirildi. Takip işlemi oda sıcaklığında 5 cc.lik tüpler içinde yapıldı.

1. % 60 Etil Alkolde 15 dakika
2. % 70 Etil Alkolde doyurulmuş
3. Uranyl asetatda 15 dakika

3. % 80 Etil Alkolde 15 dakika
4. % 90 Etil Alkolde 15 dakika
5. % 96 Etil Alkolde 15 dakika
6. % 96 Etil Alkolde 15 dakika
7. % 100 Ekil Alkolde 30 dakika
8. % 100 Etil Alkolde 30 dakika

Son alkol serisinden sonra dokular eşit miktarlarda alınan Araldite 502 ve Dodecenyl Succinic Anhydride (DDSA) karışımına geçirildi. Tüpler ağzı kapatılıp numaralandıktan sonra dönen bir karıştırıcıya yerleştirilip oda sıcaklığında 36 saat dönmeye terk edildi. Dokular bundan sonra yine eşit miktarlarda Araldite 502 (25 cc) ve Dodecenyl Succinic Anhydride (DDSA), (25 cc.) ile karıştırılan % 2 lik 1 cc. Benzildimethylamine nakledildi. Bu karışım içinde 2 saat oda sıcaklığında 2 saat 40 C° etüvde karıştırıcı dönme makinasıyla dönmeye terk edildi.

Dokular 00 ve 000 numaralı jelatin kapsuller içine son kullanılan karışımla gömüldü. Kapsullerin ağzı kapatılıp 60 C° etüvde iki gün polimerizasyona terk edildi. Bundan sonra bir gün kendi haline soğumaya bırakıldı. Jelatin kapsuller alık suda eritildi, trim işlemi yapıldı ve ultramikrotomla kesilmeye hazır vaziyete getirildi. Kesitler Porter-Blum MT 1 Ultramikrotomuna takılmış cam bıçaklarla 250 A° kalınlığında gümüş renkte olan kesitler alındı.

Kesitler sade olarak gridlere alındı. Kurşun sitrat ile özel tekniğine uygun olarak 20 dakika boyandı.

E.M. 9 Carl Zeiss ile 60 KV altında tetkik edildi.

B u l g u l a r

Bulgular makroskopik, mikroskopik ve elektron mikroskopik olarak incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

M a k r o s k o p i k b u l g u l a r

Timusun sıçanlarda sternumun altında, göğüs boşluğunun ön kısmında yer aldığı görüldü. Ventralinde sternum, dorsalinde trakea ve ösofagus ile yakınından geçen büyük damarlar vardı. Kranialde göğüs kafesinin girişi, kaudalde ise kalbin kaidesi ile sınırlı idi. İlk bakışta ince zarif bir kapsula ile sarıldığı ve bunun altında organın lobcuklara ayrıldığı gözle görüldü (Şekil 1, 2, 3). Timusun rengi kirli beyazdı, sertliği gençlerde çokyumuşak yaşlılarda biraz daha kıvamlı idi. Timus ağırlığının sıçanların yaşlarının muayyen devrelerine göre değiştiği görüldü. Doğumdan puperteye kadar sıçan timusları ağırlıklarının arttığı fakat puperteden sıçanların ağırlıklarının artmasına rağmen timuslarının ağırlıklarında bir azalma görüldü (Şekil 4).

M i k r o s k o p i k b u l g u l a r

Timuslar histolojik ve histokimyasal çeşitli çeşitli boyalar yapılarak ışık mikroskopu seviyesinde incelendi.

1. H e m o t o k s i l e n - e o s i n (H.E.):

Rutin H.E. ile boyanmış sıçan timusları ışık mikroskopu altında incelendiği zaman genel olarak şu durumdaydı: Organı saran ince bir kapsula ve bu kapsuladan organın içine giren septulalar vardı. Septulalar organı lobcuklara ayırmıştı. Her lobcuk çevrede oldukça fazla ufak

limfositleri ihtiva eden kortikal saha ile bu kısma nazaran daha az ufak limfosit ve diğler çeşitli hücreleri bulunduran medullar sahadan ibaret olduğu görüldü (Şekil 5).

Korteks çoğunluk küçük limfositler olmakla beraber farklı hacim ve büyüklükteki limfositlerden oldukça zengindi. Bu hücreler yuvarlak, sınırları belirgin, büyük çekirdekli ve az sitoplasmalı idi. Korteks periferinde retiküler hücrelerde rastlandı. Bu hücrelerin oldukça büyük oval az kromatin ihtiva eden bir çekirdekleri ve bol sitoplasmaları vardı. Korteksde kan kapillerleri dar lümenli idiler. Birçokları tek endotelden yapılı gayet küçüktü. Damarlar radier bir şekilde medullaya doğru devam etmekte idiler.

Medulla retikuler hücrelerden zengindir(Şekil 6). Küçük damarlar çevresinde az miktarda eosinofillere ve plasma hücrelerine tesadüf edilmektedir. (Şekil 7). Medullada geniş çaplı venüllere sık sık tesadüf edildi (Şekil 8, 9). Limf damarlarına, sinus ve sinusoidlere rastlanmadı. Medullar sahalar bazan birbiriyle irtibatlı olarak görüldü.

Kapsüla civarında organın yakınından geçen daha büyük damarlar görüldü. Hepsinden olmamakla beraber paratimik limf düğümlerine sık sık tesadüf edildi (Şekil 10).

Sıçanların yaşlarının ilerlemesi ile septulaların organa girdiği bölgelerde yağ dokusunun gittikçe arttığı, buna paralel olarak organın küçük limfoid hücrelerinde bir azalma olduğu barizdi (Şekil 11, 12, 13).

2. A s t r a m a v i s i s a f r a n i n o :

Kontrol ve tecrübe sıçanlarının timusları ışık mikroskopu al-

tında incelendiği zaman limfositleri soluk maviye bağ dokusu kirli sarıya boyandığı görüldü. Mast hücrelerine septulalarda bol miktarda tesadüf edildi. Buna rağmen mast hücrelerine organın parankimasında ender rastlanıldı. Bu boya ile timus stromasında üç çeşit mast hücresi izlendi (Şekil 14).

a- A s t r a m a v i s i p o z i t i f m a s t h ü c r e l e r i :

Değişik büyüklükte hücrelerdir (Şekil 15). Çekirdekleri yuvarlak veya ovaldir. Stoplasmada granülleri oldukça boldur. Sitoplasmaları uzantılıdır. Bu tip hücrelere kapsulada tesadüf edildi. Ara sıra septulada damarlar etrafında da görüldü.

b- S a f r a n ı n O p o z i t i f m a s t h ü c r e l e r i :

Bunlar safranin kırmızısını bünyelerinde turuncu renkte gösteren daha büyük hücrelerdi. Safranin metakromazisi gösterip hücre sınırları daha belirgin, muntazam sınırlıdır. Çekirdekleri yuvarlak veya oval olup açık renkte idi. Sitoplasmaları turuncu granüllerle dolu idi. Safranin O pozitif mast hücrelerine diğer mast hücrelerinden daha fazla tesadüf edildi. Bu tip mast hücrelerine bilhassa septulardaki damarlar etrafında ve septulada daha bol rastlanıldı (Şekil 16).

4- K a r ı Ő ı k t i p m a s t h ü c r e l e r i :

Bu tip hücrelerin her iki tip boyaya karşı afiniteleri mevcuttu. Bunların çekirdekleri bazan oval bazan yuvarlaktı. Sitoplasmada granüllerin bir kısmı kırmızı-turuncu bir kısmı ise mavi idi. Bu tip hücrelere çok az tesadüf edildi. Lokalizasyon yerlerinde bir özellik yoktu. Kapsula septula ve bazan çok nadir olarak parankimanın korteksinde tesadüf edildi (Şekil 17).

3. T o l o i d i n m a v i s i

Mast hücreleri erguvan renginde boyanmış granülleri ile kapsula ve septulalarda oldukça fazla idi. Mast hücrelerine organın parankimasında oldukça nadir rastlandı. Farklı büyüklükte olan mast hücreleri çekirdekleri ortada büyük ve granülsüzdü. Sitoplasma erguvan renginde boyanmış granüllerle dolu idi. Granüllerin sitoplasmada dağılışı değişik durumdaydı. Bazı hücrelerde granüller sıkı bir şekilde sitoplasmayı doldurmuştur. Bazılarında ise gevşek bir yapıda idi. Damar civarında lokalize olmuş mast hücreleri diğerlerine nazaran daha büyüktü. Bazı mast hücrelerinin granüllerine sitoplasma dışında tesadüf edildi (Şekil 18). Kontrol, situmule ve hipersitumule sıçanlarda bariz bir fark görülemedi.

4. İ n o r g a n i k d e m i r :

Antijenik (ferritin situmulasyonundan sonra, timus incelendi. Aynı zamanda dalak ve limf düğümü karşılıklı olarak mukayeseleri yapıldı.

Timusda gerek kontrol sıçanlarında gerekse tecrübe gruplarında hiç bir fark görülmedi. Yalnız bazı kesitlerde belli belirsiz şüpheli durum arzeden çok az miktarda demir pozitif sahalara rastlandı. Diğer limfoid organlarla karşılaştırıldığında ferritinin timusa nüfuz etmediği kanaati hasıl oldu (Şekil 19).

Limf düğümü tetkik edildiği zaman situmule edilmiş olanlarda ferritinin fagositik hücreler tarafından alındığı görüldü. Gerek marginal sinuslarda ve gerekse medullar sinuslardaki fagositik retiküler hücrelerde tıka basa ferritin dolu idi. Ferritine situmulasyondan altı saat sonra bile bol miktarda tesadüf edildi. Bilhassa hipersitumule edilmiş

limf düğümlerinde ferritinin yığınlar halinde fagositik retiküler hücrelerin sitoplasmalarında toplandığı görüldü (Şekil 20).

Dalak da limf düğümündeki manzarayı arz etmektedir. Hipersitumule olmuş dalak kesitleri tetkik edildiği zaman ferritin bilhassa kırmızı pulpanın fagositik retiküler hücrelerinde lokalize olduğu görüldü. Bununla beraber beyaz pulpanın periferinde ferritin ihtiva eden fagositik retiküler hücrelere tesadüf edildi. Çekirdek bazı hücrelerde seçilebildi (Şekil 21).

5. O r g a n i k d e m i r :

Timusda gerek kontrol sıçanlarında gerekse tecrübe sıçanlarında organik demire tesadüf edilmedi.

Limf düğümünde de normal ve kontrol sıçanlarında demir reaksiyonu negatif idi.

Dalakta demir pozitif reaksiyon gösterir çekirdekleri ihtiva eden hücreler görüldü. Çekirdekler hafif soluk mavi renkte idiler. Bu şekildeki hücrelere dalagın her tarafında rastlanmasına rağmen daha ziyade beyaz pulpada fazla rastlandı.

6. P e r i o d i c a c i d S c h i f f (P.A.S.) :

Kapsula ve septula bu bölgedeki damar adventisiya'ları P.A.S. pozitif reaksiyon verdi.

Kortikal sahada tek tek P.A.S. pozitif reaksiyon veren hücreler görüldü. Bu hücrelerin çekirdekleri oldukça büyük ve az kromatinli idi. Kromatin dağılışı her tarafta aynı oranda ve homogen idi. P.A.S. pozitif

tif reaksiyon veren bu hücrelerin sitoplasmaları bazan sınırları belli bazan ise uzantılıydı. Sitoplasmadaki P.A.S.pozitif materyel ekseriye granuler bir yapıdaydı. Bu hücreler ekseriyetle tek tek buldukları halde nadir olarak bir basal membranla çevrili grublar teşkil etmekte idiler.

Medullada da P.A.S. pozitif hücreler mevcuttu. Sitoplasmaları ekseriyetle uzantılı idi. Çekirdekleri oval veya yuvarlaktı.

Gerek kortikal sahada, gerekse medüller sahada seyrek olarak daha büyük P.A.S.pozitif hücrelerde rastlanıldı.

P.A.S.pozitif hücrelerden başka hücreler arasında da P.A.S. pozitif sahalar da tesadüf edildi.

P.A.S.pozitif sahaların ve P.A.S.pozitif hücrelerin arasında kontrol ve tecrübe hayvanlarında bir değişiklik görülmedi. Fakat buna rağmen yaşın ilerlemesiyle gerek P.A.S.hücreler gerekse hücreler arası P.A.S.pozitif sahaların arttığı görüldü. Hücreler arasındaki P.A.S.pozitif materyel irili ufaklı dens sahalar halinde idi. (Şekil 22).

Dalak ve limf düğümlerinde bu tip hücreler görülmedi.

7. M e t h y l g r e e n p y r o n i n :

Bu boya metodu ile timus, limf düğümü ve dalak mukayese edildi.

Timus tetkik edildiği zaman gerek kontrolde ve gerekse tecrübe gruplarında değişik bir özellik görülmedi. Her iki grubda aşağı yukarı şu manzarayı arz etmekte idi :

Korteksde, periferik sahada, pironinofil hücreler korteksin diğer sahalarına nazaran daha fazla idi. Bu hücrelerin oval veya yuvarlak çekirdekleri mevcuttu. Bunlar az kromatinli idi. Çekirdek, metil yeşili boyasını alıp, yeşil mavi arası bir renkte idi. Sitoplazmaları bazı hücrelerde gayet az, bazılarında ise fazlaydı. Pironinofili gösteren sitoplasma sınırı belirgindi. Bazı sahalarda, gruplar halinde, daha iri çekirdekleri soluk ve parçalı olan hücrelere rastlanıldı. Bu hücrelerin sitoplazmalarının hafif granüllü olduğu görüldü. Hay-Grün Vald-Giemsma boyası ile mukayese edildikte bu hücrelerin eosinofil hücreler olduğu anlaşıldı. Bu tip hücreler ekseriyetle kortiko medüller bölgede damarlar çevresinde lokalize olmuşlardı. Korteksin orta bölgelerinde periferdekilere nazaran daha az pironinofil hücreye tesadüf edildi (Şekil 23).

Medullar sahada bilhassa kortiko medullar sahada da pironinofil hücrelere rastlanıldı. Bunlar plasma hücreleridir.

Bu boya ile kapsula ve septulalardaki mast hücreleride ayırt edilebildi. Metil yeşilini almış soluk mavi çekirdekleri vardı. Sitoplazmalarındaki granuller oldukça belirgin ve pironinofilikti. Turuncu renge boyanıp metakdomazi göstermekteydi.

Limf düğümü ile timus mukayese edildikte, limf düğümü kontrol grublarında dahi pironinofil hücreler timusa nazaran oldukça fazla idi. Situmule limf düğümlerinde ise daha bol pironinofil hücreler görüldü. Limf düğümlerinin kapsulası altında korteksde ve medullada pironinofil hücrelerin sitoplazmaları belirgin ve yuvarlaktı. Çekirdekler metil yeşilini almışlardı. Limf folliküllerinde de tek tek pironinofil sitoplasmalı hücreler görüldü (Şekil 24).

Dalakda da kontrol grubu kesitlerde pironinofil hücre görüldü. Tecrübe grublarında ise daha fazla idiler. Tecrübe grublarında pulpa albada ve bilhassa pulpa rubrada pek çok pironinofil hücreye rastlandı (Şekil 25).

8. G ü m ü ş l e m e v e m a l l o r y - a n n :

Timusun stromasını gereği gibi tanımak için bu boyalar yapıldı. Kapsulada ve septulalarda kollegen ve retiküler fibriller vardı. Kapsuladan kortekse giren retiküler fibriller bir ağ şeklinde kortekse dağılmıştı. Bu retiküler fibriller kortikal bölgedeki ince kapillerleri sarmıştı. Korteksten medullar sahaya geçen retiküler fibrillerin, bilhassa kortiko medullar bölgede ve medullar bölgedeki kan damarları etrafındaki perivasküler sahaların teşekkülüne katıldığı görüldü (Şekil 26). Bu perivasküler sahalarda limfositlere tesadüf edildi. Adı geçen bu sahalardaki retiküler fibrilin bilhassa yaşın ilerlemesi ile çoğaldığı görüldü (Şekil 26).

E l e k t r o n m i k r o s k o p i k b u l g u l a r

Normal, situmule ve hipersitumule sıçanların timuslarının korteks ve medulla elektron mikrograftlarında rastlanan hücreler sırasıyla şunlardır :

L i m f o s i t (Lymphocyte) :

Limfositler genel olarak sahaya hakim olan hücrelerdir. Bilhassa korteksde yoğun topluluklar teşkil etmekte idiler (Şekil 27, 28, 29, 30, 31, 32).

Limfositler normal ve situmule edilmiş sıçanlarda farklı bir

görünüm göstermekte idiler. Çoğu küçük tip olup, büyük bir çekirdek ve ince bir sitoplasmaya sahiptirler. Tesbitteki gluter aldehyte sebebi ile kromatin haritalanma göstermekte ve bilhassa çekirdek membranı altında yoğun kitleler teşkil etmektedir. Çekirdek içerisinde bir çok hücrede çekirdekçik görülmekte idi. Çekirdek zarı diğer hücrelerden farklı olmayıp unit membrandan ibarettir. Sitoplasma organelden fakirdir (Şekil 33, 34, 35, 36, 37, 38).

Diğer grup limfositler orta tip olup sitoplasma küçük limfositlere nazaran daha geniş olarak çekirdeği çevrelemektedir. Mitokondriyumlar daha bol olup, sitoplasmik ucantılar dikkati çekmektedir. Mitokondriyumlar oval veya yuvarlaktır. Kristalları ve kristallar arasında amorf makriksi ve mitokondrium membran ile dikkati çekmekte idiler. Sitoplasmada ribosom ve polisomlar yaygın olarak bulunmaktadır. Çok seyrek pinositotik vesiküllere rastlanılmaktadır (Şekil 39, 40, 41, 42).

Limfositlerde hem normal hemde situmule sıçanlarda bol miktarda mitosis rastlanıldı (Şekil 43, 44, 45, 46).

Limfositler arasında normal ve situmule timusda limf düğümünden daha sık olmak üzere hücreler arasında ilişki tesbit edildi.¹³ Böyle durumlarda iki limfosit birbirlerine yaklaşmakta ve değdiği noktada hücre membranı kaybolmakta ve köprü formasyonu dikkati çekmektedir. Böylece iki limfositin sitoplasması birbirine kaynaşmaktadır. Hücrelerin birbirlerine değdiği komşu yüzeyde vesiküller toplanmaktadır (Şekil 47, 48).

Situmule timusda çekirdek dış membranında yer yer açıklık-

lar miktarı çekmektedir. Bu durumun tesbittenmi yoksa situmulasyondan-
mı ileri geldiğini söylemek zordur (Şekil 37, 38, 42, 47, 48).

P l a s m a h ü c r e s i :

Genel olarak normal ve situmule timusda plasma hücrelerine
seyrek olarak rastlanıldı.

Bu hücrelerin timusda özel bir lokalizasyon yeri yoktu, rast-
gele bölgelerde çok az miktarda tesadüf edildi. Bunlar büyük ve yuvar-
lak hücrelerdir. Yuvarlak veya oval olan çekirdekleri sitoplasmanın
bir bölgesine eksantrik olarak lokalize olmuştur. Golgi aparatının yer-
leştiği bölgede bir çentik göstermektedir. Çekirdek sınırı bazan munta-
zam bazan ise hafif çentikli bir durum göstermektedir. Çekirdek membra-
nında yer yer nükleer poruslar görülmektedir. Çekirdekçik iyi geliş-
miştir. Çekirdekdeki kromatin dağılımı oldukça homogen bir şekildedir
ve unit membran tarafından çevrilmektedir (Şekil 31, 49, 50).

Hücre sitoplasması belirgin bir unit membranla çevrilidir. Si-
toplasmanda bilhassa olgun olan plasma hücrelerinde bol miktarda endop-
lasmik retikuluma (Ergastoplasma) rastlanılmaktadır. Endoplasmik reti-
kulum hücrenin genç veya olgun oluşuna göre az veya çok şekillenmiştir.
Endoplasmik retikulumu teşkil eden sisternalar farklı yoğunlukta elek-
tron opak madde ihtiva etmektedir. Sitoplasmanda ribosom ve polisomlara
tesadüf edilmektedir (Şekil 50).

Mitokondriyumlar oval ve uzunca olup sitoplasmanda endoplasmik
retikulum membranları arasında dağılmışlardır.

Mitokondriyumlar bir özellik göstermemektedirler(Şekil 50).

Bu hücrelerde Golgi ağı gayet iyi gelişmiş olup çekirdeğin içeri doğru çökmüş kısmına perinükleolar olarak yerleşmiştir. Vesikül, tüp, çeşitli büyüklükte kese ve membranlardan ibarettir (Şekil 50).

E p i t e l i a l r e t i k u l e r h ü c r e s i :

Bir çok otörlerin iddia ettikleri ve gösterdikleri gibi epitelial hücreler parankimada yaygın bulunmaktadır. Diğer memelilerde aşikâr görülen ve bu hücrelerin deformasyonu ile meydana geldiği bilinen Hassall cisimcikleri, sıçan timusunda görülmedi. Işık mikroskopu kesitleri bunu aşikâr olarak göstermektedir.

Epitelial hücrelerin şekil ve yapıları oldukça değişiktir. Uzantılarına limfositler arasında sık sık rastlanılmaktadır (Şekil 57). Bu hücrelere medullada korteksten daha sık rastlanılmaktadır. Gerek kortekste gerekse medulladaki epitelial hücrelerin ultrastrüktürü birbirine benzeyen özelliktedir. Ultra-incekte kesitler ekseriya hücrenin tam kesitini göstermediği ve kesitlerin bazan çekirdekten bazan uzantılarından geçtiği için hücre strüktürünün genel bir görünüşünü elde etmek zordur. Hücrenin merkezinden geçen kesitlerde çekirdek oldukça oval veya çentiklidir (Şekil 59). Kromatin dağılımı glüter aldehide sebebiyle haritalanma göstermektedir. Kromatin nüklear membrana yakın olarak kümeler teşkil etmektedir. Nüklear poruslarda densite azalır (Şekil 60). Hipersitumule timus limfositlerinin aksine, nüklear membran muntazamdır, keselenmeler göstermemektedir. Pek çok kesitte nükleolus barizdir, gevşek bir şekilde tertiplenmiş nukleonemayı ihtiva eder (Şekil 58).

Sitoplasmada büyük mitokondriyumlar bazan yuvarlak bazan uzun bir şekildedir. Mitokondriyumlar limfosit mitokondriyumlarına nazaran daha değişik bir yapı arz etmektedir. Sitoplasmada ribosomlar, lisosomlar ve

dar sisternalı endoplasmik retikulum görülmektedir (Şekil 61).

Sitoplasmada bazı inklüzyonlar dikkati çekmektedir. Dens veya vakuollü bir görünüşte olanlar vardır (Şekil 62). Bu sebeple epitelial hücreler makrofajlarla karıştırılabilir. Bazı epitelial hücre sitoplasmasında bir membranla çevrilmiş granüller yapıya rastlanmaktadır. Bunlar salgı granüllerini hatırlatan şekilde olup müküs granüllerini taklit etmektedirler(Şekil 62). Sitoplasmada epitelial hücreler için özel olan tonofibril demetlerine bilhassa damar çevrelerindeki uzantılarda aşikâr olarak rastlanmaktadır (Şekil 66).

F a g o s i t i k r e t i k u l e r h ü c r e v e y a
M a k r o f a j :

Parankima içinde diğer hücreler arasında uzanırlar. Sitoplasmaları uzantılı olup değişik hacim ve densitede inklüzyon cisimleri ile doludur. Tonoflamant ve desmosomların olmayışı ve bilhassa çeşitli fagositik materyeli taşımaları ile epitelial hücrelerden ayrılırlar (Şekil 54).

Makrofajların sitoplasmasında ribosom, polisom, vakuoller ve seyrek olarak endoplasmik retikulum bulunur (Şekil 52, 53). Dejenerasyonun çeşitli safhalarındaki eritrositlere ve bilhassa limfositlere makrofajlar içinde sık sık rastlanır (Şekil 29, 51, 54, 55). Fagositik hücre uzantılarına çeşitli hücreler arasında rastlanmaktadır. Ferritin moleküllerini fagositik hücre içinde ayırt etmek mümkün olmadı. Bazı dens ve sikuller ayırt edilmekle beraber ferritin olduğunu ileri sürmek zordur (Şekil 55).

E o s i n o f i l :

Işık mikroskopunda damar çevrelerinde nadir olarak rastlanan

eosinofillere E.M. kesitlerinde de rastlanıldı. Hücre, oldukça büyük, sınırı belirgin, unit bir membranla çevrilidir. Sitoplasmada membranla çevrili farklı hacimde vesiküller mevcuttur ve bu vesiküller oldukça fazladır. Hücre için gayet tipik olan kendine has granüller sitoplasmada oldukça boldur. Bu granüller farklı büyüklükte yuvarlak veya ovaldir, ortalarında bir, nadiren iki adet elektron opak bir şerit bulunmaktadır. Mitokondriyumlar sayrek, Golgi sahası iyi gelişmemiştir. Ribosom sitoplasmada dağılmış veya polisomlar teşkil etmiştir (Şekil 64).

M a s t h ü c r e l e r i :

Kapsulada ve interlobuler septulalarda, kollegen fibriller arasında bulunurlar. Hücreler özel granüllerle doludur.

Çekirdek büyük ve genel olarak lokalizasyonu asimetriktir. Çekirdek unit membranla çevrilidir. Kromatin homogen ve ince granüller halindedir. Bununla beraber çekirdeğin her tarafına yayılmış dens partiküllerde bulunmaktadır.

Sitoplasma granüllerle doludur. Granüller arasında endoplasmik retikulum seyrek olup ince ve düzgün yüzeylidir. Golgi ağı çekirdeğe yakın bir yerdedir. Mitokondriyumlar uzun veya yuvarlak olup çekirdek etrafında dağılmıştır.

Mast hücreleri için karakteristik olan granüller, belirli bir sınıra sahiptirler. Yuvarlak veya oval olan granüller birbirinden farklı hacim ve densite göstermektedirler. Granüllerde umumiyetle orta densitede bir matriks ve ince partiküller bulunmaktadır. İnce partiküller

granüllerin esasını teşkil etmektedir.

Mast hücrelerinde bulunan granuller Hibbs'in ve Büyüközer'in ¹⁵ tarifine göre üç türüdür:

a- Birinci tip granüller; sıkıca paketlenmiş olan ince partikülleri ihtiva etmektedir. Partiküllerin sıklığı dolayısıyla granüllerin matriksi görülememektedir.

b- İkinci tip granüllerde matriks belirgindir, partiküller aşikârdır fakat birinci tip granüllere nazaran seyrekler. Granüller çeşitli büyüklükte olup hudutları muntazam değildir.

c- Üçüncü tip granüllerde, granül sınırı tamamen kaybolmuş ince partiküller sitoplasma içine dağılmıştır. Bunlar gayri muntazam bir durumdadır (Şekil 63).

D a m a r l a r v e s t r o m a :

Timusda bol miktarda kapiller dikkati çekmektedir. Genel olarak bir endotel hücresi lümeni çevreler. Çekirdek şişkince olup geniş bir sitoplasma bölümünü işgal eder. Sitoplasmada pinositotik vesiküller ve seyrek mitokondriyumlar dikkati çeker. Sitoplasma lümenine doğru uzantılar gösterir. Endoteli dıştan kalın bir basal membran çevreler. Genel olarak kan ile parankimadaki limfositler arasında bir barier olduğu kabul edilir ²⁴ . Ba Barier; .

- 1- Kalın endotel
- 2- Basal lamina
- 3- Retikuler ve kollegen fibriller
- 4- Timus epitelinin basal laminası

5- Epitelial retiküler hücre uzantıları,

Bu yapıları şekil 65, 66, 67 de görmek mümkün.

Kesitlerde kapsula ve septulalarda, damarlar çevresinde bazan sık bazan seyrek fibril demetlerine rastlanıldı. Bu demetler kollegen ve retiküler fibrillere aittir. Bunlar, transversal ve longitudinal kesitlerine göre değişik durumlar arz etmektedirler. Longitudinal kesitler perodisiteye sahip enine çizgiler göstermektedir (Şekil 68).

T a r t i ŝ m a

Timus büyük bir limfoid organ olup, sıçanda, epitelial retikulum hücrelerinin yaptığı ağ içine, çoğunluk küçük limfositler olmakla beraber, çeşitli büyüklükteki limfositler tika basa yerleşmiştir. Bir çok hayvan türünde ön mediastinumun üst kısmına yerleşmiştir. Kobay ve tavukta boyun bölgesinin derisi altında lokalize olmuştur. Avusturalya keselilerinde (marsupial) bir servikal, bir de torasik timus bulunur. Genellikle timus iki loblu olmayıp çift organ kabul edilmektedir. Bazı türlerde iki hatta dört ayrı organ halindedir. Göğüse yerleşmiş olanlarda loblar birbirlerine sıkıca kaynaşmışlardır. Servikal bölgeye yerleşmiş timuslarda çift embriolojik orijin daha belirgindir.⁶⁸

Çalışmamızda bizde sıçanlarda timusu, ön mediastinumda, sternumun altında trakeayı sarmış bir durumda gördük. Etrafında sık sık paratimik limf düğümlerine tesadüf ettik. Histolojik kesitlerde H.E. ile boyandığı zaman organ ilk bakışta limfositlerin tika basa dolu olmasından onun limfoid bir organ olduğunu gösteriyordu.

Genellikle timusun iki germ yaprağından oluştuğu kabul edilir. Epitelial hücreler üçüncü ve dördüncü brakial keselerin endoderminden farklanır, mesodermal elementler bunların etrafında toplanır ve farklanır. Mesoderm timusun kapsülünü, interlobular septalarını ve retikulum hücrelerini verir. Limfositlerin orijini hakkındaki fikirler muhtelifdir. Auerbach³⁰'ın yaptığı invitro deneyler, embriolojik gelişme esnasında kendilerini saran mezeneşimal hücrelerin indüktif tesirleri ile epitelial hücrelerin çoğalarak limfosit öncülerine döndüğünü göstermiştir. Şayet bu kabul edilirse, durum doğumdan sonra değişmektedir. Çünkü doğumdan sonra limfositlerin kandan geldiği, dolayısıyla kemik iliği ortamında olduğu kabul edilmektedir.

Timus ftal hayatın sonunda limfoid olur. Doğundan sonra hacmi süratle artar. Pubertede maksimum hacme ulaşır. Bundan sonra süratli bir hacim azalması başlar. Buna yaş envolusyonu (age involution) demir. Bu süre farklı hayvan türlerinde deęiřiktir³⁶. Farklı yaşlarda korteksin medullaya oranı 9:1 dir. Atrofi kortekste daha çok belirgin- dir. Gelişkin insan timusunda bu konuda çok az Őey bilinmektedir. Bil- gilerin çoğu otopsi ve ameliyat materyelinden elde edilmektedir. Ölüm- den sonra 24 saat içinde timusda abut atrofi görülür. Bu sebeple otop- si bilgileri Őüphe ile karşılanır.⁵⁵ Body⁵⁵'ın bildirdiğine göre post mortem normal insan timusları çok farklı bulunmuştur. En iyi bilgiler sağlam kabul edilen insanların kaza sonucu lmelerinden ve hemen timu- sun incelenmesinden elde edilebilir.

Çalışmamızda sıçan timusunda yaş envolusyonunu bizde tesbit ettik. Sıçanların yaşlarının ilerlemesi ile bilhassa puberteden sonra timusun ağırlık ve hacim bakımından gerilemeğe gittiğini gördük.

İlk bakışta timus basit bir histolojik yapıya sahip gibi g- zkr. Fakat iç yapısı oldukça karışıktır. Büyüklü küçüklü pek çok lo- bulden ibarettir. Etrafları kapsuladan ilerleyen bağ dokusu ile çevri- lidir. Her lobul, esas olarak epitelial ve retikulum hücrelerinin yap- tığı ağa limfositlerin sıkıca yerleşmesinden ibarettir. Epitelial ağ, lobulun merkezinde sıklıdır ve medullayı yapar, Burada seyrekdir ve fark- lı tipte retikulum hücreleri bulunur. Epitelial hücreler insanda dejene- re olup birbiri üzerine paketlenir ve Hassal korpskllerini yapar. Fa- kat fare ve sıçan gibi memelilerde epitelial hücreler poligonal veya prizmatik hücreler olup tek tek veya bir kaçı bir arada bulunabilir⁶⁹. Epitelial hücreler farede desmosom ile birbirlerine tutunmuşlardır.

Prizmatik olanların serbest kenarlarında çizgili kenar görülebilir⁷⁰.

Çalışmamızda sıçan timusunda seri kesitlerde bile tipik Hassal korpuskülüne tesadüf edemedik. Fakat buna rağmen Arnesen'in⁶⁹ tarif ettiği gibi tek tük dejenere olmuş epiteliyal hücreler görüldü. Tesseraux 1959 da yaptığı çalışmalarla sıçanda Hassal korpusküllerinin bulunmadığına işaret etmiştir.

Retiküler hücrelerin, gerek ışık mikroskopik çalışmalarda gerekse E.M.çalışmalarında iki çeşit olduğu görülmüştür. Birçok araştırmalar bunların mezenseyal ve epiteliyal karakterli olduğunu bildirirler. Son senelerde bunların ultrastrüktürleri birçok araştırmacılar tarafından incelenmiştir.^{71, 72, 73, 74, 124}

Clark⁷⁰ 1965 de fare timusunda elektron mikroskopik bir çalışma yaptı. Epiteliyal hücrelerde yaşla artan bir salgılama faaliyeti gördü. Doğumdan önce bu hücreler Golgi sahasında bazofilik granüller ihtiva ediyordu. Doğumdan sonra bu hücrelerde vakuol toplulukları ve bazı bazofilik granüller mevcuttu. Daha ileri yaşlarda ise büyük lameller ve salgı granülleri tesbit etti. Bunlar P.A.S.pozitif reaksiyon vermekteydiler. Bu salgı muhtemelen sulphate mucopolysaccharide veya glicoproteindir.

Kortekste epiteliyal hücreler yassı ve uzundur. Medullada damarlar boyunca uzanır ve lobulün dış kenarını çevirir. Korteksteki epiteliyal hücrelerin medulladan farklı bir fonksiyona sahip olup olmadığı bilinmemektedir. Fakat aynı histokimyasal reaksiyon gösterirler.^{24, 74, 75, 56, 70}

Haelst⁵⁷ yaptığı E.M.çalışmalarında sıçan timusunun fagositik aktivitenin epiteliyal hücrelerde bulunduğunu bildirir. Bu hücreler-

de agranuler tip endoplasmik retikulumdan ve içi tamamen osmiofilik materyelle dolu vakuollerden bahsetmiştir. Aynı araştırmacı fagositik hücreler içinde sindirilmeye maruz kalan limfositler görmüştür.

Çalışmamızda aynı bulgular gerek ışık mikroskopunda gerekse E.M.de bulunmuştur. Işık mikroskopunda methyl green pyroninle boyanan kesitlerde retikuler hücrelerin korteks periferinde dizildiğini gördük. E.M.de yukardaki otörlerin bulunduğunu teyit ettik. Bilhassa fagositik retikuler hücreler içinde sindirilmenin çeşitli safhalarında limfositler görüldü.

Epitelial hücreler muhtemelen kan-timus bariyerlerini teşkil ederler ve antijenin timus parankimine girmesine engel olurlar.

Korteks limfositlerle doludur. Bunların limf düğümü limfositlerinden daha ufak olduğu "electronic 9 .ulter counter" sistemi ile ölçülmüştür³³. Korteks limfositleri bariz bir mitotik aktivite göstermektedir. Fakat limf follikülleri, germinal sentr yoktur ve plazma hücreleri nadirdir. Mitotik aktiviteye korteksin periferinde daha sık rastlanır.

Son yapılan autonadiografik çalışmalar, iki aylık AKR fare timusunda büyük limfositlerin 6 saatte bir, orta limfositlerin her 8 saatte bir bölündüklerini göstermiştir.⁷⁶ Birçok ufak limfositlerin bölünmedikleri kabul edilir. Bunların ancak % 2 si triated thymidine ile birleşebilir.

Genel olarak timusda görülen limfosit mitos, dalak ve limf düğümünden 5-10 misli fazladır.

ve orta hacimli limfositlerde görülmektedir.³³

Timus limfositleri ile diğer limfoid organ limfositlerinin aynı olduğu kabul edilir.⁸⁰ Fakat buna rağmen birçok araştırmacılar bunların ayrı histokimyasal ve morfolojik bünyede olduğunu iddia ederler^{81, 82, 83, 84} Bazı araştırmacılar, daha ince araştırmalarla timusun kortikal ve medullar limfositleri arasında gerek morfolojik gerek orijin bakımından farklar olduğunu gördüler. Kortikal limfositlerin retikuler hücrelerden, medullar limfositlerin ise mezenseşimden geliştiğini iddia ederler.^{85, 86, 87, 80}

Miller,⁶⁰ Osaba ve Miller⁶² yaptığı çalışmalarda limfositlerle kontakt retikuler hücrelerin membranlarının yakınında pinositotik vesiküller müşahade ettiler.

Çalışmamızda üç tip limfosite tesadüf ettik, çok seyrekte olsa pinositik vesiküller mevcuttu. Miller'⁶⁰ in gördüğü limfosit-epitelial hücre arasındaki ilişkiye rastlamadık fakat Büyüközer'in¹³ bahsettiği limfositler arasındaki kontakt durumuna rastladık.

Timusa birçok maddelerin etkisi araştırılmıştır. Hormonal ve kimyasal maddelere karşı çok hassas bulunmuştur. Kortison, testosteron, ACTH, oestrogen gibi maddeler timusda ağırlık azalmasına sebep olur^{88, 89, 90} Gebelik ve laktasyon esnasında timusun ağırlığı azalır.^{91, 92} Gelişme hormonları ve adrenalectomi timus ağırlığının artmasına sebep olurlar. Buna rağmen yaş envolusyonuna mani olamazlar.

Timus ile diğer limfoid organlar arasında, antijenik stimülasyona karşı fark vardır. Bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Antijenden yoksun ortamda yetiştirilen hayvanlarda timus normal hacim-

de, limf düğümü, dalak ve limf follikülleri atrofik bulunmuştur.^{93,94} Buna karşı antijenik stimulasyona maruz bırakılan hayvanlarda dalak ve limf düğümü ağırlığı ve sellüler aktivitesi artmıştır, buna karşı timus ağırlığı ve sellular aktivitesinde bir değişiklik bulunmamıştır.⁵⁶ Yaptığımız ferritin antijeni ile stimulasyondan sonra normal, stimule ve hiperstimule sıçan timusunda, anatomik, histolojik ve elektron mikroskopik bir fark tesbit edemedik.

Tabii ve eksperimental enfeksiyonlarda timus genellikle atrofik bulunur. Buna karşı nontimik limfoid organlar hipertrofik olur. Timus antijenik stimuluslara karşı, limf folliküllerinin olmaması ve plasma hücrelerinin nadir olması sebebiyle duyarsızdır. İnsanda myasthenia gravis ve farelerde auto haemolytic anemi'de timus medullasında limf follikülleri ve germinal sentr meydana gelmektedir.⁵⁶

Timus antijenik stimuluslara karşı direk bir cevap vermemekle beraber vücudun çeşitli yabancı antijenlere karşı, vücudun humoral ve selluler immun cevabı için esastır. Bu fikri isbat için, son yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından, pek çok deneyler yapılmıştır.

Timus dokusu, antijenik stimulasyona karşı, invivo ve invitro olarak antikor meydana getirmemektedir.^{54, 95} Fakat Thorbeck ve Cohen⁹⁶ de gamma globulin sentezini gelişkin tavşan timus dokusunda tesbit etti. İnsan gelişkin timus dokusunda da gamma ve beta 2 A globulinlerinin sentezine dair deliller mevcuttur.⁹⁶ Normal timusda beta 2 makroglobulin yapımı gözlenmemiştir. Her ne kadar timus dokusu primer anti antijenik stimulasyona karşı bir cevap vermemekte isede, immun kılınan hayvanların timus hücreleri diğer normal hayvanlara injekte edildikte

sekonder immün cevabı mümkün kılmaştır. 97, 98, 96

Moller⁹⁹ jerne plague tekniğini modifiye ederek kullandı. Bu teknik farklı hücrelerin antikor yapma kapasitesini ölçebilmektedir. Fareleri bakteri antijenine maruz bıraktı. Çoğunun timusunda antikor yapan hücreleri tesbit edemedi. Fakat bir kaç farede pek çok antikor yapan hücre tesbit etti. Bu hususta henüz histolojik kati bir delil yok.

Neonatal periyotta timektomi yapılan hayvanlarda çok çabuk immunolojik eksiklik başlamaktadır. Hayvanların çabucak öldükleri tesbit edilmiştir. Bu tip hayvanlarda yabancı antijenlere karşı hiç bir cevap görülmektedir. Hatta yabancı doku ve tümör graftlarını çok iyi tolere ederler. Timektomi yapılmış hayvanlara timus graftları yapıldıkça immün cevabın tekrar kazanıldığı görülmüştür. 100, 60, 61, 101

Neonatal devirde timektomi yapılan hayvanlarda immunolojik cevabın azalması her antijene karşı olmayabilir. Meselâ fareler, ferritin, haemocyanin, T 4 phage, Pneumococcus Type III polysaccaride'e karşı normal cevap verir. 102, 103, 104, 105

Eğer gelişken hayvanlarda timektomi yapılırsa, ancak bütün vücudun irradyasyonundan sonra immün yetersizlik meydana gelir. Bu hususta daha pek çok deneyler yapılmıştır. 33

Netice olarak timus, immün cevabı humoral bir faktör ile sağlar. Bu faktör, bu hususta kapasiteli limfositlerin meydana gelmesini temin eder. Antijenik stimülasyon vakua gelince kompetan limfositler ve plasma hücreleri çoğalır. 23

Timusun, tiroide olan embriyolojik benzerliği sebebiyle en-

dokrin fonksiyonu üzerinde ısrarla durulmaktadır. Timus hücrelerinin bir humoral (Hormonal) faktör ihtiva ettiği bilinmektedir. Bu faktörün diğer endokrin bezlerle ilişiği hakkında bilgiler kesin değildir.³³

Timektomi karaciğer rejenerasyonunu önlemektedir. Hatta timus limfositlerinin vücut gelişmesine etkisi bilinmektedir. İnsanda timus tümörleri eritrosit aplasisine sebep olmaktadır. Fakat yapılan pek çok deney limfopoesisten başka hiçbir hemopoesise tesirini kati olarak ispatlıyamamıştır. Timusun hipofiz, tiroid ve gonadlara tesiri düşünül-
mekte ise de kati olarak elde deliller mevcut değildir.³³

Lösemi ve timus arasındaki ilişkide ilginçtir. Timektominin limfoid lösemiye önlediği farelerde gösterilmiştir. Timusun graftı lösemiye tekrar geliştirmiştir.³³

Timus ve kanser üzerinde pek çok araştırıcı durmuştur. Birçok kanser hücresi, bilhassa kimyasal etkenlerle meydana gelen kanserler ve virus timörleri hücrelerinde hosta karşı yabancı antijen ihtiva ederler. Host, bazı şartlarda bu yabancı antijene karşı koyar, kanser hücrelerinin çoğalmasını bir süre geçiktirir veya gelişmesine mani olabilir.

Timektomi, immun cevabı azaltır ve latent periodu kısaltır. Kimyasal karsinogenler ve virüsler timektomi yapılmış hayvanlarda daha sık kanser gelişmesine sebep olmaktadır.³³

Yaşlılarda kanser gelişmesi ve sıklığı, timus fonksiyonunun ve immun cevabın zayıflamasına bağlanabilir.³³

Bütün bu deneyler, timusun fonksiyonsuz ve işe yaramaz bir organ olmadığını göstermektedir. Belki istikbalde, yeni pek çok fonksiyonu anlaşılacaktır.

Ö z e t

120-170 gr.ağırlığındaki İsviçre tipi Hacettepe yetiştirme-
si farklı yaşlarda beyaz dişi sıçanlar, ferritin antijeni ile değişik
konsantrasyonlarda intraperitoneal olarak situmule edilerek, timuslar
histolojik, histokimyasal ve elektron mikroskopik olarak incelendi,
normal kontrollerle, dalak ve limf düğümü ile mukayese edildi.

Timusun antijenik situmulasyona diğer limfoid organlar gi-
bi direkt olarak cevap vermediği, morfolojik ve ultrastruktürel bir
değişiklik göstermediği tesbit edildi.

KAYNAKLAR

1. Marine, D.: The thyroid, parathyroids and thymus. in: Special Cytology. E.V. Cowdry, ed. Paul B. Hoeber, inc., New York., 2: 797, 1932.
2. Maximow, A.A. and Bloom, V.: A Text book of Histology. W.B. Saunders Co., Philadelphia., 276, 1957.
3. Tesseraux, H.: Physiologie und pathologie des thymus. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiete der inneren sekretion, Johann Ambrosius Barth, Leipzig., 9, 1959.
4. Fredrick, S.J.: The thymus and immunologic competence., Nutrition reviews., 23: 146, 1965.
5. Yokoro, K.: An experimental study on the function of the thymus, Acta. Haem. Jap., 27: 189, 1964.
6. Miller, J.F.A.P.: Role of the thymus in immunity., Brit. Med. J., 2: 459, 1963.
7. Sainte-Marie, G.: Antigen penetration into the thymus., J. Immunology., 91: 840, 1963.
8. Arnason, B.G. Christiane de vaux st-cyr. and Edgar Relyveld, H.: Role of the thymus in immune reactions in rats., Int. Arch. Allergy., 25: 206, 1964.
9. Metcalf, D.: A lymphocytosis stimulating factor in the plasma of chdonic lymphatic leukaemic patients., Brit. J. Cancer., 10: 169, 1956.
10. Büyüközer, İ., Şevki, Mutlu, K., Pepe, F.A.: Antigen (Ferritin) and Antibody Distribution in the Rat Lymph Node after Primary and secondary Responses and after prolonged stimulation., Reprinted from the American Journal of Anatomy., 117: 3, 1965.
11. Büyüközer, İ.: Antijenle (Ferritin) stimulasyonundan sonra sıçan inguinal lenf düğümünden mast hücrelerinin ışık ve elektronmikroskopunda gösterdikleri reaksiyon., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi., 1: 36, 1965.

12. Büyüközer, L.: Histochemical and immunochemical observations of rat lymph nodes stimulated with ferritin (Antigen); Reprinted From The Turkish Journal of Pediatrics,, 1:1, 1965.
13. Büyüközer, L.: Hipersitumule sıçan inguinal lenf düğümünde lenfosit ve fagositik retiküler hücreler arasındaki münasabet., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi., 2: 117, 1965.
14. Şeftalioğlu, A.: 48/80 ile situmule olmuş sıçan inguinal lenf düğümü mast hücrelerinin histokimyasal ve morfolojik değişiklikleri., Deniz Tıp Bülteni., 12:1, 1966.
15. Kerse (Büyüközer), L.: Lenf düğümünün elektron mikroskopik yapısı., Deniz Tıp Bülteni, 13:1, 1967.
16. Şeftalioğlu, A.: Sıçan inguinal lenf düğümü mast hücrelerinin elektronmikroskopik incelenmesi, Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni; 1: 3-4, 1969.
17. Sherman, J.D., Harvin, V., Ander and William, D.: Direct injection of the Thymus with Antigenic substances., Experimental Biology and Medicine., 155: 866, 1964.
18. Kramarsky.B., et al.: Presence of endothelial fenestration in thymic capillaries of mice., J.cells Biol., 35: 464, 1967.
19. Marshall, A.H.E., and white, R.G.: The immunological reactivity of the thymus., Brit.J.Exp.Path., 42: 379, 1961.
20. Kouvalainen, K., and Gitlin, D.: Passage of antigens across the vascular barrier of the thymus., Nature., 214:592, 1967.
21. Glick, D.by.: Technigues of histo.and cytochemistry., 20, 1949.
22. Farrant, J.L.: An electron micrascopic study of ferritin., Biochemica et Biophysica acta., 13: 569, 1954.
23. Craigmyle, M.B.L.: The Thymus., Librölogy., 100, 1965.
24. Clark, S.L.: The thymus in mice of strain 129/J studied with the electron microscope., Amer.J.Anat., 112:1, 1963.

25. Hammar, J.A.: Ref.6.da zikredilmiştir.
26. Maximow, A.A.: " " "
27. Maurer, F.W.: " " "
28. Stohr, W.K.: " " "
29. Burnet, F.M.: " " "
30. Auerbach, R.: Experimental analysis of the origin of cell types in the development of the mouse thymus., *Develop.Biol.*, 3:336, 1961.
31. Ulutaş, İ.: Thymus., *Anatomi ders kitabı.*, 264, 1959.
32. Greene, E.C.: Anatomy of the thymus., *Anatomy of the rat.*, 89,... 1963.
33. Metcalf, D.: The structure of the thymus., *The Thymus.*, 1:17, 1966.
34. Doğruer, S., Erençin, Z.: Thymus., *Evcil hayvanların komparatif anatomisi.*, 33, 1966.
35. Bloom, W., And Fawcett.: *The Thymus.*, A text book of histology., 317, 1964.
36. Metcalf, D.: Adrenal cortical function in high and low-leukemia strains of mice. *Cancer Res.*, 20: 1347, 1960 a.
37. Christensen, S.: The connection between the argirofil network in the mouse's thymus and its age., *Acta anatomica.*, 116: 211, 1952.
38. Andreasen, E., and Christensen, S.: Rate of mitotic activity in lymphoid organs of rat., *Anat.Rec.*, 103:401, 1949.
39. Bargmann, W.: *Der Thymus. Handbuck der mikroskopischen Anatomie des menschen (W.Von Möllendorf).*, Springer verlag- Berlin., 64:1, 1943.
40. Izard, I.: Ultra structure of the thymic Reticulum in Guinea pig cytological aspects of the problem of the thymic secretion., *Anatomical record.*, 155:117, 1966.
41. Hassall, A.H.: *The microscopic Anatomy of the Human Body in Health and Disease.*, 477, 1849.

42. Kingsburg, N.: Ref.45.de zikredilmigtir.
43. Norris : " " "
44. Kestowiecki, M.: Z.Mikr.Anaf.Forsh., 69: 585, 1963.
45. Blau, J.N.: A phagocytic function of Hassalls corpuscles., Nature., 208: 564, 1965.
46. Kouvalainen, K.:Significance of Hassall's corpuscles in the light of their morphological and histochemical appearance., Ann. Med.Exp. Fenn., 42: 177, 1964.
47. Bernard, N.J.: Genesis of Hassalls corpuscles., Nature., 215:408, 1967.
48. Goldstein, G.: Plasma cell in the human thymus., Aust.J.Exp.Biol. Med. Sci., 44: 695, 1966.
49. Csaba.G., Törö, I., Bodoky, M.: On the formation of mast cells in the thymus.,70:242, 1963.
50. Bailey, F.R.: A textbook of histology, the williams wilkins Co. Baltimore., 1953.
51. Greep, R.O.: Histology the Blakiston Co. New.York 1954.
52. Maximow, A., and Bloom, W.A.:A textbook of Histology 2 nd. B.W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1935.
53. Ham, A.W.: Histology, 3 rd. Ed.J.B.Lippincott Co., Philadelphia, 1957.
54. Bjerneboe, M., Gormsen, H., and Lundquist, F.:Further experimental studies on the role of plasma cell as antibody producers., J.immunol., 55:121,1947.
55. Body, E.: Weight of thymus gland in health and in disease., Amer. J.Dis.Child., 43: 1162, 1932.
56. Metcalf, D.: The thymus and lymphopoiesis.In"The thymus in immunobiology"Eds.R.A.Good and A.E.Gabrielsen., New.York., Harper and

Row 1964.

57. Haelst, Van.U.: Light and Electron microscopic study of the normal and pathological Thymus of the rat., *Z.Zellforschung.*, 80:153, 1967.
58. Metcalf, D.: The thymic lymphocytosis stimulating factor and its relation to lymphatic leukemia., *Can.Cancer Conf.*, 3: 351, 1959.
59. Davies, A.J.S., Festenstein.H., Leuchard, E., Wallis, V.J., Doenholf, M.J.: A thymic origin for some peripheral blood lymphocytes; *Lancet.*, 1: 183, 1968.
60. Miller, J.F.A.P.: Immunological function of the thymus., *Lancet.*, 2: 748, 1961.
61. Miller, J.F.A.P.: Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse., *Proc.Roy Soc.(B).*, 156:415, 1962.
62. Osaba, D., and Miller, J.F.A.P.: Evidence for a humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty., *Nature.*, 199: 653, 1963.
63. Robert, E., Lee, J.R.and Domm, L.M.: A.Histological and histochemical study on the effects of adrenal cortical steroids in the fetal neonathal rat thymus., *Anatomical Record.*, 157.:105, 1967.
64. Aker, O.N.: *Labratuvar el kitabı hususi boyama teknikleri.*, 1954.
65. Burton, A.L.: Histochemical studies on developing Mast cell, *Anat. Rec.*, 150: 265, 1964.
66. Mc Manus, J.F.A.: *Histologic and Histochemical.*, 132, 1960.
67. Gridley M.F.: Heidenhain's Aniline Bleu stain; *Manuel of histologic and special staining technics.*, 67: 1960.
68. Metcalf, D.and Wiadrowski, M.: Autoradiographic of lymphocyte proliferation in the thymus and in the thymic lymphoma tissue., *Cancer Rec.*, 26:483, 1966.

69. Arnesen, K.: The secretory apparatus in the thymus of mice., *Acta. pathol microbiolog. Scand.*, 43:339, 1958.
70. Clark, S.L.: Cytological evidences of secretion in the thymus, in *ciba symposium "The thymus: Experimental and clinical studies"*. Eds. R. Porter and G.E.W. Wolstenholme. London: J.A. Churchill 1965.
71. Palumbi, G., Millionig, G.: Prime osservazioni sulla ultrastruttura del timo in gattino neonato., *Arch. Ital. Anat. Embril.*, 65:155, 1960.
72. Tanaka, H.: Mesenchymal and epithelial reticulum in lymph nodes and thymus of mice as revealed in the electron microscopy., *Ann Report inst. Virus Res. Kyoto Univ.*, 5: 146, 1962.
73. Koka, T.: Electron microscopical studies on the thymus especially in its epithelial cells., *igaku Kenkyu.*, 30:309, 1960.
74. Hoshin, T.: Electron microscopic studies of the epithelial reticular cells of the mouse thymus., *Z. Zellforsch.*, 59:513, 1963.
75. Weiss, L.: Electron microscopic observations on the vascular barrier in the cortex of the thymus in the mouse., *Anat. Rec.*, 145; 413, 1963.
76. Metcalf, D., and Wladrowsky, M.: Autoradiographic analysis of lymphocyte proliferation in the thymus and in thymic lymphoma tissue., *Cancer Res.*, 26: 483, 1966.
77. Marchesi, V.T. and Gwynn, J.L.: The migration of lymphocytes through the endothelium of venules in lymph nodes an electron microscope study., *Proc. roy. Soc. (B).*, 159:283, 1964.
78. Nossal, G.J.V.: Studies on the rate of seeding of lymphocytes from the intact guinea pig thymus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 120:171, 1964.
79. Murray, R.G., and Woods, P.A.: Studies on the fate of lymphocytes the migration and metamorphosis of in situ thymic lymphocytes.,

- Anat. Rec., 150:113, 1964.
80. Dvorak, M., Konecna, H., and Starna, J.: Submicroscopic structure of the Lymphoid tissue in the thymus., Folia morphologica., 13: 414, 1965.
 81. Euler, H.V., and Hahn, L.: Influence of roentgen rays on isolated cell nuclei., Acta radiol.(Stocholm)., 27:269, 1946.
 82. Arvy, L.: Contribution à la connaissance du thymus et de la bourse de fabricius., Nouv. rev. Franc.hémat., 3: 663, 1963.
 83. Vogel, F.S., and Ballin, J.N.: Morphological changes in thymus of rats following whole body exposure to massive doses of radiation. Soc.Exper.Biol., 90: 419, 1955.
 84. Schrek, R.: Dual morphologic reactions of rabbit lymphocytes to x rays., A.M.A.Arch.Path., 63:522, 1957.
 85. Grégoire, Ch.: Recherches sur la symbiose lympho épithéliale au niveau du thymus de mammifère., Arch.Biol.(Liège)., 46: 717, 1935.
 86. Kostowiecki, M., and Ashman, J.: Thymocyte and lymphocyte differentiation studied by means of acridine orange fluorescence microscopy., Z.Zellforsch., 61: 605., 1963.
 87. Sainte-Marie, G., and Leblond, G.P.: Cytologic features and cellular migration in the cortex and medulla of thymus in the young adult rat., Blood., 23: 275, 1964.
 88. Dougherty, T.F.: Effect of hormones on lymphatic tissue. Physiol.Rev., 32: 379, 1952.
 89. Ishidate, M., and Metcalf, D.: The pattern of lymphopoiesis in the mouse after cortisone administration or adrenalectomy., Aust.J.Exp. Biol, Med.Sci., 41: 637, 1963.
 90. Dougherty, T.F., Berliner, M.L., Schneebeli, G.L. and Berliner, D.L.: Hormonal control of lymphatic structure and function. Ann, N.Y. Acad.

91. Pepper, F.J.: The effect of age pregnancy and lactation on the thymus gland and lymph nodes of the mouse., *Endocrine.*, 22:335, 1961.
92. Ito, T., and Hashino, T.: Studies on the influences of pregnancy and lactation on the thymus in the mouse., *Z.Zellforsch.*, 57:667, 1962.
93. Thorbecke, G.J., Gordon, H.A., Westmann, M., Wagner, M. and Reyniers, J.A.: Lymphoid tissue and serum gamma globulin in young germ-free chickens., *J.infect.Dis.*, 101: 237, 1957.
94. Gordon, H.A.: Morphological and physiological characterisation of germfree life. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 78:208, 1959.
95. Thorbecke, G.J. and Keuning, F.J.: Antibody formation in vitro by hematopoietic organs after subcutaneous and intravenous immunisation., *J.Immunol.*, 70:129, 1953.
96. Thorbecke, G.J., and Cohen, M.W.: Immunological competence and responsiveness of the thymus. In "The thymus", Eds. V. Defendi and Metcalf. D. Philadelphia: Wistar institute press 1964.
97. Dixon, F.J., Weigle, W.O., and Roberts, J.C.; Comparison of antibody responses associated with the transfer of rabbit lymph node peritoneal exudate and thymus cells., *J.immunol.*, 78:56, 1957.
98. Stoner, R.D., and Hale, M.W.: Antibody production by thymus and Peyer's patches intraocular transplant., *J.immunol.*, 75:203, 1955.
99. Moller, G.: 19 S antibody production against soluble lipopolysaccharide antigens by individual lymphoid cell in vitro., *Nature.*, 207: 1166, 1965.
100. Azar, H.A.: Bacterial infection and wasting in neonatally thymectomized rats., *Proc.Soc.Exper.Biol.Med.*, 116:817, 1964.
101. Arnason, B.G., Jankovic, B.D., Waksman, B.H., and Wennerstein, C.: Role of the thymus in immune reactions in rats. 11 Suppressive effect of thymectomy at birth on reaction of delayed (Cellular) hypersensitivity and the circulating small lymphocyte., *J.Exp.Med.*, 116:177, 1962.

102. Law, L.W., Trainin, N., Levey, R.H., and Barth, W.F.: Humoral thymic factor in mice., *Further evidence science.*, 143:1049, 1964.
103. Humphrey, J.H., Parrott.D.M.V., and East, J.: Studies on globulin and antibody production in mice thymectomised at birth. *Immunology.*, 7: 419, 1964.
104. Defendi, V., Koosa., and Koprowski.H.:Effect of thymectomy at birth on response to tissue, cells and virus antigens. In the thymus in immunobiology. Eds.R.A.Good and, A.E.Gabrielsen., New York: Harper and Row 1964.
105. Ting, R.C., and Law, L.W.: The role of thymus in transplantation resistance induced by polyoma virus., *J.Anat.Cancer Inst.*, 34: 521, 1965.

ŞEKİLLERDEKİ KISALTMALAR

L	: Limfosit
P	: Plasma Hücresi
Ep	: Epitelial Retiküler Hücre
F	: Fagositik Retiküler Hücre
Eo	: Eosinofil
Ma	: Mast Hücresi
Fi	: Fibroblast
N	: Nukleus
n	: Nukleolus
Npo	: Nuklearporus
Si	: Sitoplasma
M	: Mitokondrium
Go	: Golgi Aparatı
V	: Vakuol
Ve	: Vesikül
Er	: Endoplasmik Retikulum
Fm	: Fagositik materyal
D	: Dens materyal
Po	: Polisom
Ri	: Ribosom
Tf	: Tonofilaman
Ko	: Kollegen fibril
Ka	: Kapiller



Şekil 1 : Sıçan timusunun makros-
kopik görünüşü.

Şekil 2 : Sıçan timusunun medi-
astinumdaki durumu ve
komşusu bulunduğu or-
ganların makroskopik
görünüşü.

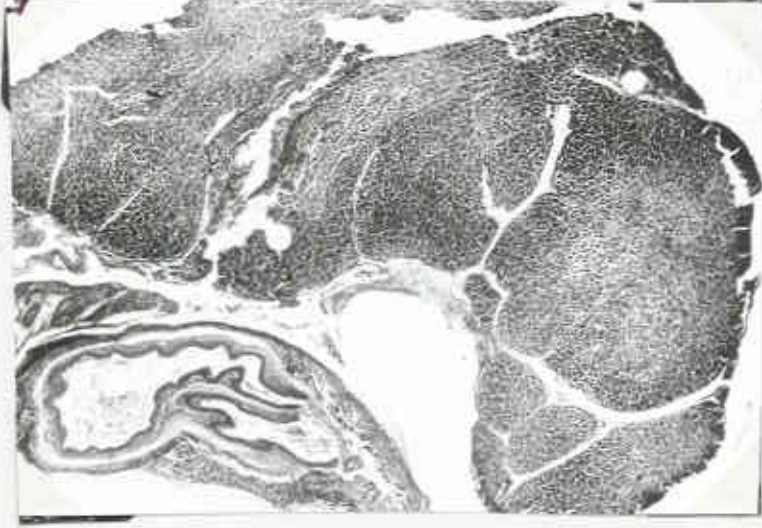




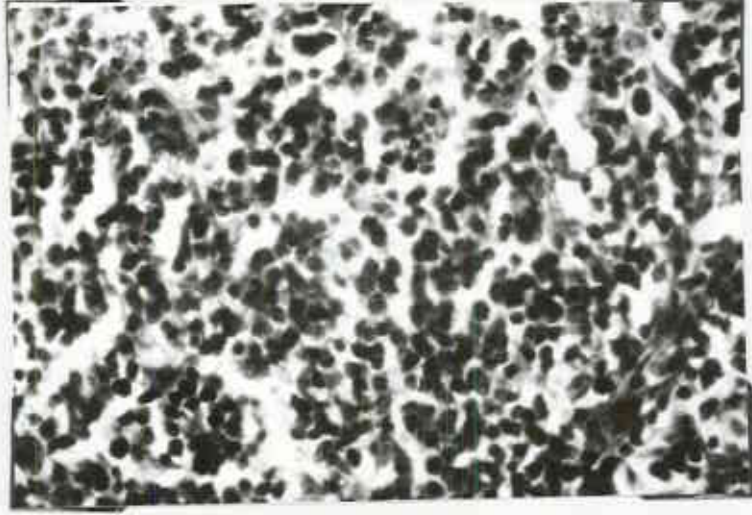
Şekil 3 : Sıçan timusu ve paratimik bir limf düğümünün makroskopik görünüşü.

Sıçanın yaşı	4 Günlük	12 Günlük	43 Günlük	64 Günlük	360 Günlük
Sıçanın ağırlığı	15 gr.	19 gr.	85 gr.	98 gr.	210 gr.
Timusunun ağırlığı	102 mg.	110 mg.	259 mg.	123 mg.	76 mg.
Timusunun ölçüleri	8x6x3 mm	11x7x3 mm	19x9x4 mm	10x8x2 mm	5x3x2 mm

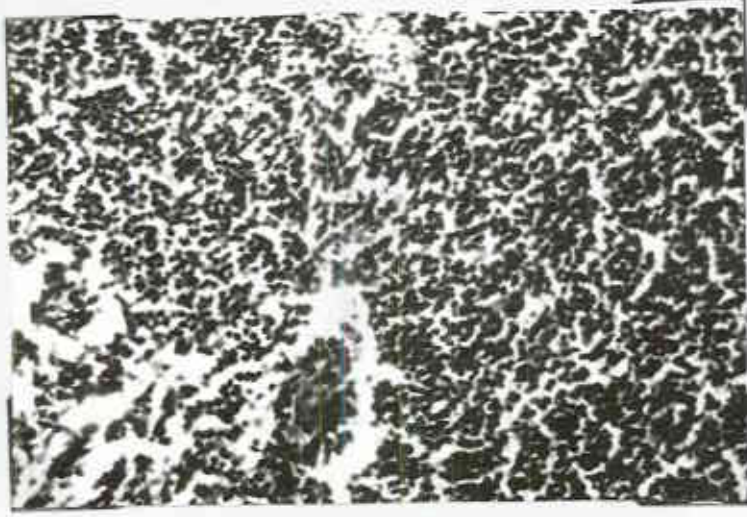
Şekil 4 : Farklı yaşlardaki sıçanların ağırlıkları ile timuslarının ağırlık ve hacimlerdeki değişiklikler görülmektedir.



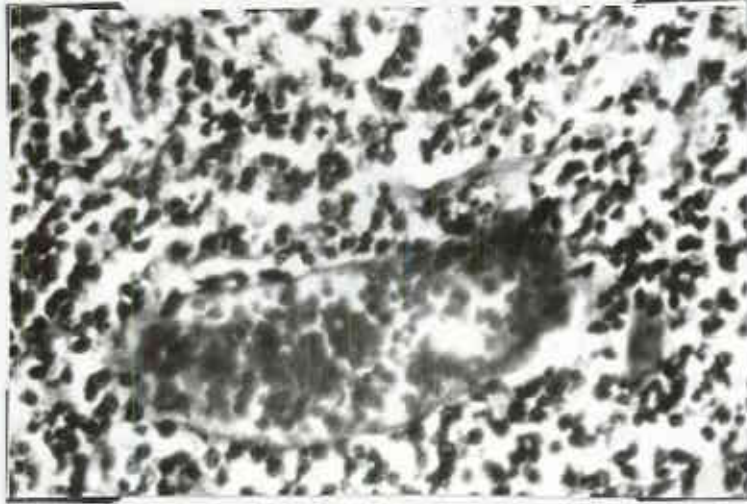
Şekil 5 : Sıçan timusunun genel histolojik görünüşü. Boya:H-E.X 24.



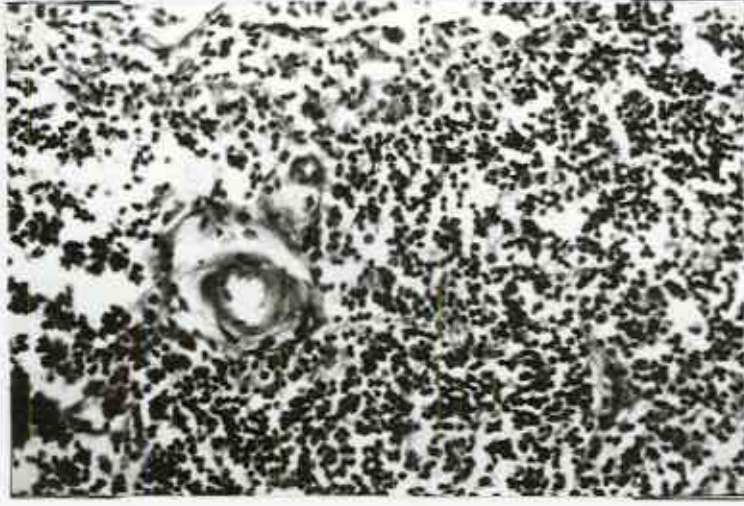
Şekil 6 : Medulladan genel bir görünüş. Boya: H-E.X 360.



Şekil 7 : Kortiko-medullar sahada küçük bir kan damarı civarında eosinofil hücrelerden bir grup. Boya: H-E. X 225.

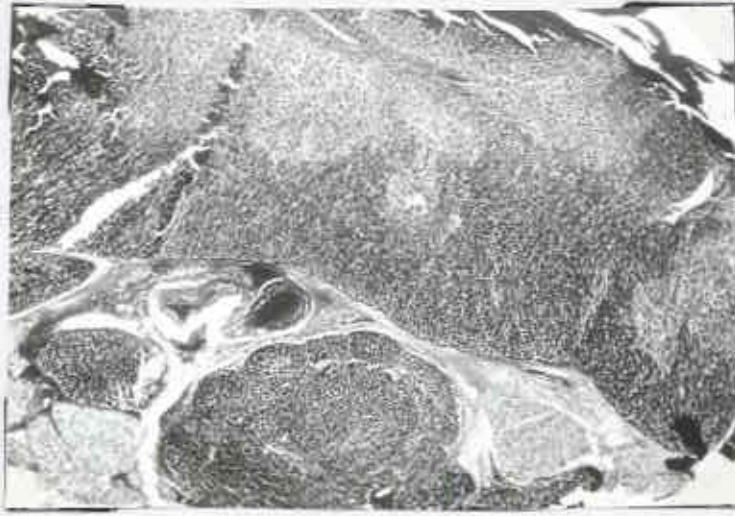


Şekil 8 : Medullada geniş çaplı bir venülün görünüşü. Boya:H-E. X 360.



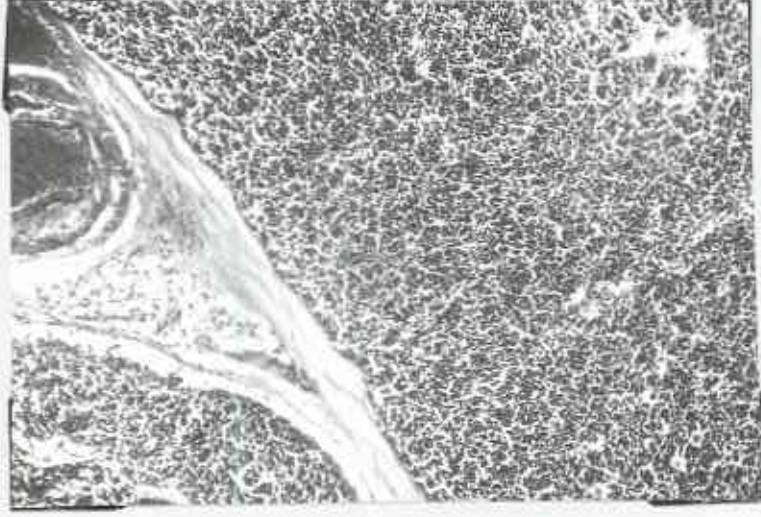
Şekil 9 : Medulla ve içinde seyreden bir damar görülmektedir.

Boya: H-E. X 225.



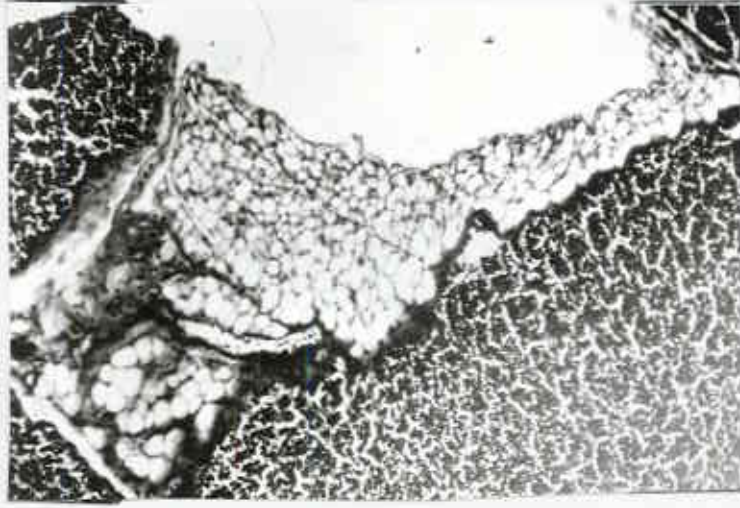
Şekil 10 : Timus yakınından geçen büyük damarlar ve paratimik bir

limf düğümü. Boya :H-E. X 24.



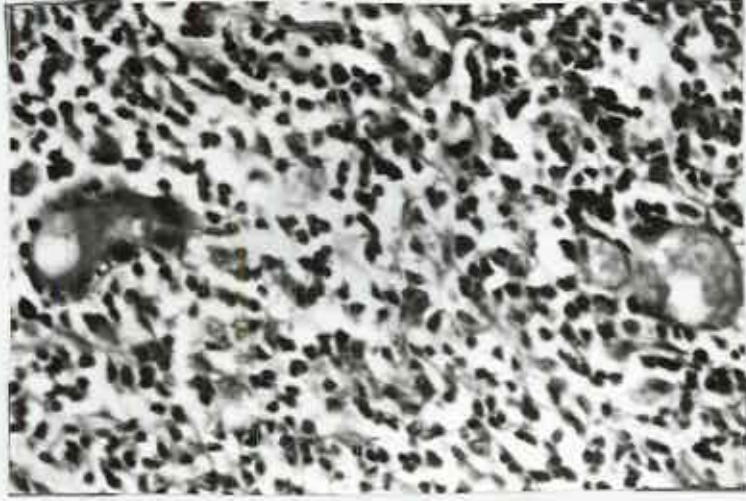
Şekil 11 : Yaşlı bir timusda septulada yağ hücreleri görülmekte.

Boya : H-E. X 96.

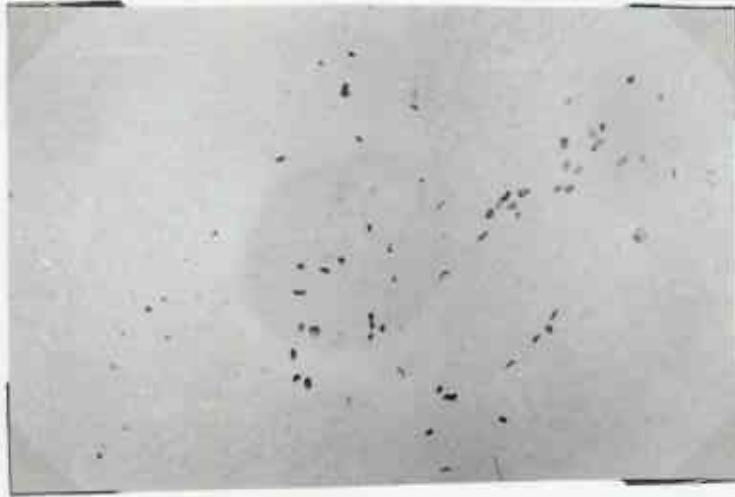


Şekil 12 : Kapsuladan septulaya geçiş yerinde yağ hücreleri görül-

mekte. Boya :H-E. X 96.



Şekil 13 : Normal yaş envolusyonuna uğramış bir timusda limfositlerin azalması dikkati çekmektedir. Boya: H-E. X 360.



Şekil 14 : Stromada yerleşmiş değişik tip mast hücrelerinin genel bir görünüşü. Boya: Astra mavisi-safranin o (ABS).X 90



Şekil 15 : Stromada mavi mast hücrelerinin bir görünüşü. Boya : Astra mavisı-safranin o (ABS).X 360.



Şekil 16 : Damar etrafında kırmızı mast hücreleri. Boya: Astra mavisı-safranin o (ABS).X 360.



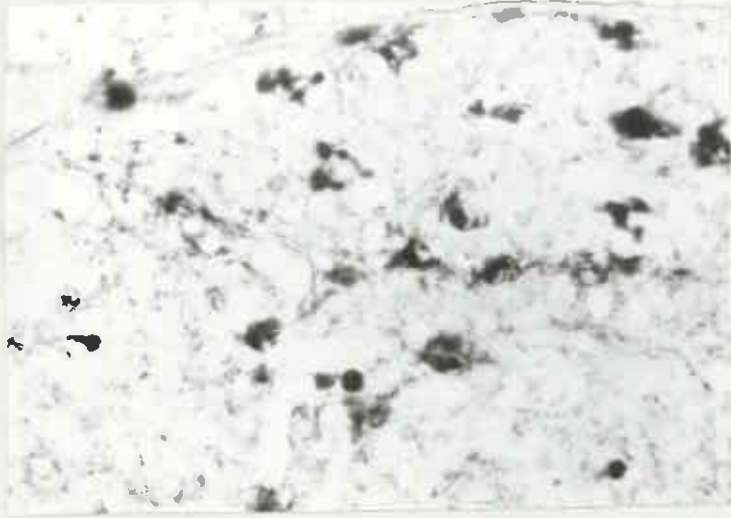
Şekil 17 : Mikst mast hücrelerinden bir kaçının kapsülde görünüşü.

Boya : Astra mavisi-safranin o (ABS).X 360.

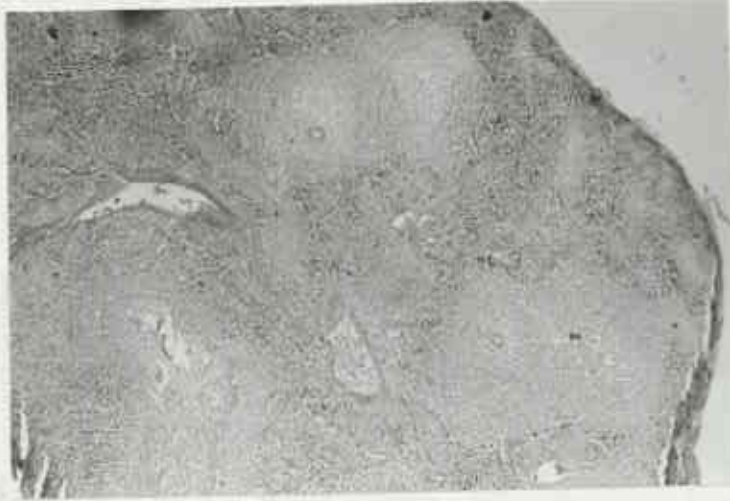


Şekil 18 : Mast hücrelerinin dana büyütülmüş bir görünüş. Boya : Toluidin mavisi.X 900.

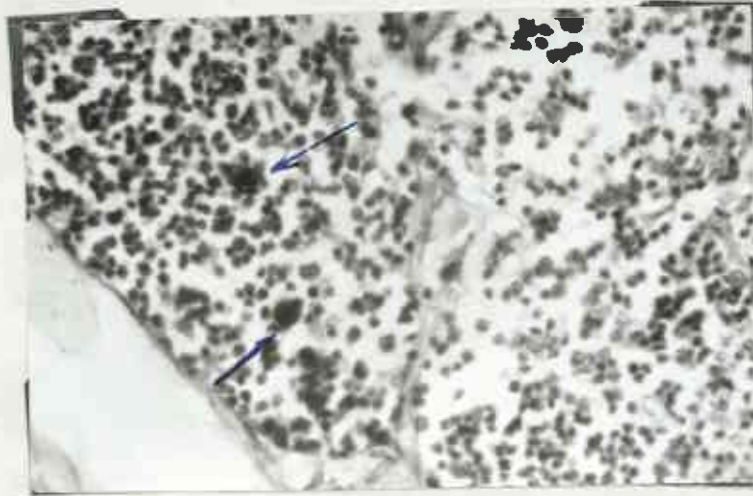
Şekil 19 : Ferritin ile situmule edilmiş timusta demir pozitif reaksiyon gösteren ufak sahalar görülmekte. Boya : İnorganik demir boyası. X 360.



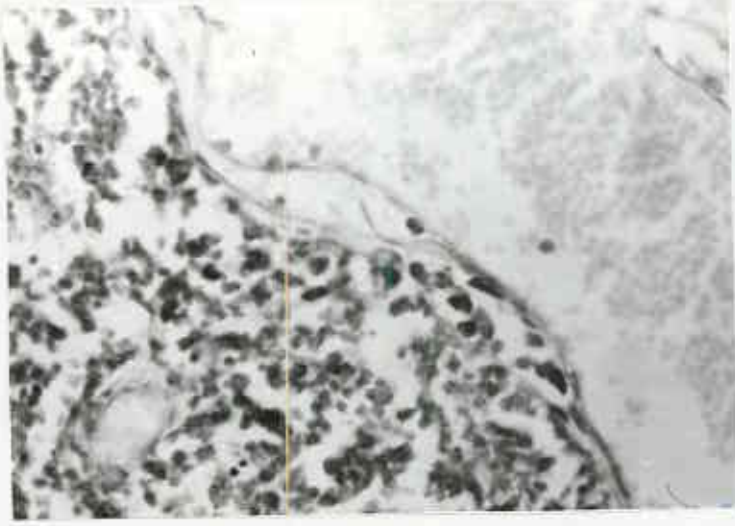
Şekil 20 : Situmule edilmiş limf düğümünde ferritinin fagositik retiküler hücreler tarafından alınmış şeklinin bir görünüşü. Boya : İnorganik demir boyası. X 360.



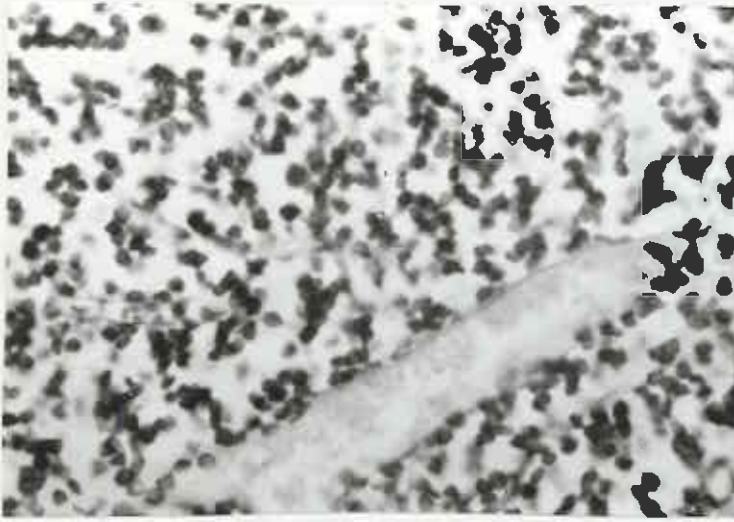
Şekil 21 : Situmule edilmiş sıçan dalacağı fagositik retikuler hücreleri tarafından ferritinin alınmış bir şeklinin genel görünüşü. Pulpa albada bol fagositik hücreler. Boya : İnorganik demir boyası. X 360.



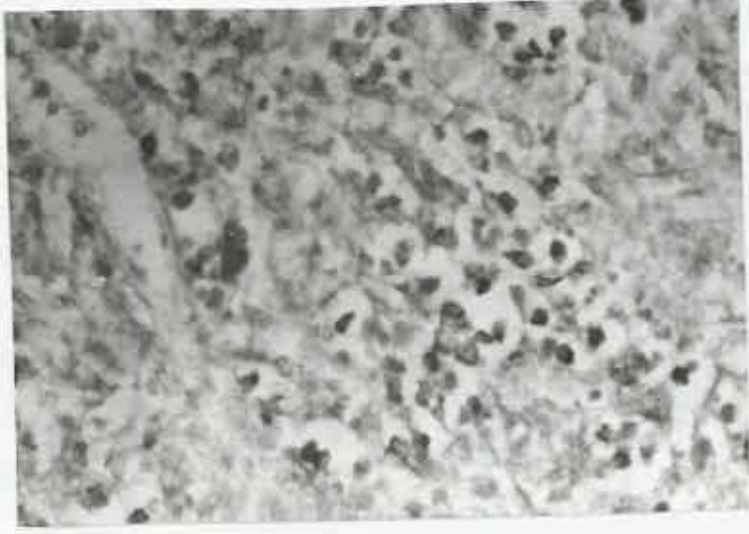
Şekil 22 : 360 günlük sıçan timusu kortiko medullar bölgede P.A.S. pozitif boyanan hücreler (Ok işaretli). Boya: P.A.S. X 360.



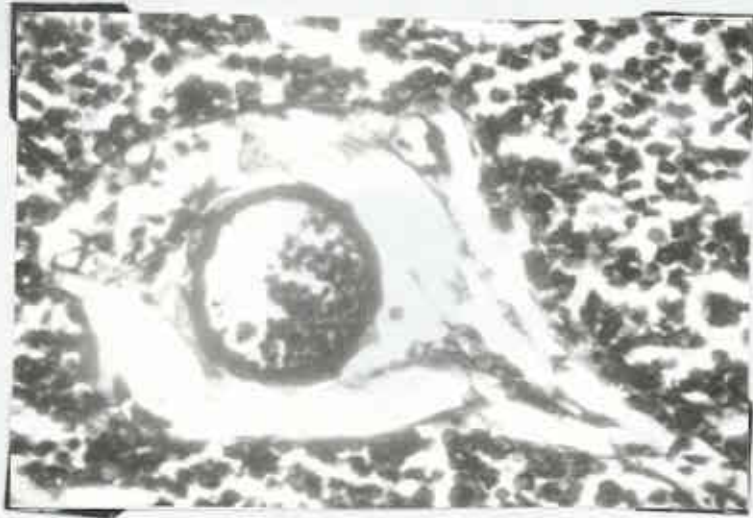
Şekil 23 : Situmule edilmiş timus korteksinin periferinde pironinofil hücreler. Boya : M.G.P.X 360.



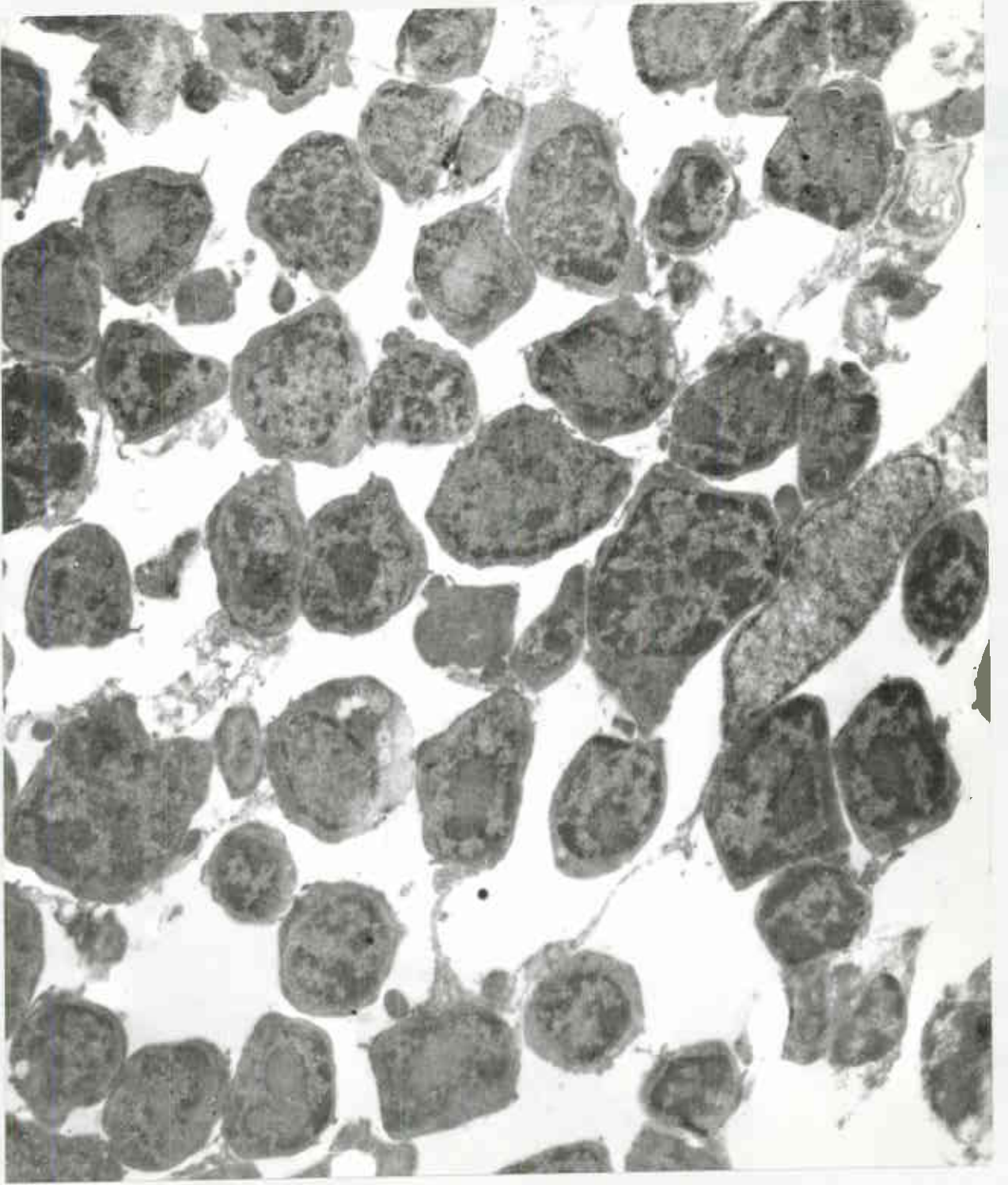
Şekil 24 : Situmule edilmiş sıçan limf düğümü sinuzoidleri etrafında pironinofil hücreler. Boya : M.G.P.X 360.



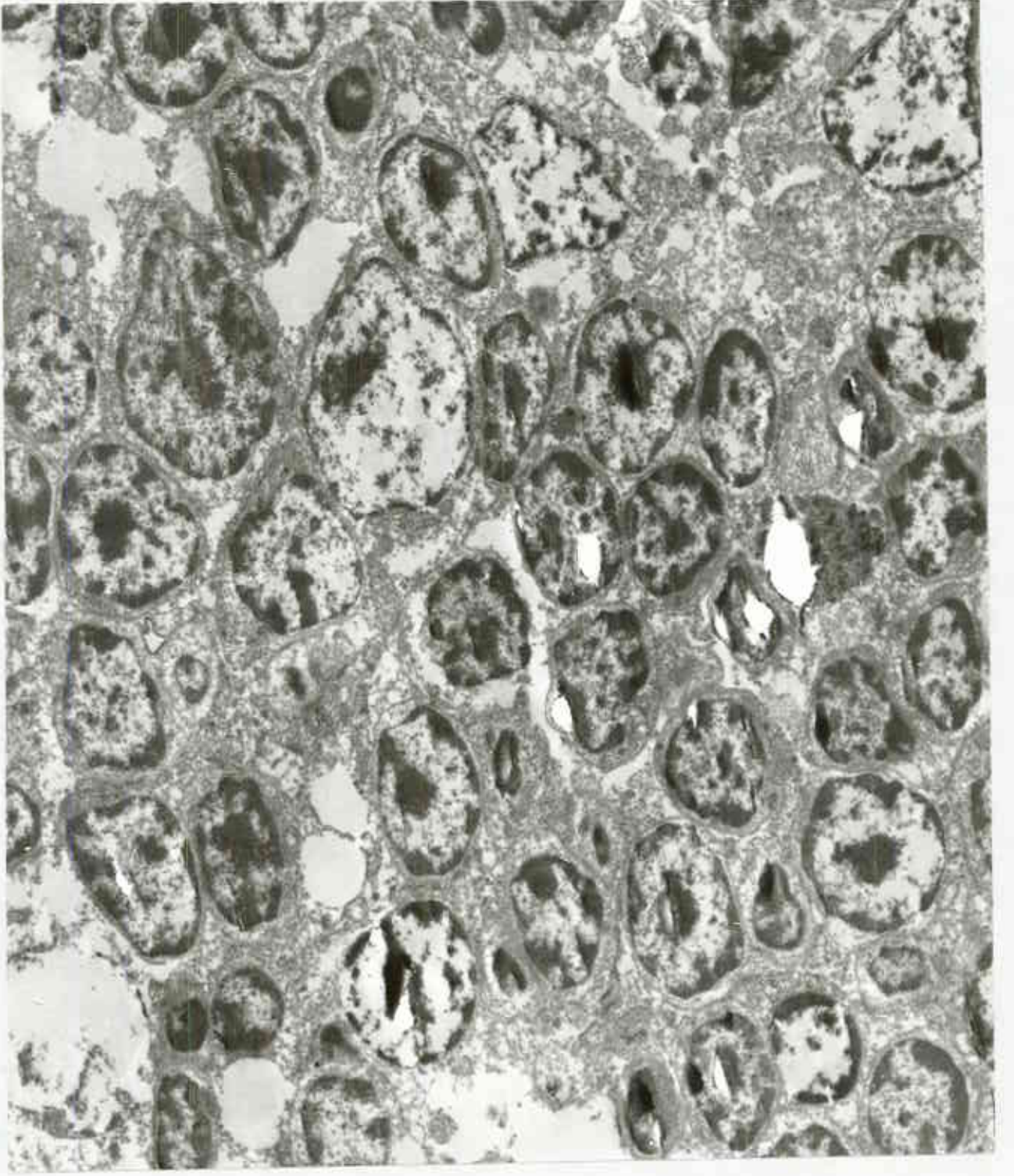
Şekil 25 : Situmule edilmiş dalakta percninofil hücreler olâukça artmış durumda. Boya : M.G.P.X 360.



Şekil 26 : Timusta perivaskuler bir sahanın görünüşü. Boya: Gümüşleme.
X 360.

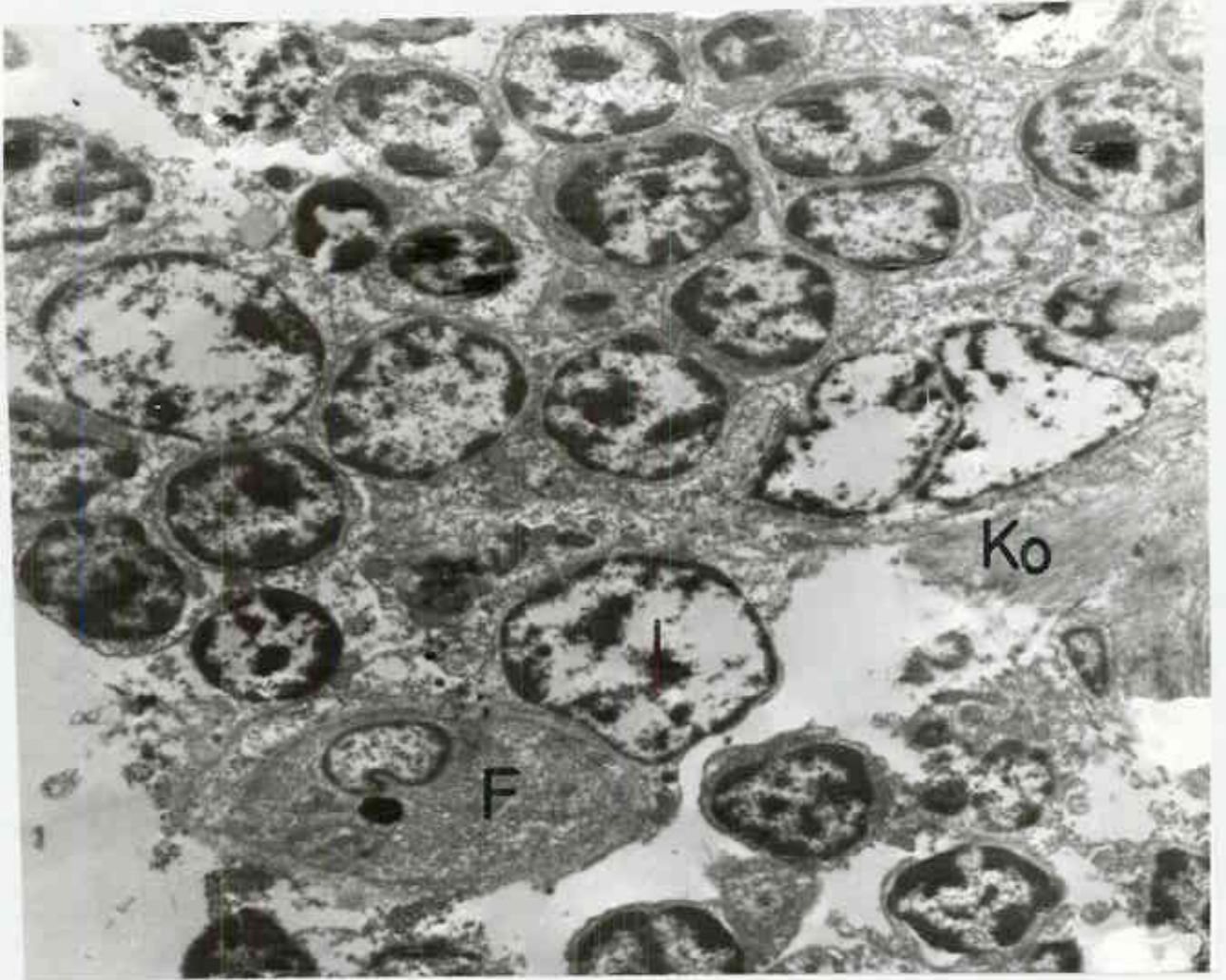


Şekil 27 : Normal timus korteksinin elektron mikrografı. Sahada farklı hacimde limfositler görülmektedir. X 6700.

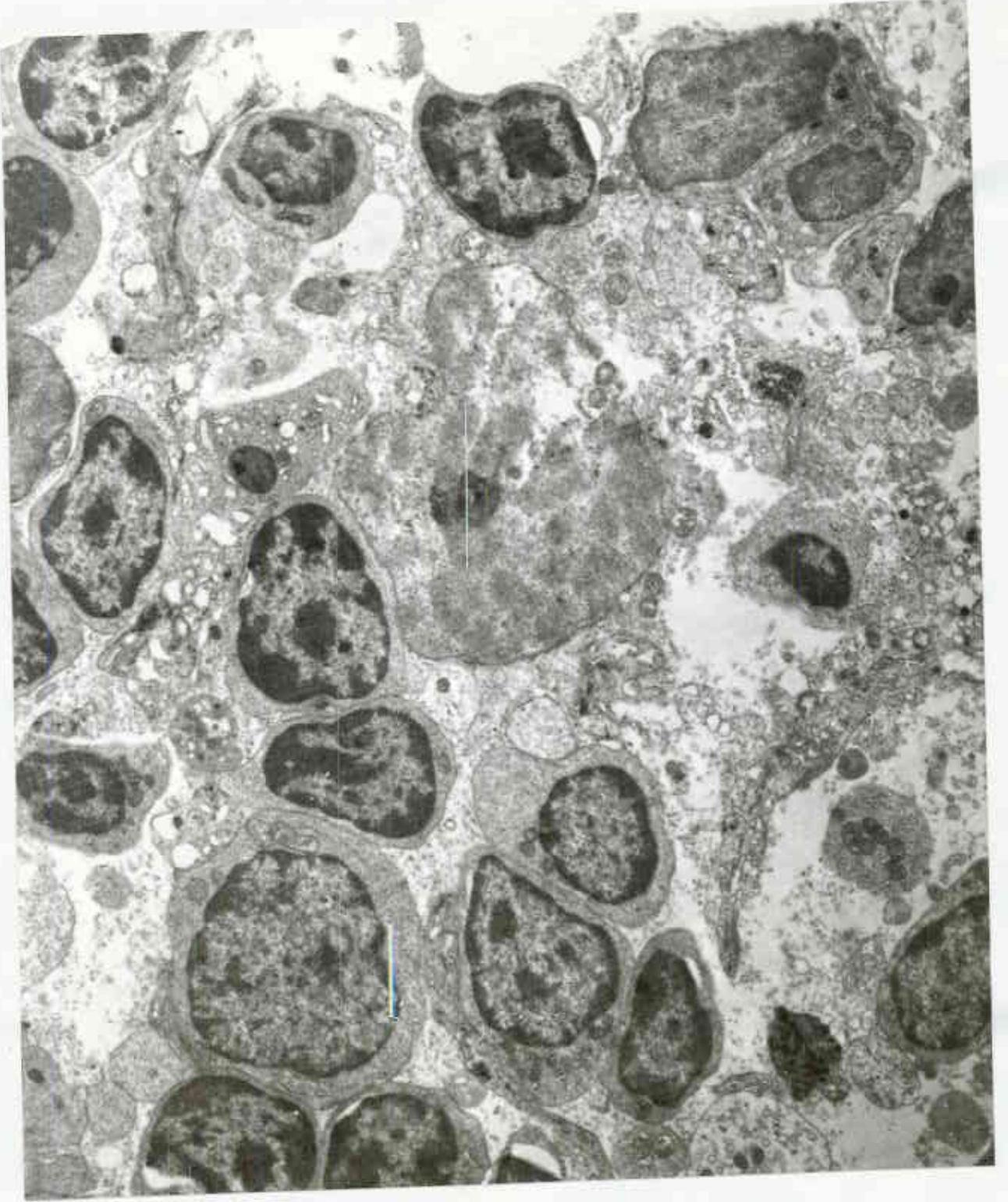


Şekil 28 : Sitomule timus korteksinin elektron mikrografı.

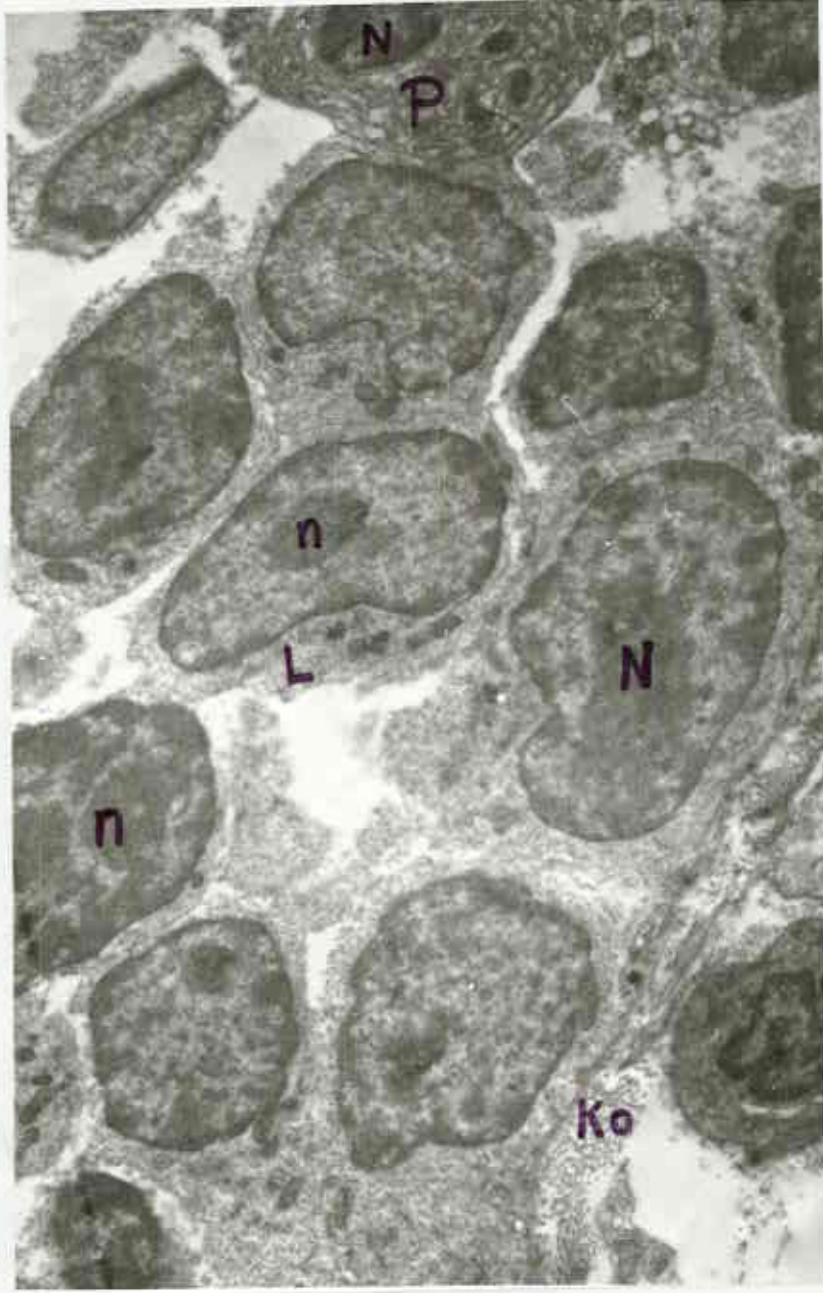
Farklı hacimde limfositler görülmektedir.X 6700.



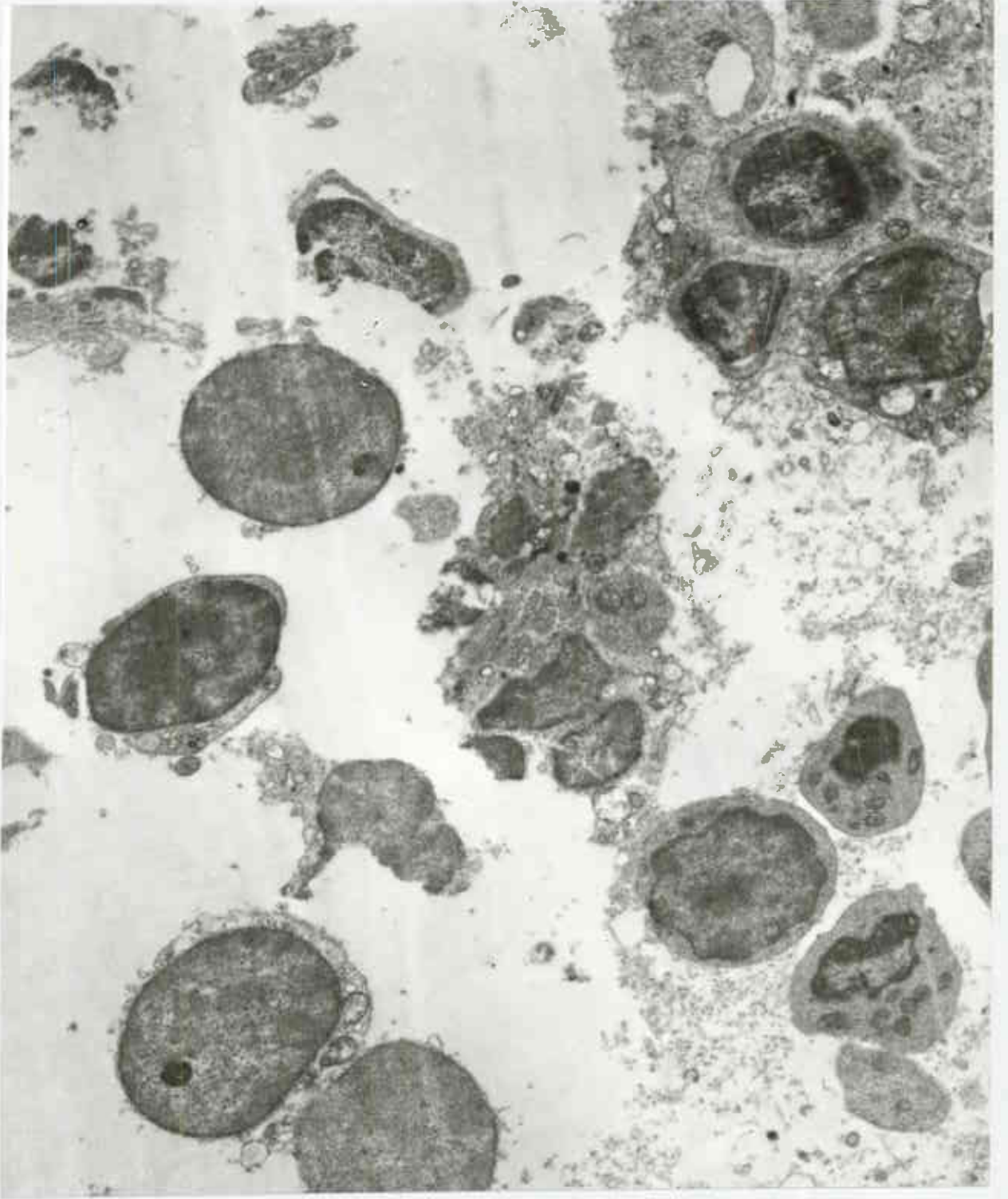
Şekil 29 : Situsule timus. Sahada farklı hacimde limfositler (L), fago-
sitik retüküler hücre(F), interlobular bağ dokusu (Ko)görül-
mektedir. \times 6700.



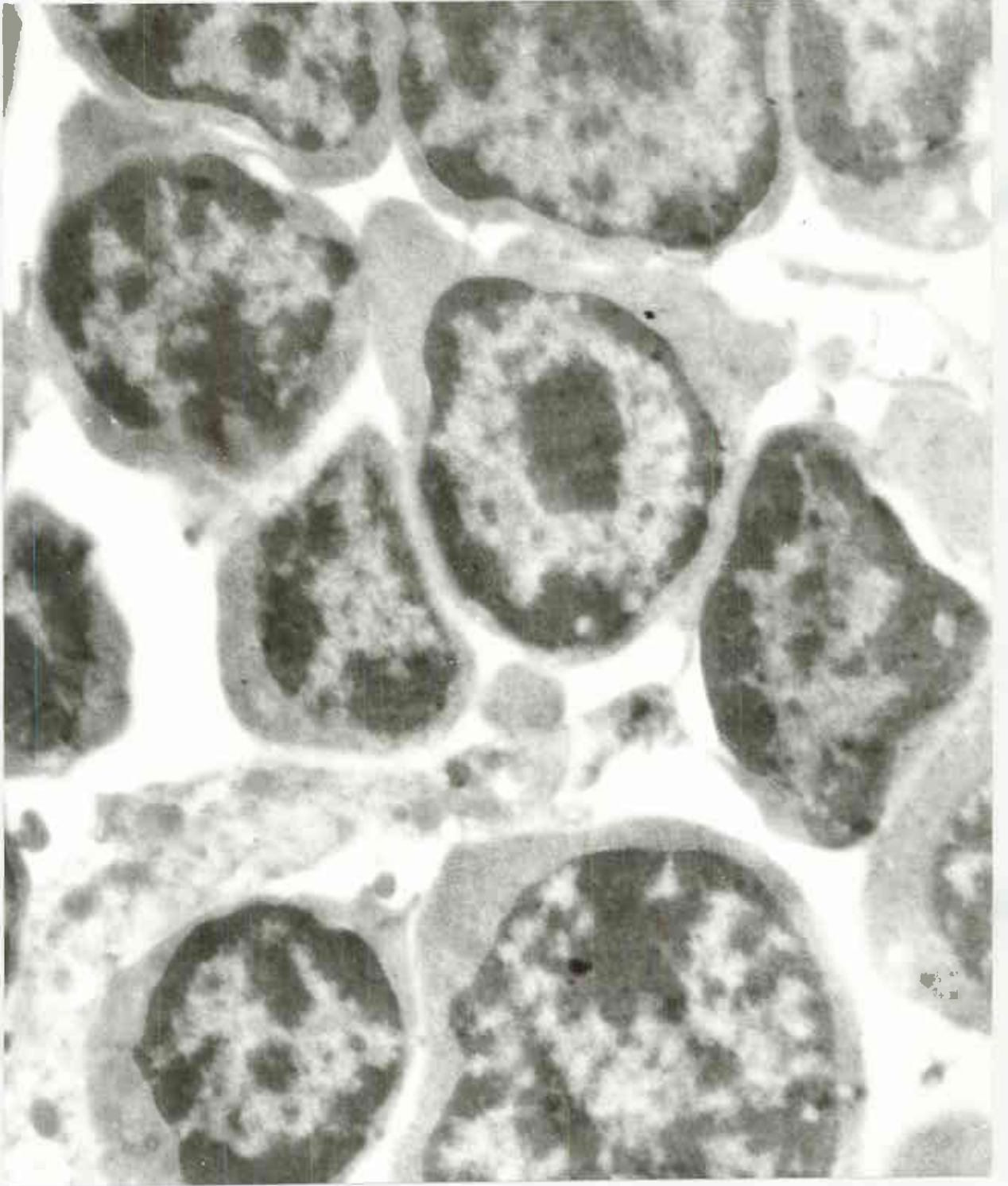
Şekil 30 : Hipersitumule timus korteksi. Farklı hacimde limfositler görülmektedir. X 6700.



Şekil 31 : Hipersitumule timus korteksi. Farklı hacimde limfositler ve bir plasma hücresi (P) görülmektedir. (L), Limfosit; (N) nukleus; (n), nukleolus; (Ko), kollegen fibriller. X 6700.

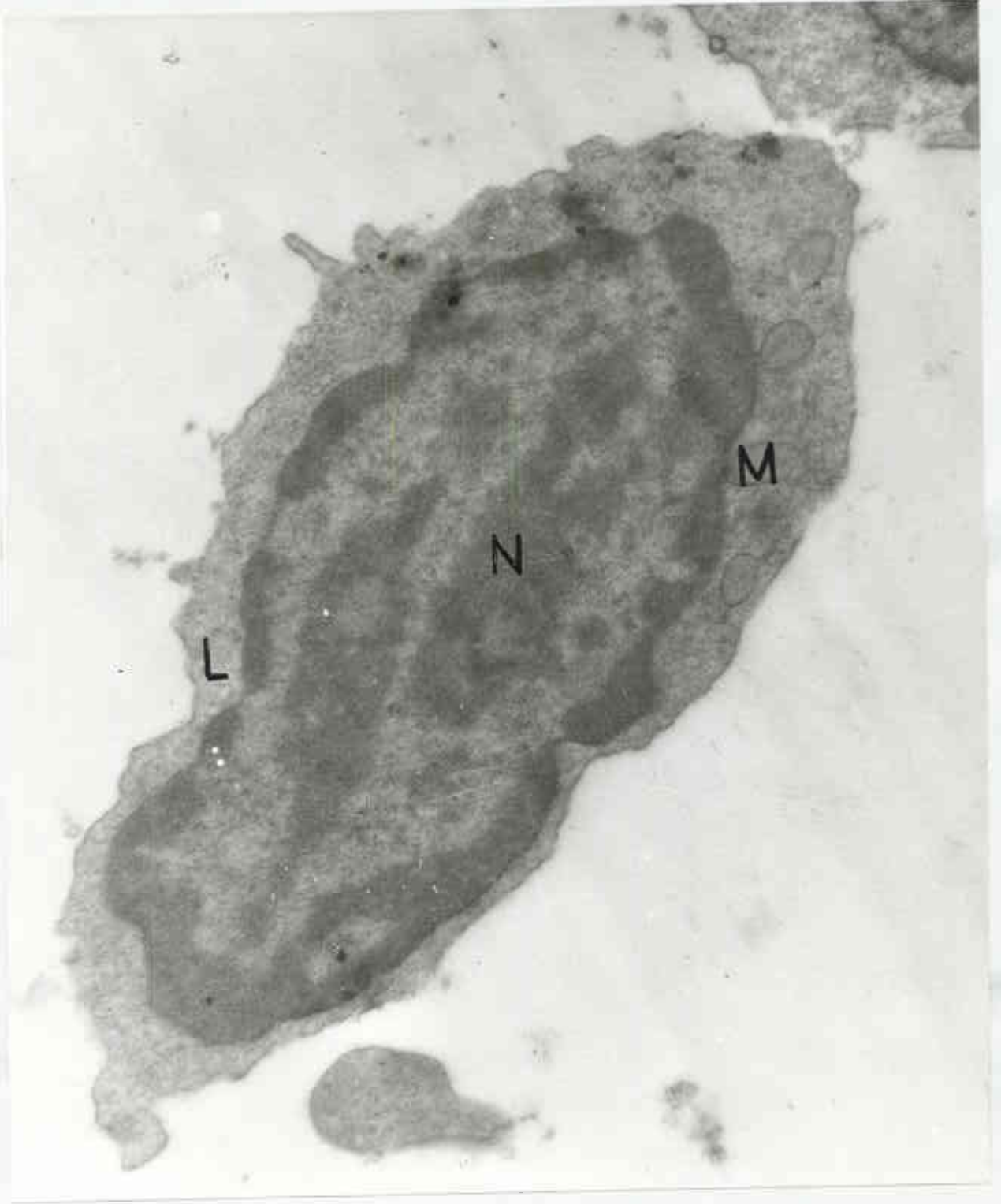


Şekil 32 : Hipersitumule timus. Meduller bölgede seyrek olarak dağılmış farklı hacimde limfositler görülmektedir. X 6700.

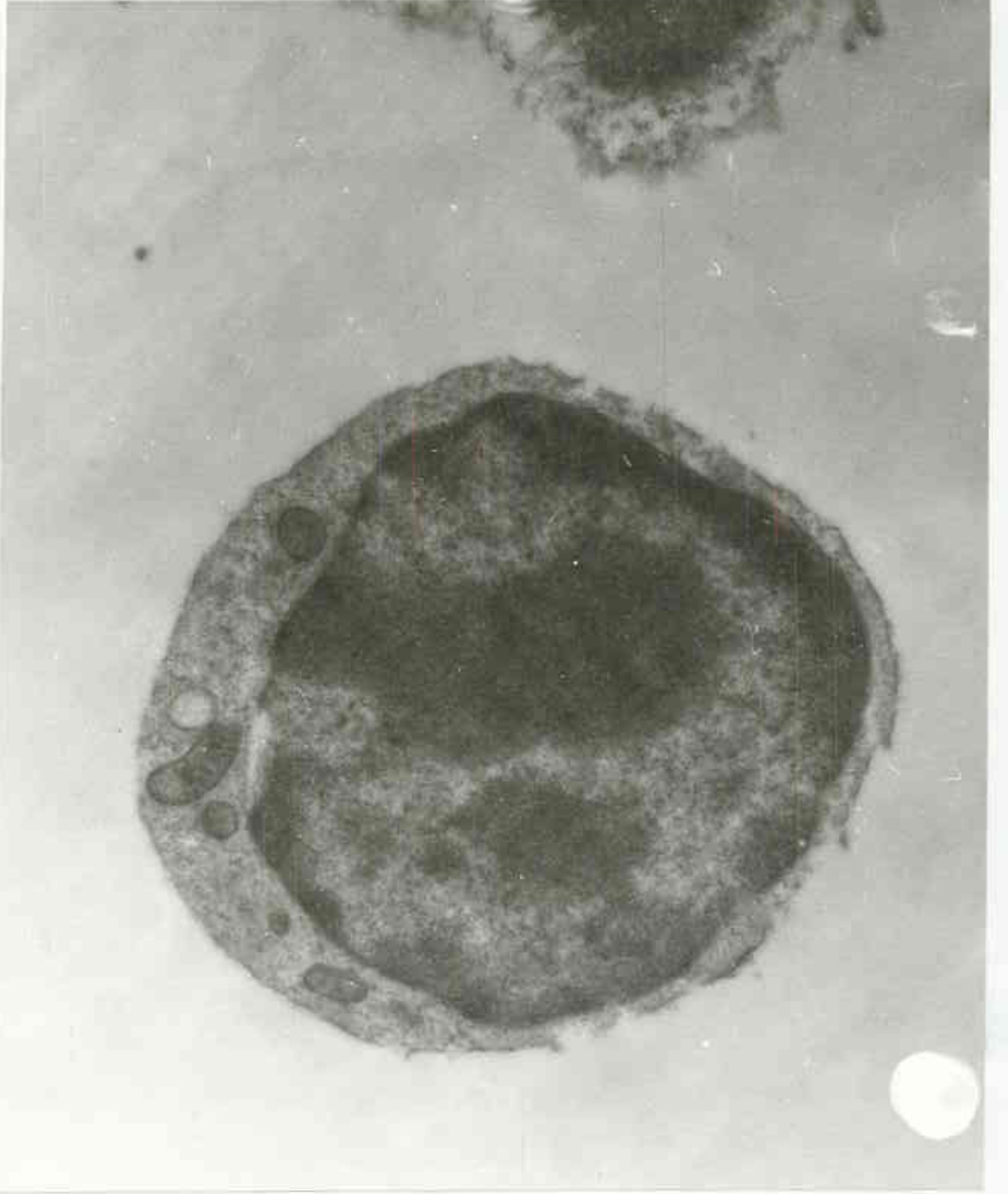


Şekil 33 : Normal timusda limfositlerin büyük büyütmede görünüşü.

X 24000.



Şekil 34 : Normal timusda orta hacimde bir limfosit. Mitokondriyumlar seyrek olup sitoplasmik uzantılar dikkati çekmektedir. X 24000.



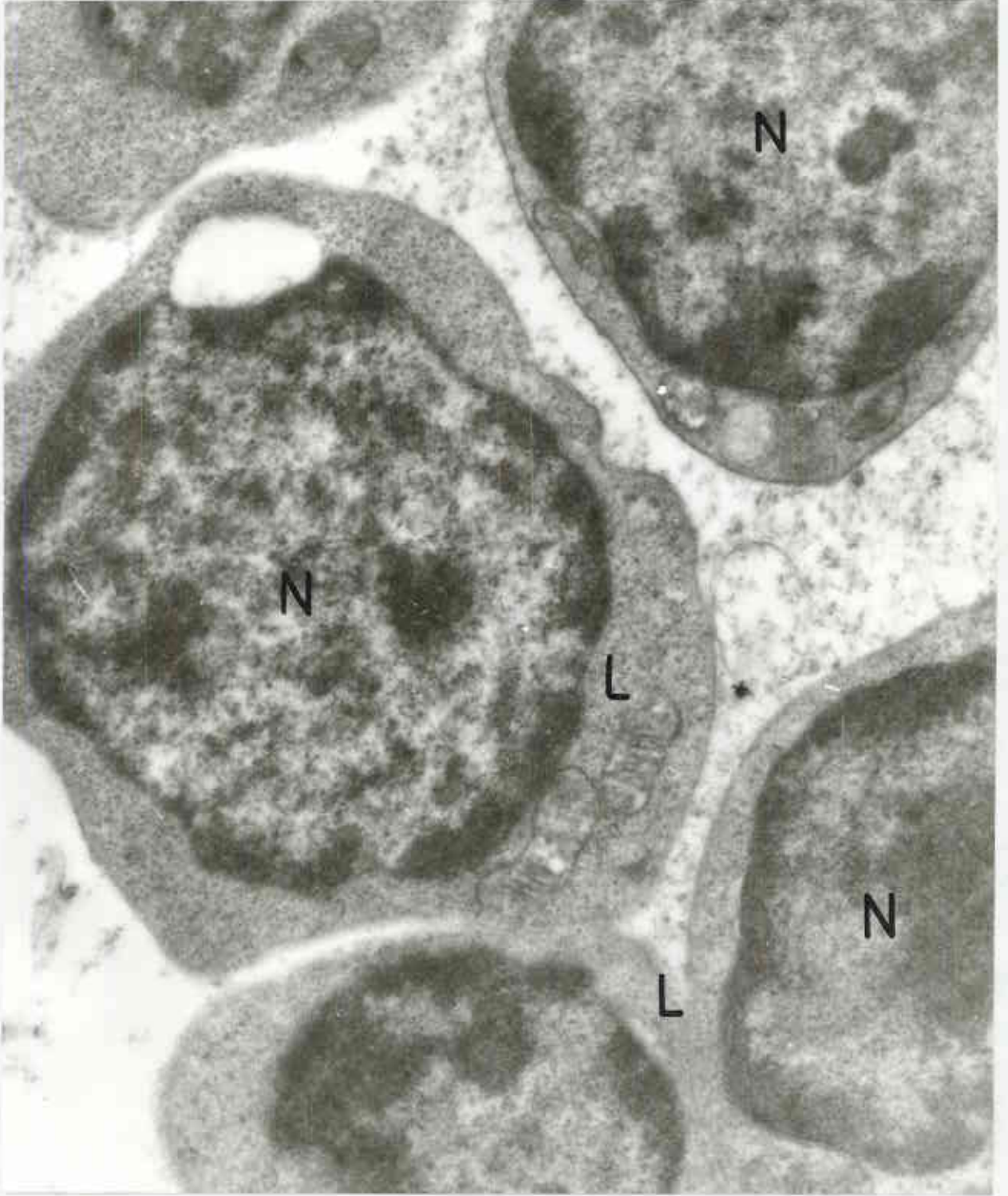
Şekil 35 : Hipersitumule timusda küçük bir limfosit.X 24000.



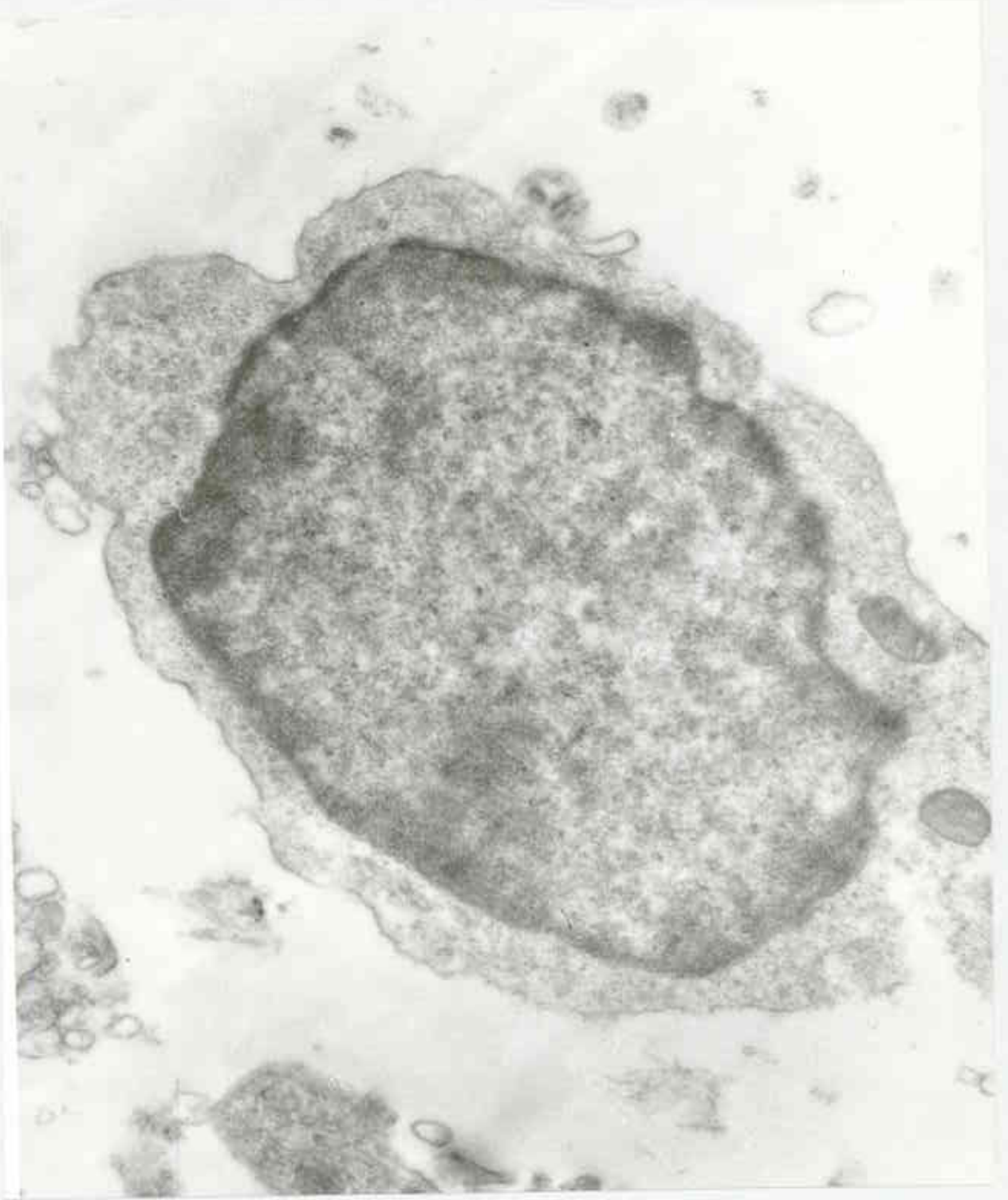
Şekil 36 : Hipersitumule timusda küçük bir limfosit.X 24000.



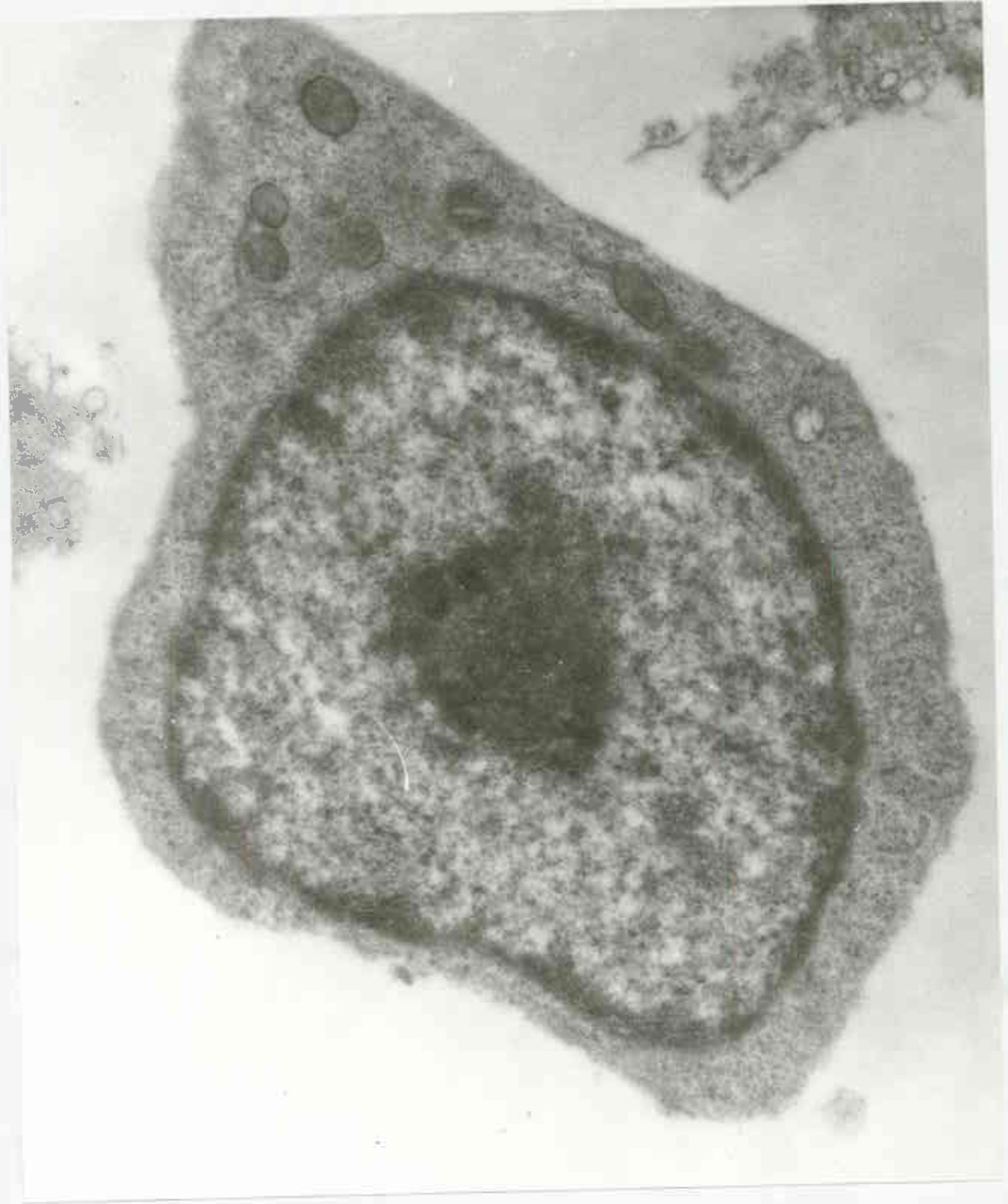
Şekil 37 : Hipersitumule timusda küçük bir limfosit. X 24000.



Şekil 38 : Hiperplastik timusta küçük limfositler.X 24000.



Şekil 39 : Hipersitumule timusda orta tip limfosit.X 24000.



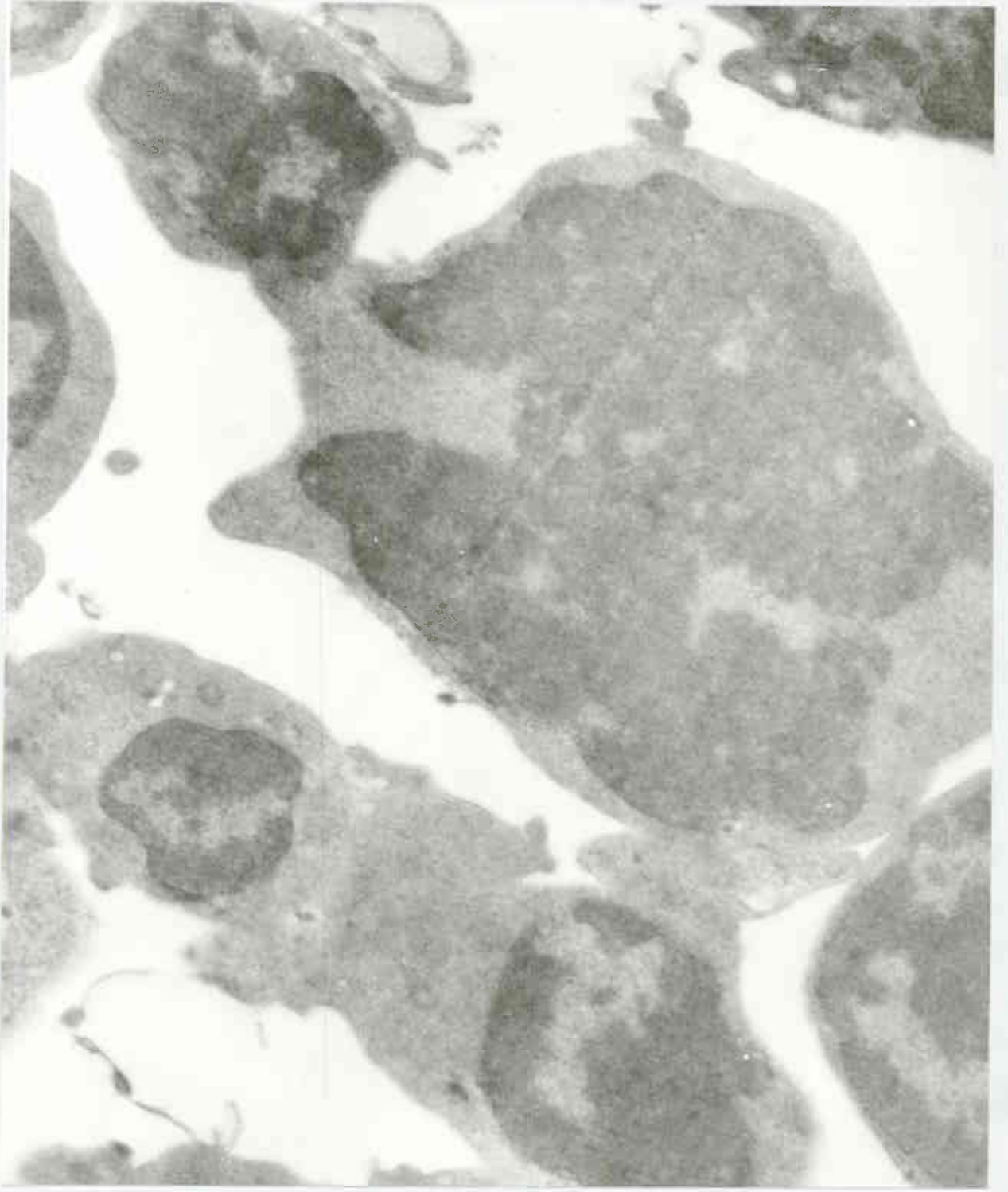
Şekil 40 : Hipersitumule timusda orta tip bir limfosit.X 24000.



Şekil 41 : Hipersitumule timusda büyük tip limfosit. Sitoplasma mitokondriumlardan zengin olarak dikkati çekmektedir. X 24000.



Şekil 42 : Hipersitumule timusda büyük tip limfositler.X 24000.



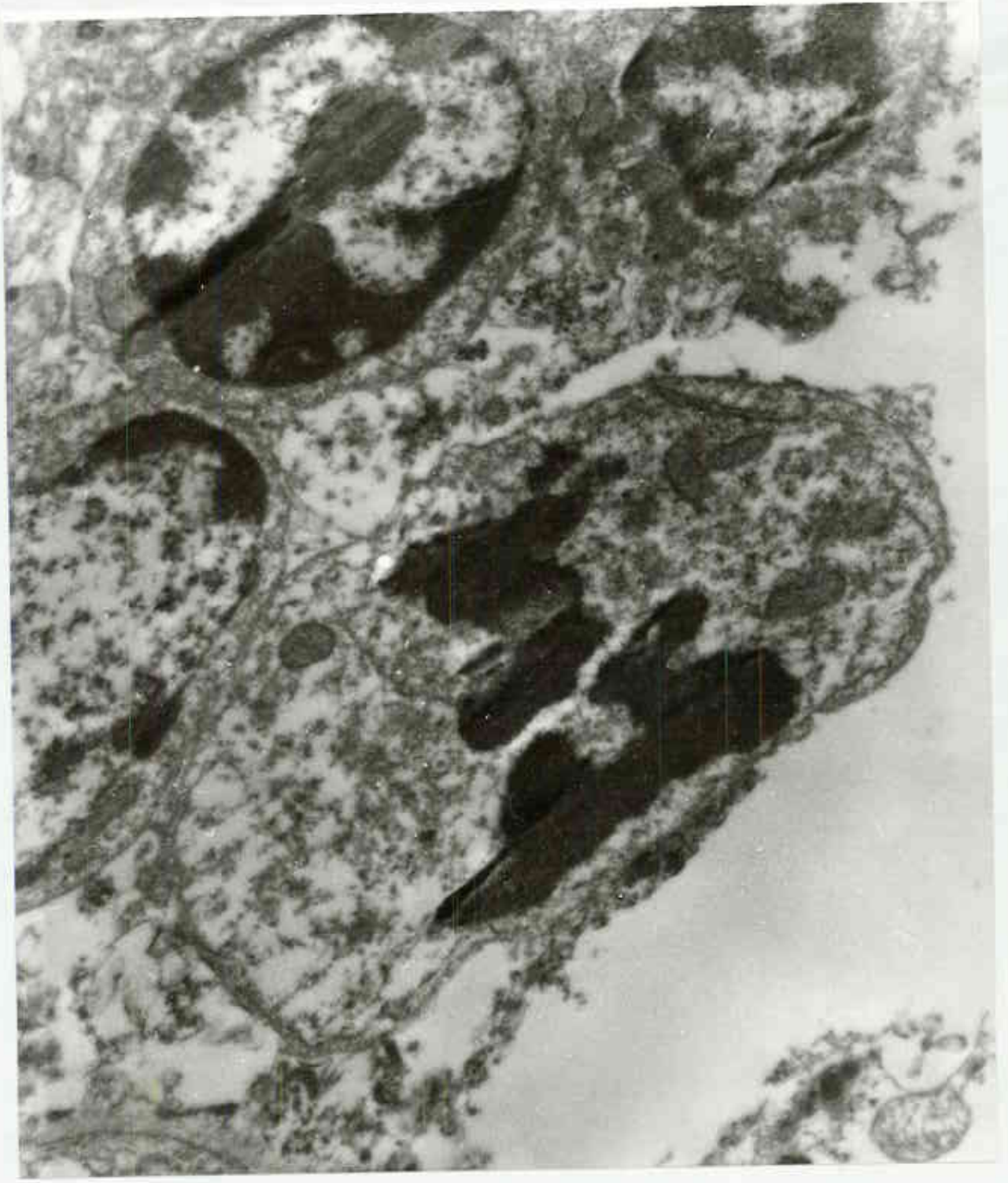
Şekil 43 : Normal timusda mitosun profaz safhasında bir limfosit.X 24000.



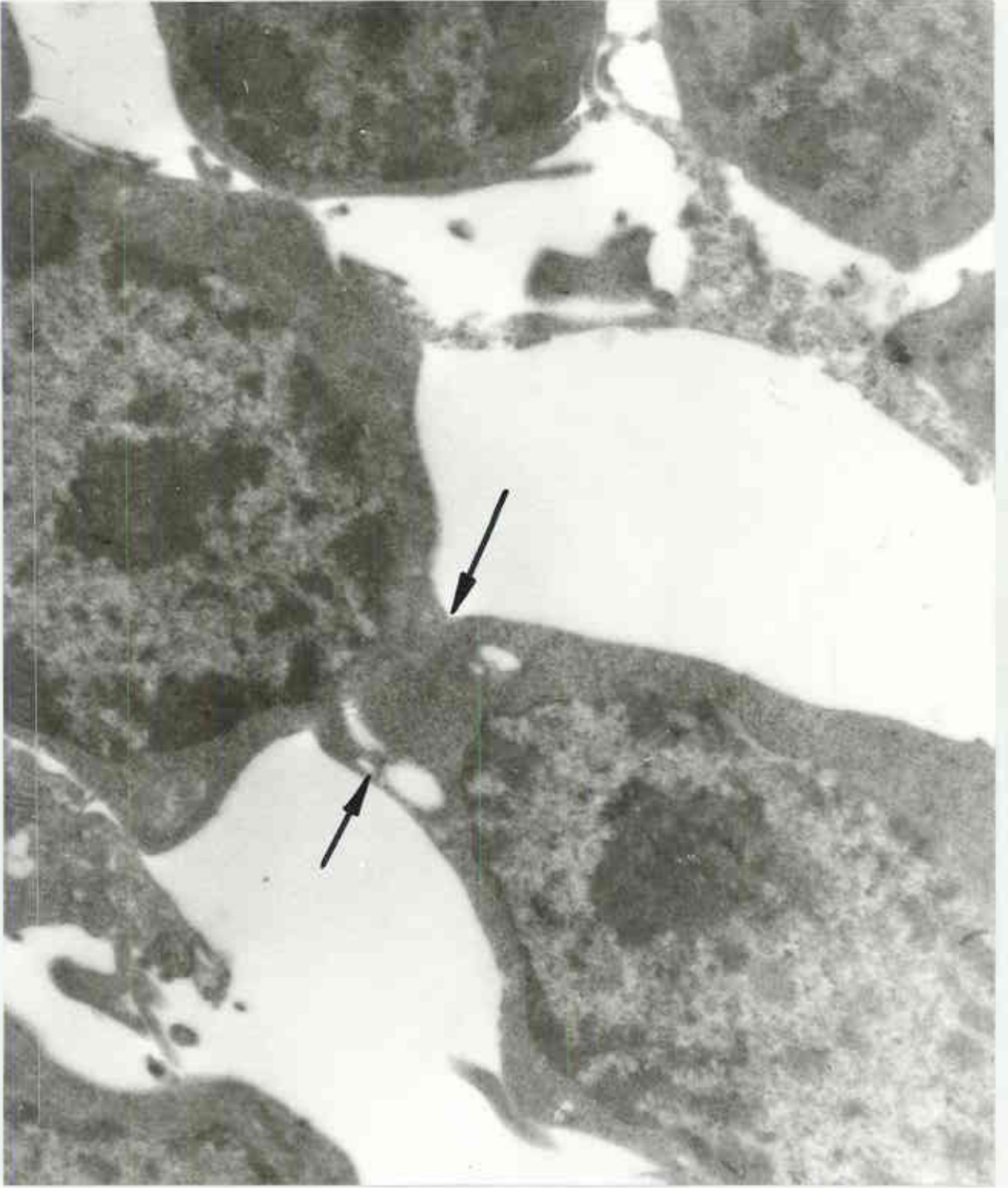
Şekil 44 : Hipersitumule timusda profaz safhasında bir limfosit.X 24000.



Şekil 45 : Situmule timusda profaz safhasında bir limfosit.X 24000.



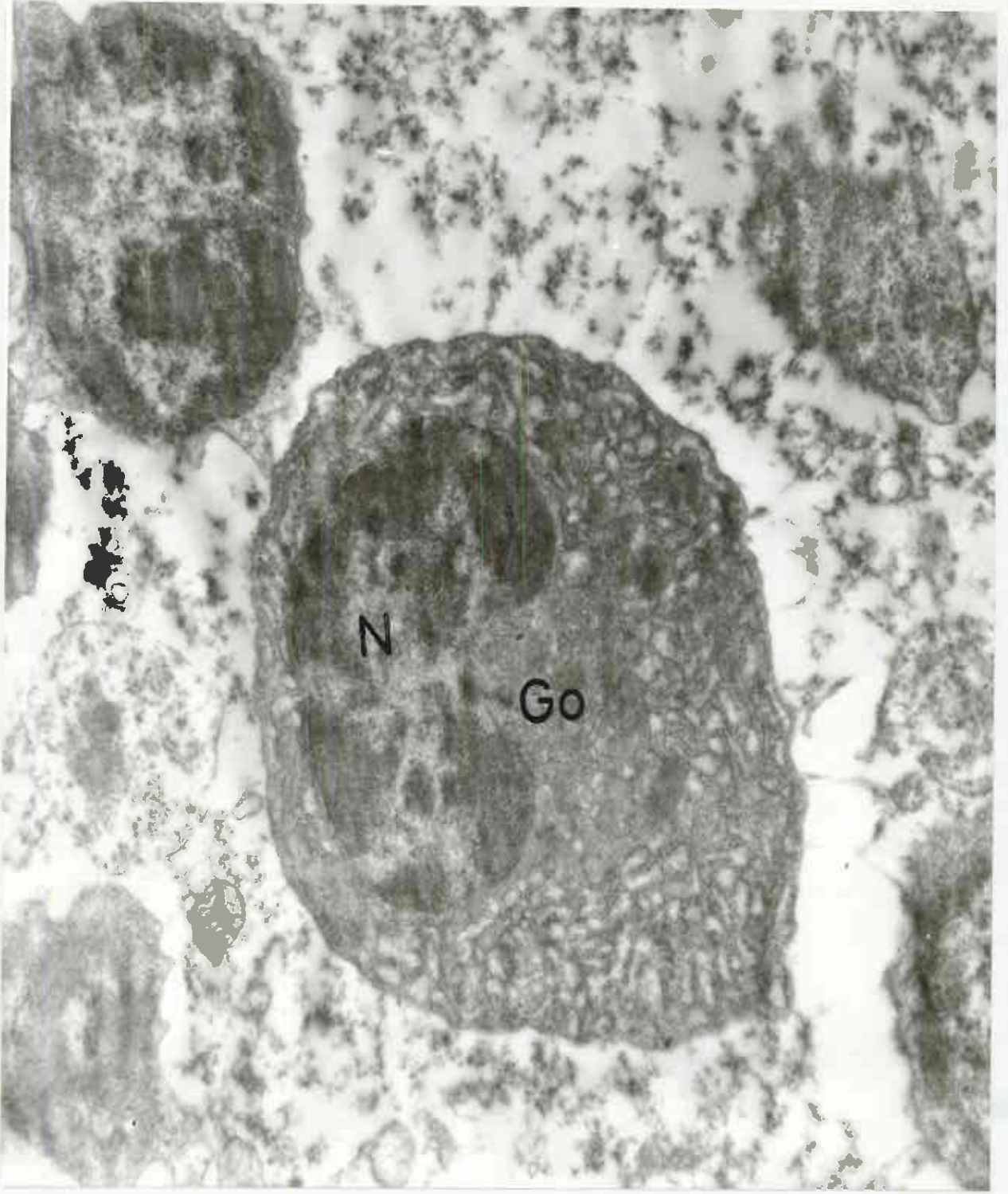
Şekil 46 : Sitomule timusda metafaz safhasında bir limfosit.X 24000.



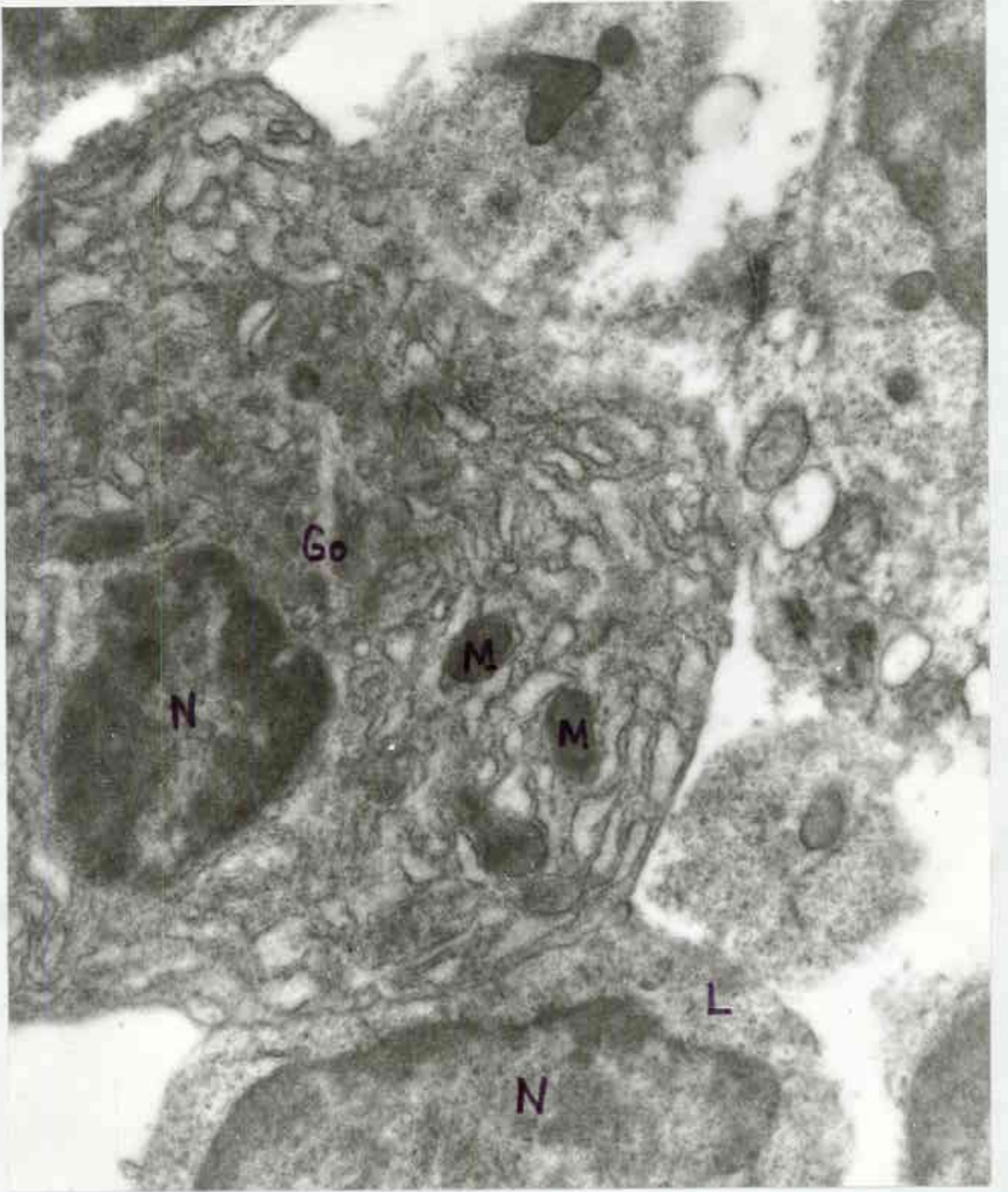
Şekil 47 : İki limfosit arasında sitoplasmik kaynaşma belirgin olarak dikkati çekmektedir. (Köprü teşekkülü-bridge formation-Intersection between cells).X 24000.



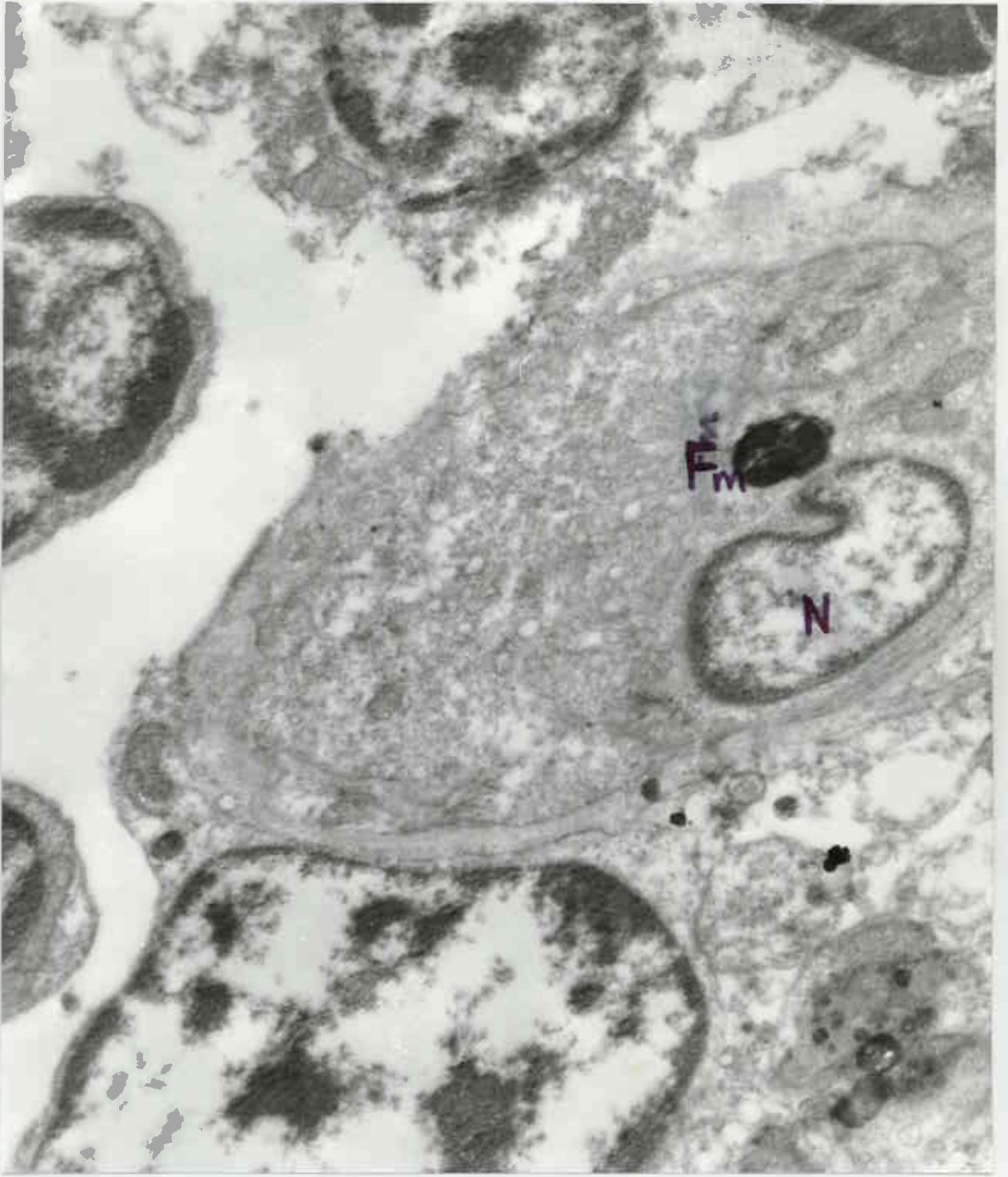
Şekil 48 : Şekil 21 in daha büyük büyütmede görünüşü.X 72000.



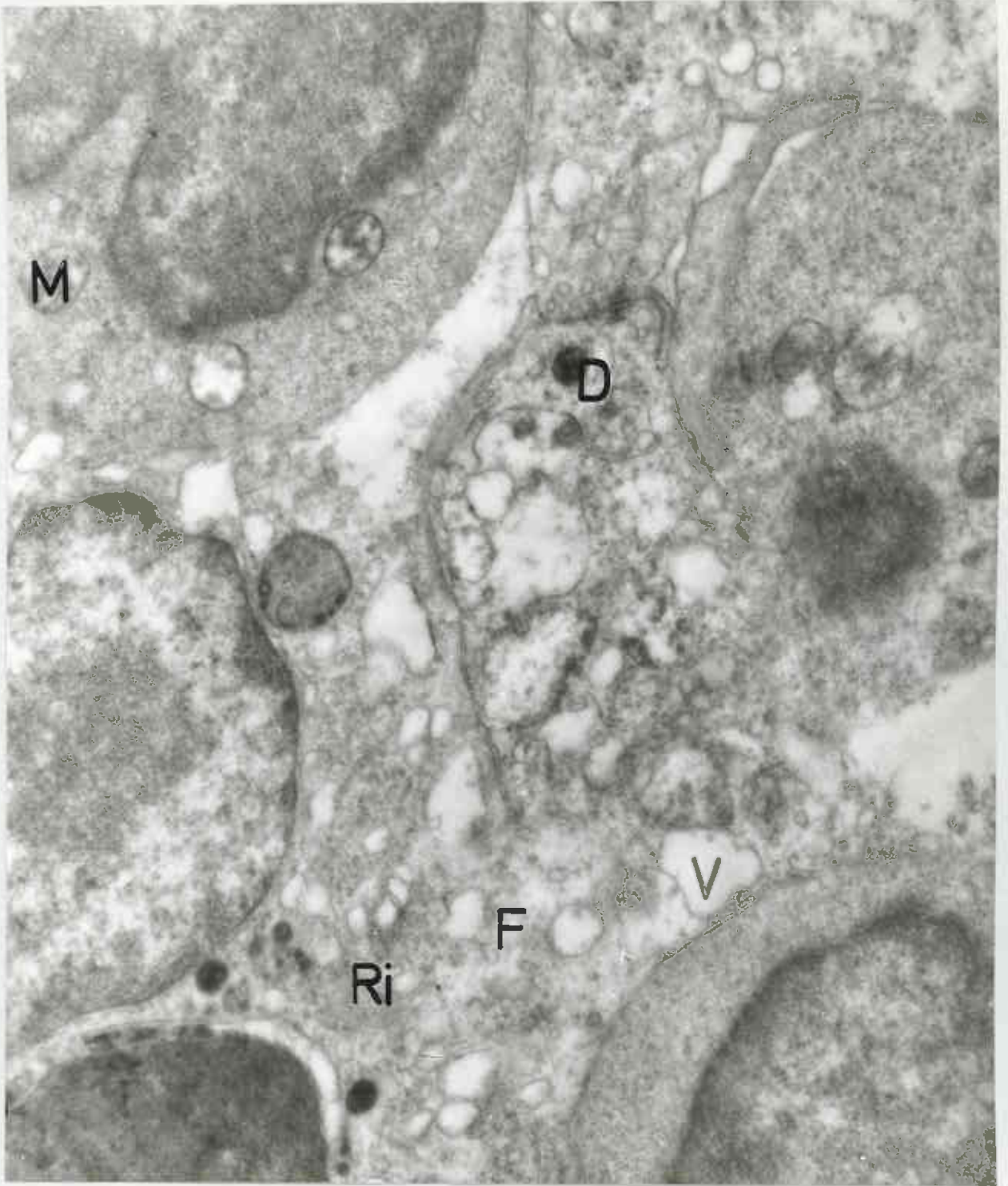
Şekil 49 : Situmule timusda bir plasma hücresi. Sisternaların dar ve ufak oluşu genç bir plasma hücresi olduğuna delildir.X 24000.



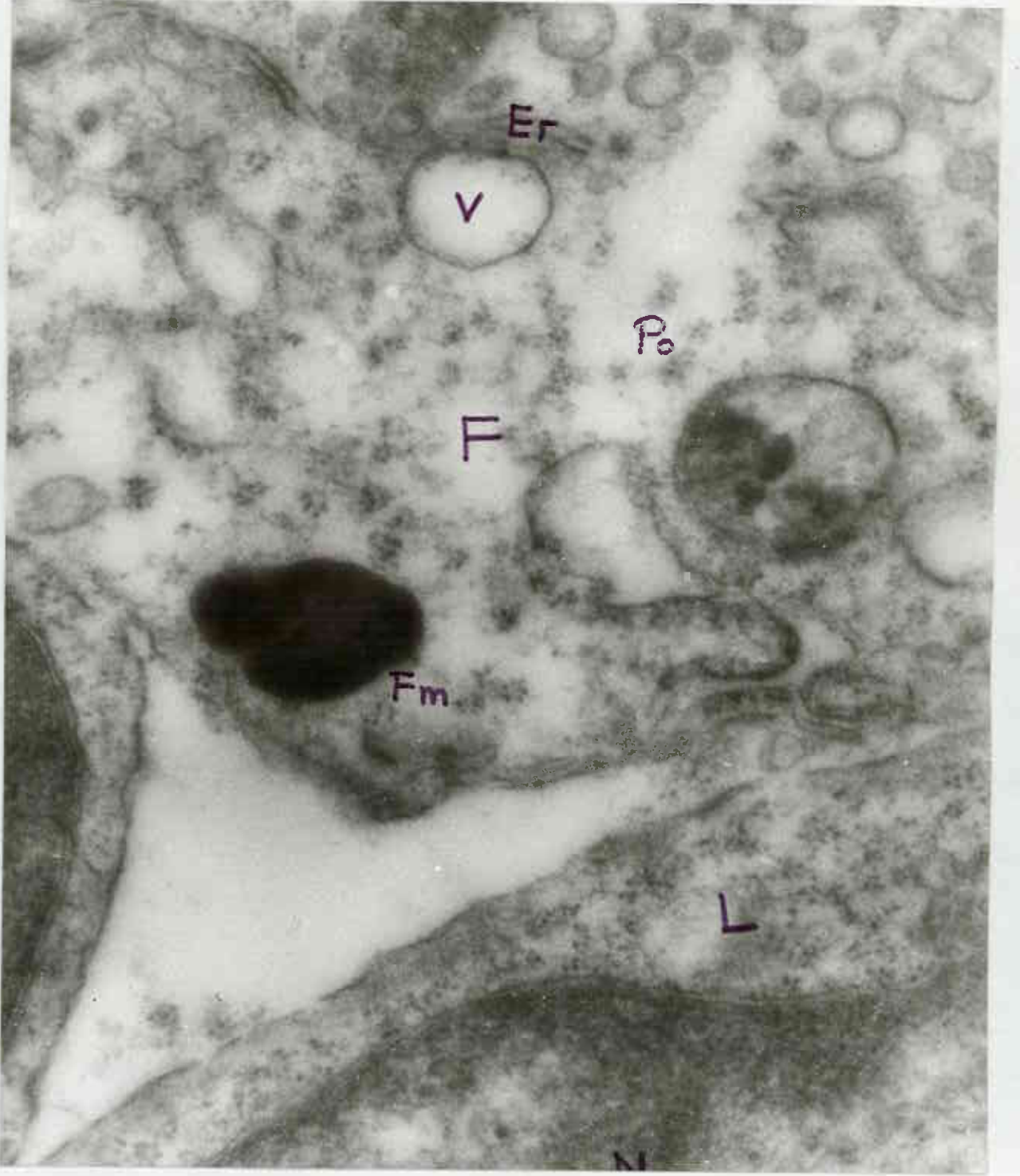
Şekil 50 : Olgun bir plasma hücresi. Geniş sisternalar ve büyük bir Golgi sahası dikkati çekmektedir. X 24000.



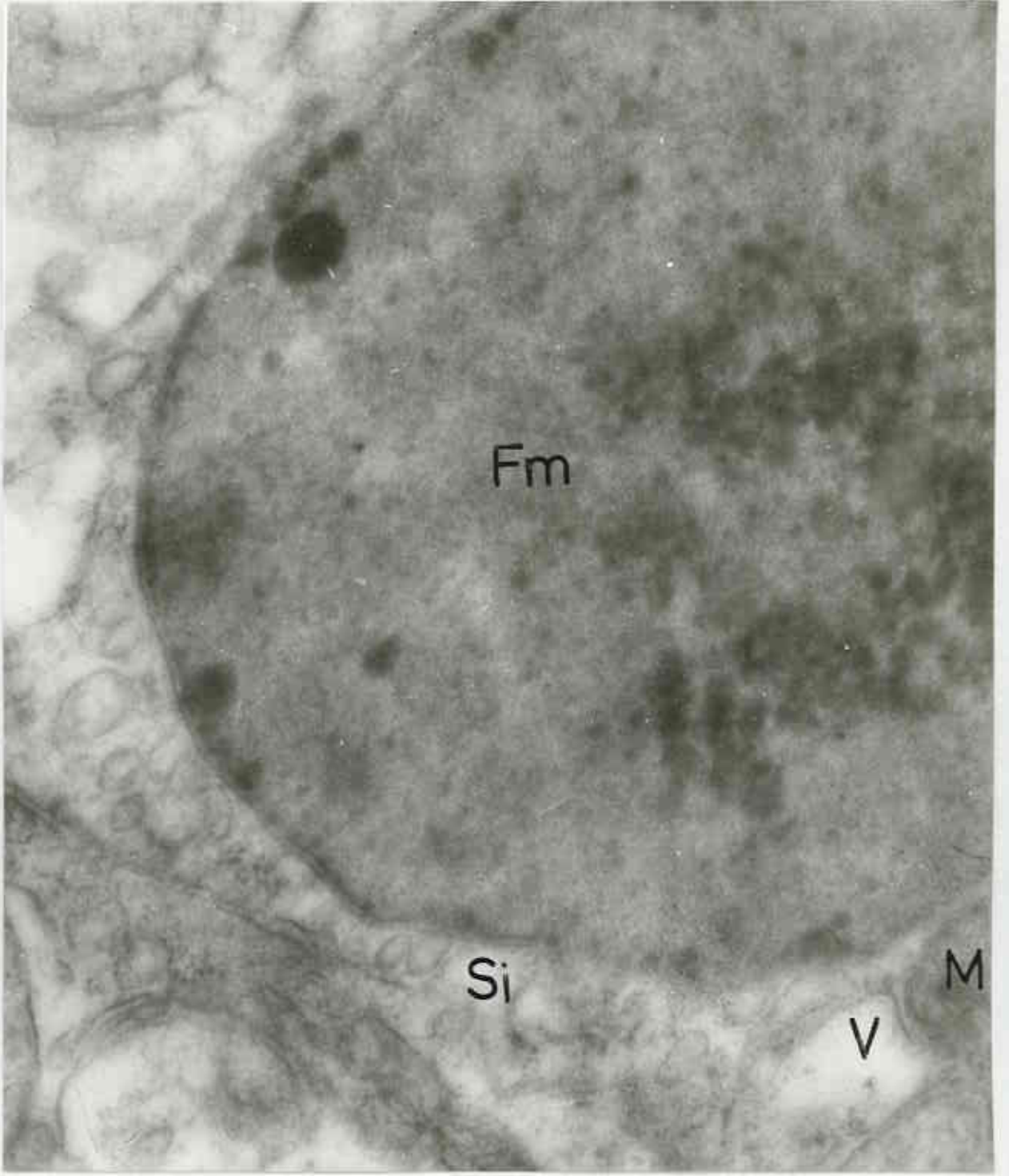
Şekil 51 : Sitomule timusda fagositik hücre. Bu büyütmde hücrenin bir kısmı görülebilmektedir.(N),nukleus;(Fm) fagositik materyal. X 24000.



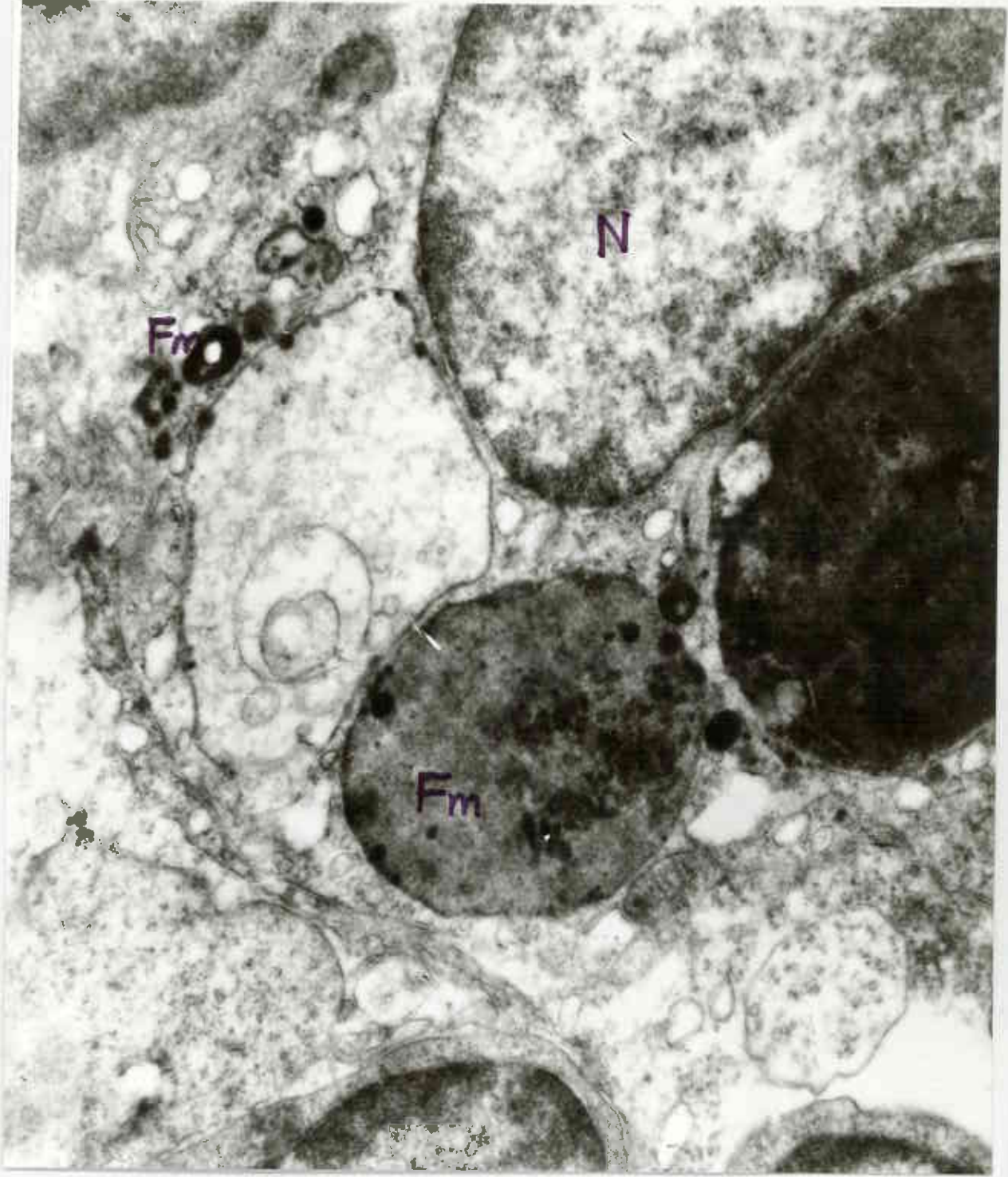
Şekil 52 : Fagositik retikuler hücre. Sitoplasmada ribosomlar (RI) vakuoller (V) ve Dens materyal (D) dikkati çekmektedir. X 24000.



Şekil 53 : Fagositik retikuler hücrenin bir kısmı görülmektedir. (Po), poli-
lison; (V), vakuol; (Er), Endoplasmik retikulum (Fm), Fagosi-
tik materyal. X 72000.



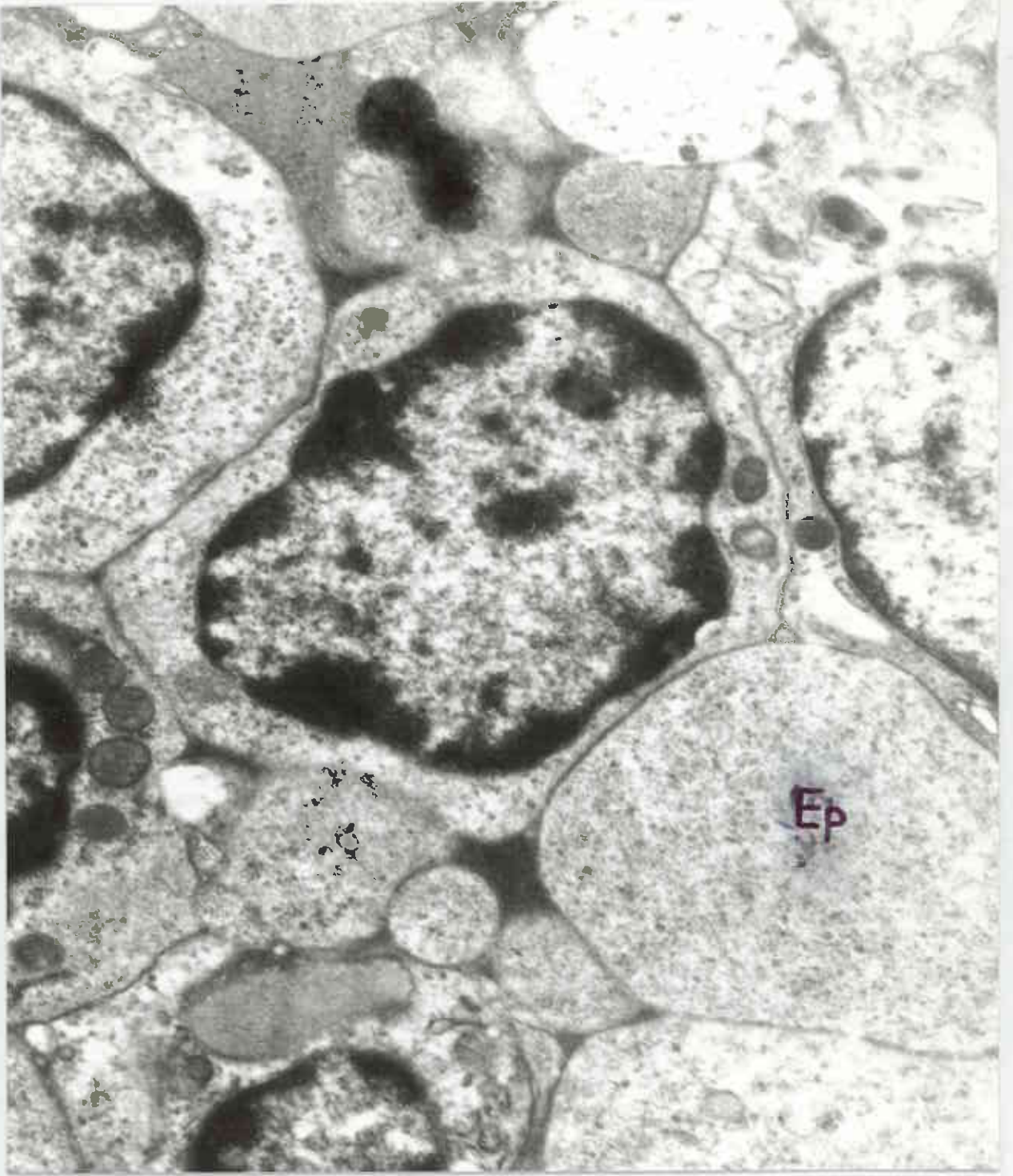
Şekil 54 : Büyük bir fagositik materyal (Fm) dikkati çekmektedir.X 72000.



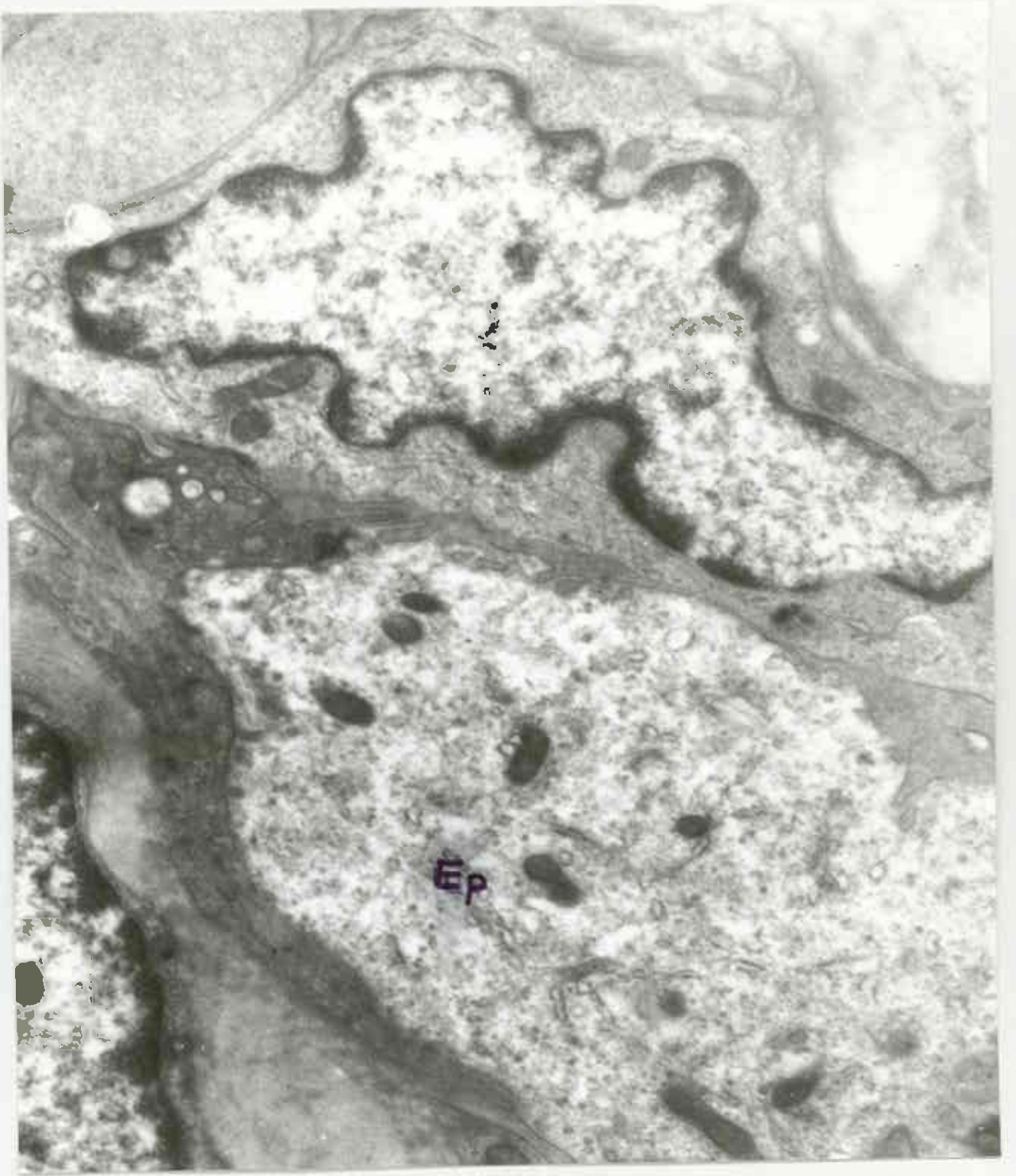
Şekil 55 : Fagositik retikuler hücre.X 24000.



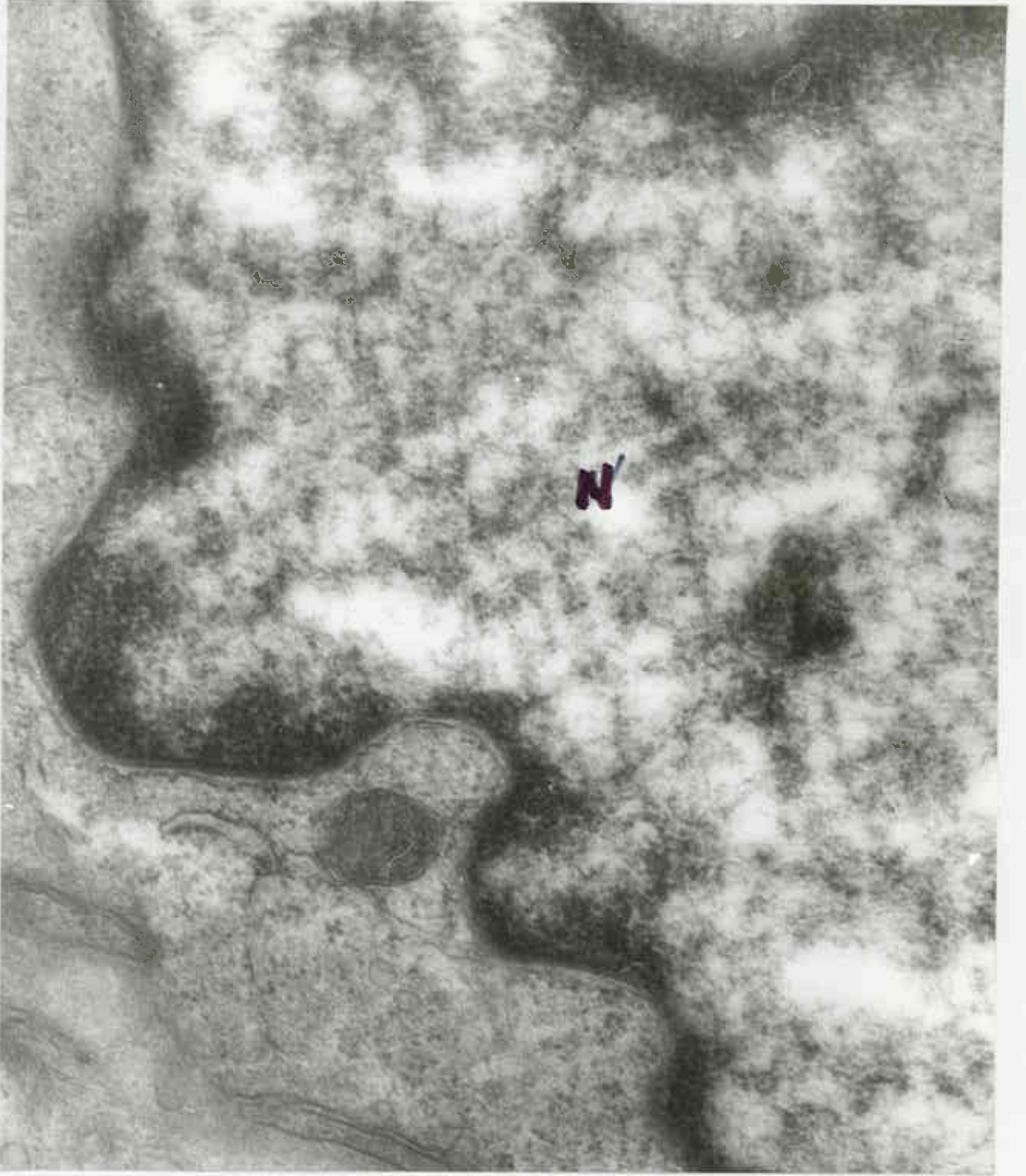
Şekil 56 : Fagositik retikuler hücrede iç içe girmiş vakuol. X 72000.



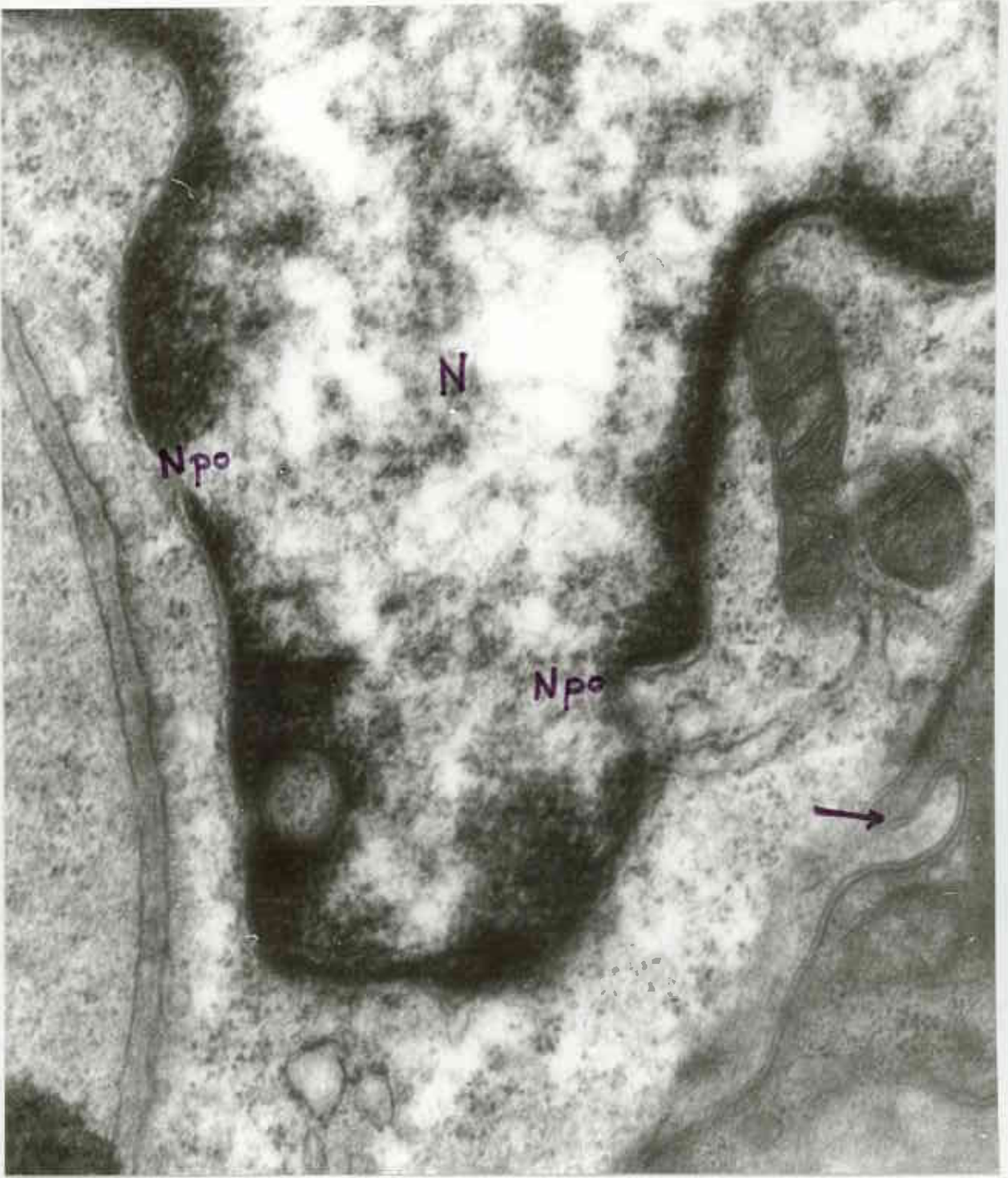
Şekil 57 : Limfositler arasında uzanan epiteloid hücre (Ep) uzantıları dikkati çekmektedir. X 24000.



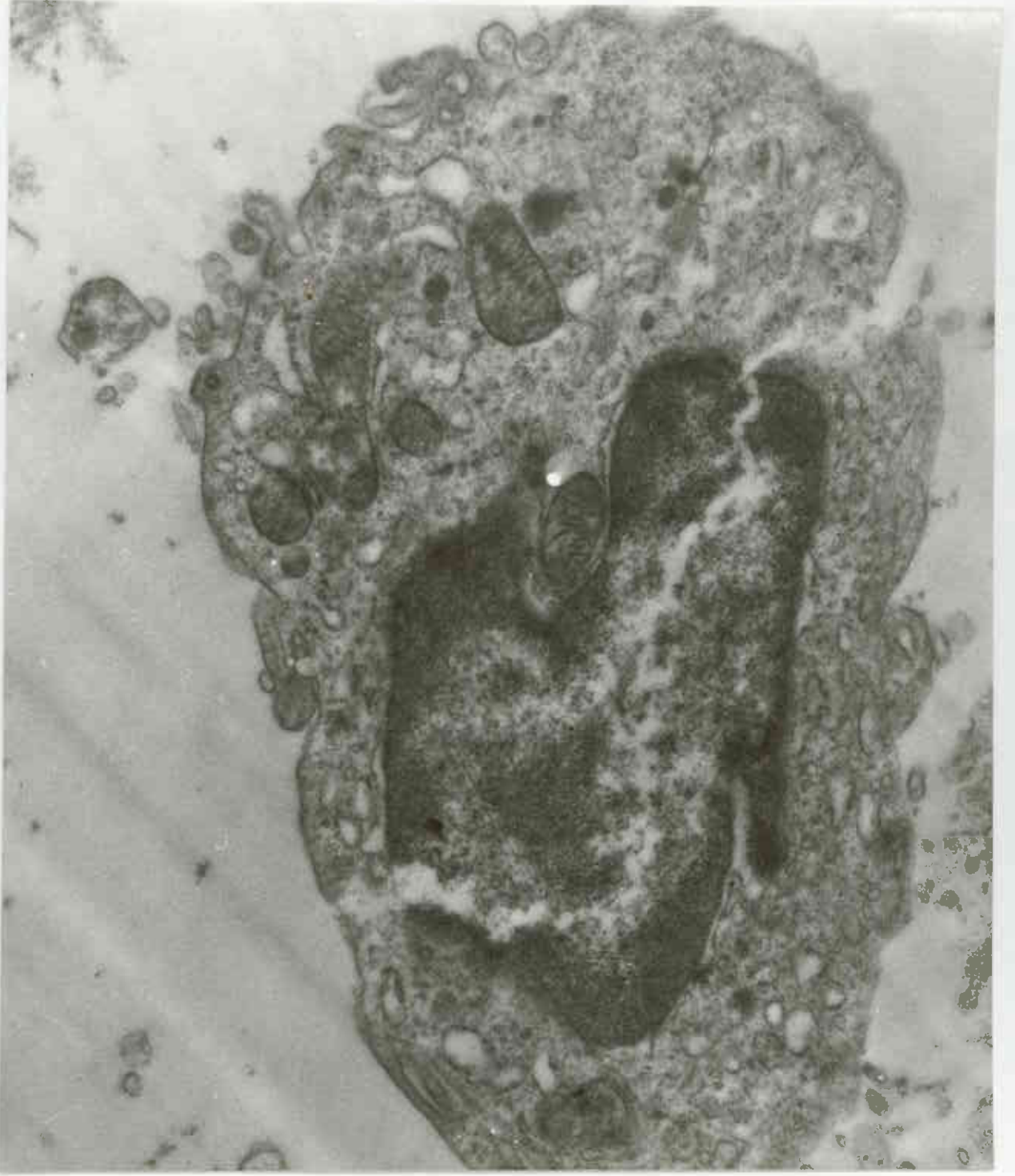
Şekil 58 : Epiteloid retüküler hücre. X 24000.



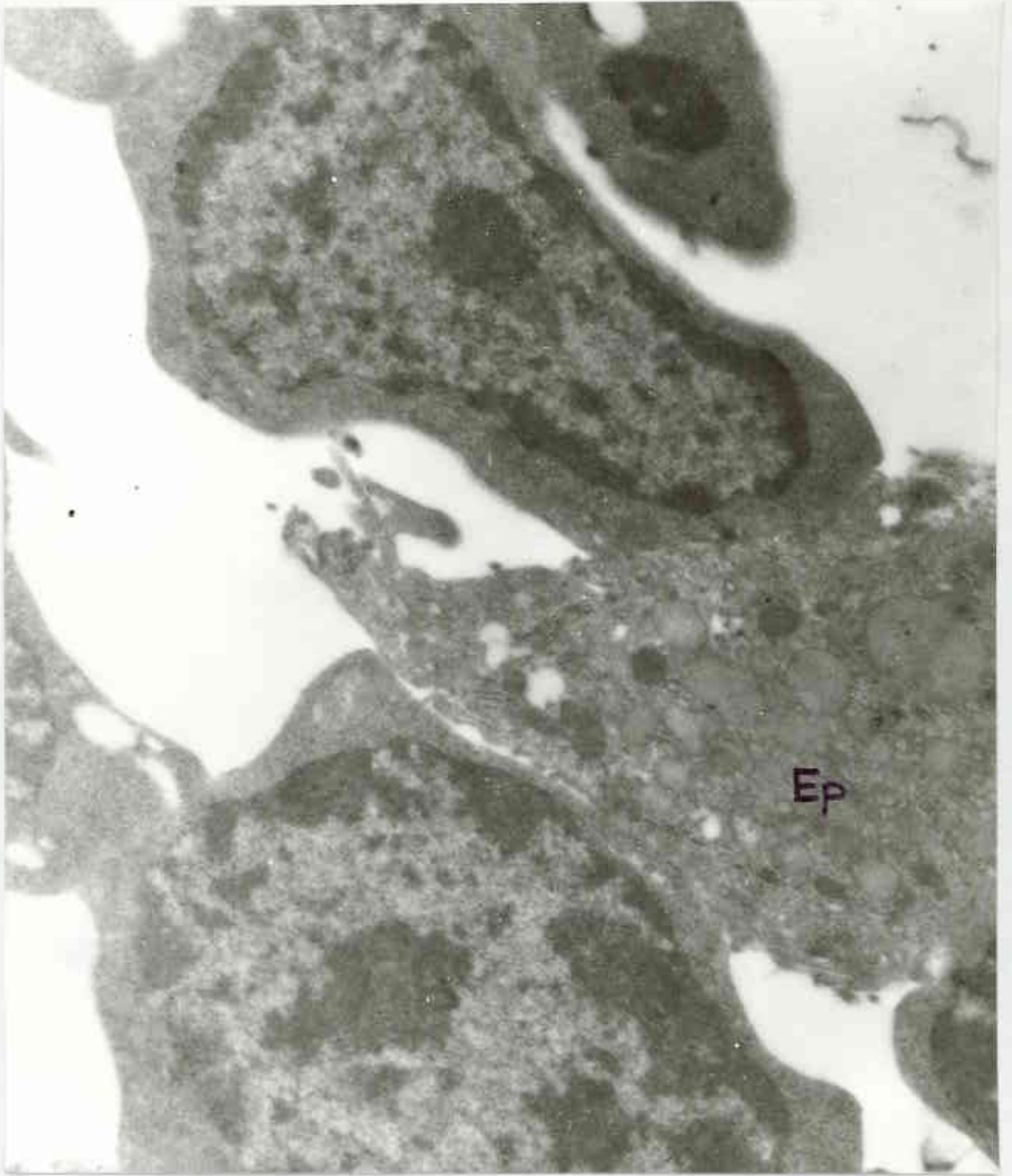
Şekil 59 : Epitelial hücre nükleusu görülmektedir. X 72000.



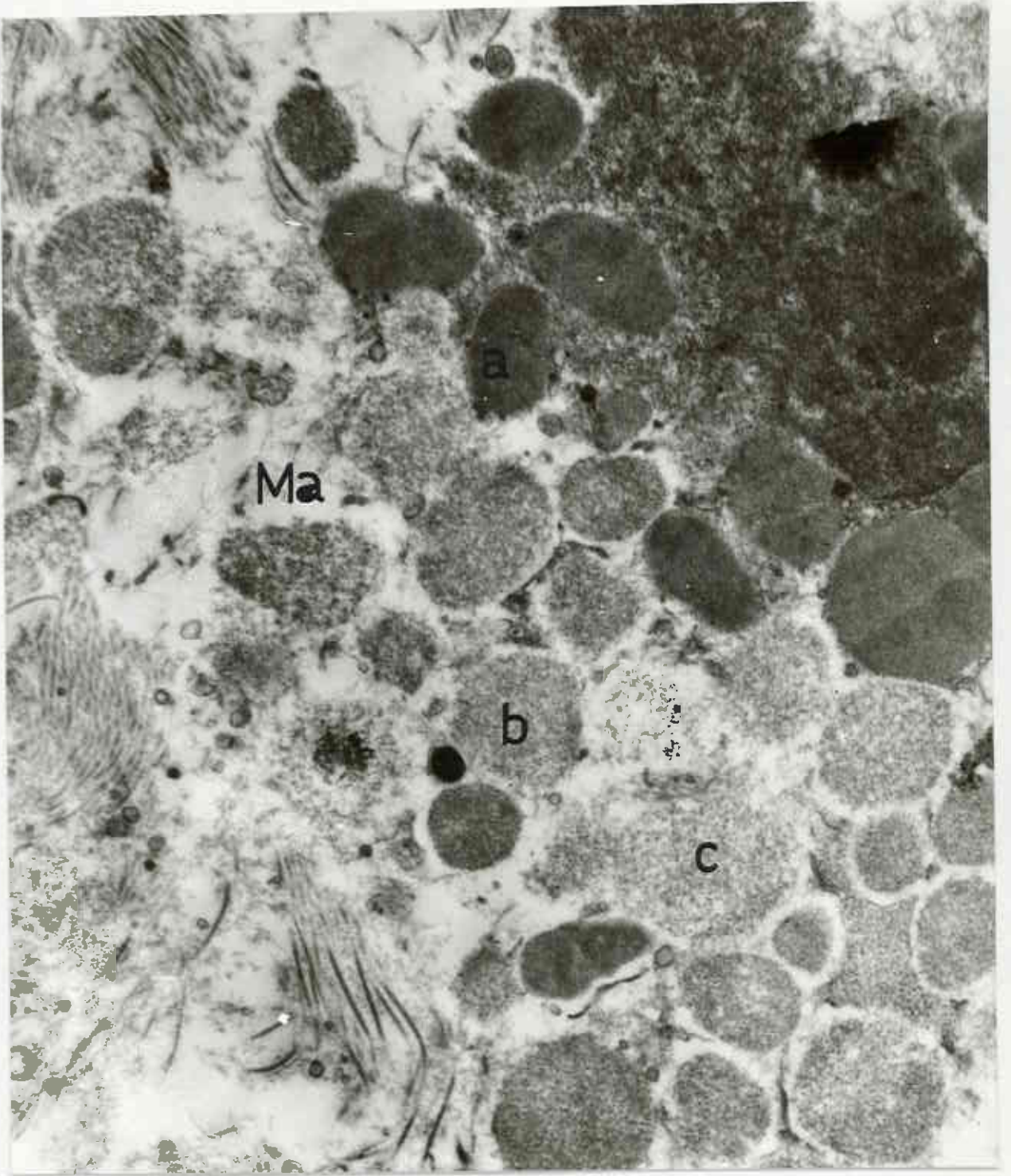
Şekil 60 : Epiteloid hücre nükleusu (N), Nükleusta kromatin yoğunluğu periferde yoğun, nüklear poruslar (Npo) aşikâr ve ünit membran bir özellik göstermektedir (Ok işaretli) 72000.



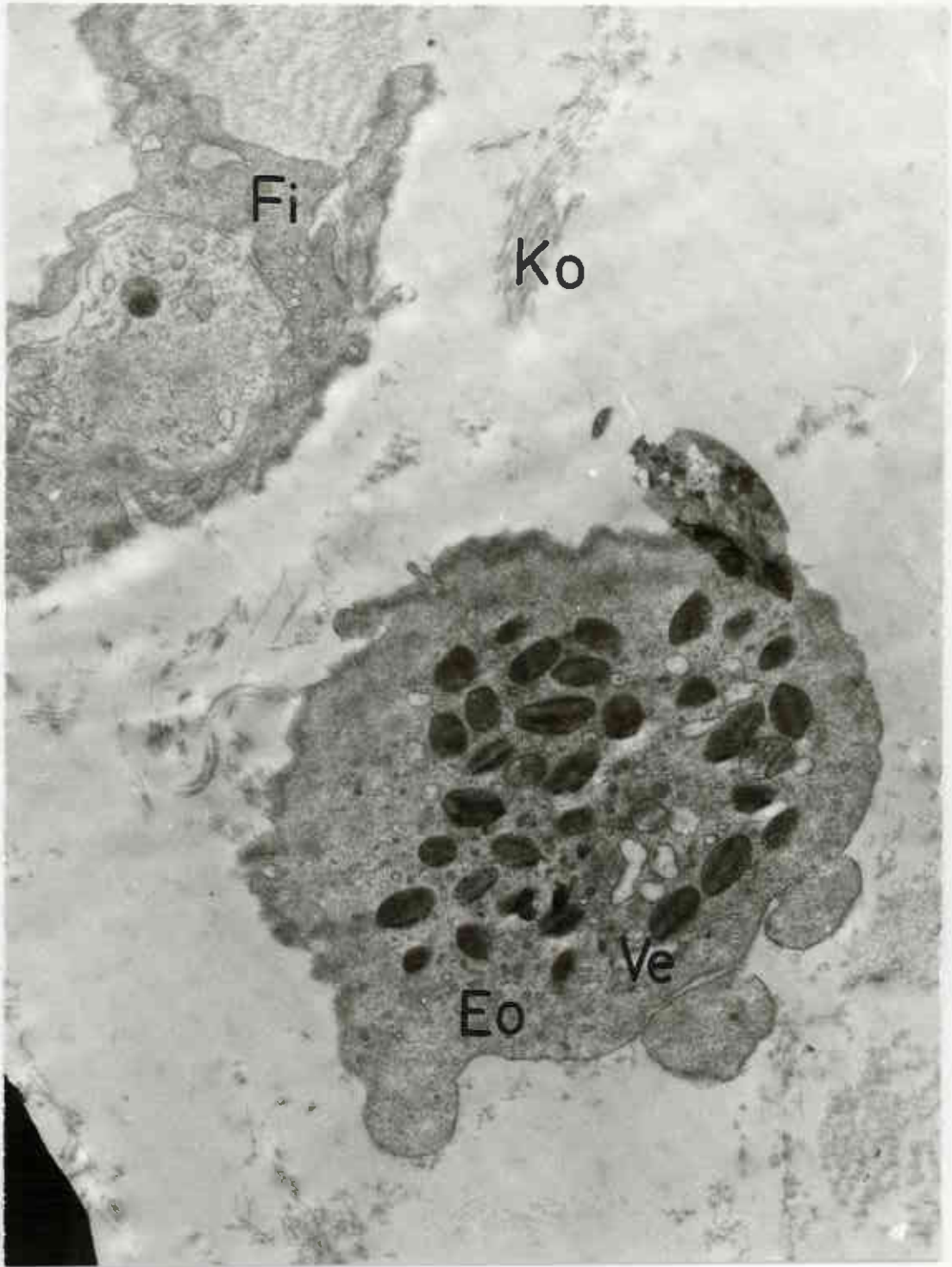
Şekil 61 : Epiteloid retikuler hücre. Genel görünüş itibariyle fagositik hücreden pek ayırt edilmemektedir. Polisomlar, Ribosomlar vakouller mitokondriumları ile aktif hücre görünümündedir. X 24000.



Şekil 62 : Bir grup epiteloid hücre içerisinde salgı granüllerini hatırlatan yarı dens değişik hacimde granüller dikkati çekmektedir.
X 24000.



Şekil 63 : Hipersitumule timusda mast hücresinin (Ma) bir kısmı görülmektedir. Sitoplasmada a, b, c granülleri farklı bir şekilde görülmektedir. X 24000.



Şekil 64 : Eosinofil (Eo); (Fi), Fibroblast; (Ko), kollajen fibriller
(Ve), Vesikül.X 24000.



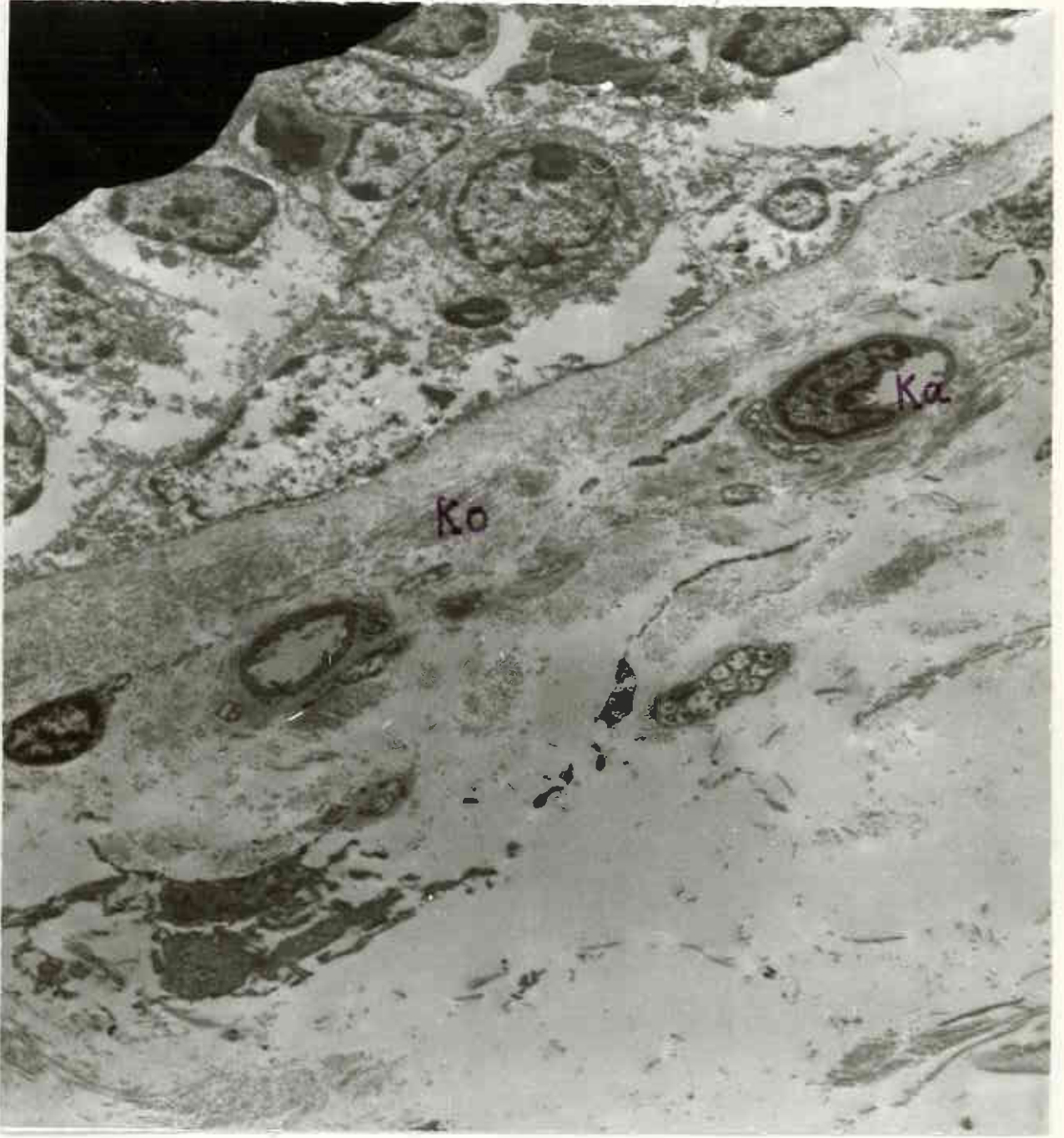
Şekil 65 : Bir kapiller kesiti. Bir endotel hücresi kapilleri çevirmekte lümeni bir eritrosit doldurmaktadır. Endotelin dışında kalın bir basal lamina ve onunun dışında epitteloid hücre uzantısı çepeçevre yer almaktadır.X 20,000.



Şekil 66 : Kapiller kesiti. Basal laminanın dışındaki epiteloid retiküler nücrede tonoflamanlar (Tf) aşikâr olarak görülmektedir.
X 24000.



Şekil 67 : Diğer bir kapiller.X 24000.



Şekil 68 : Lobulusu çeviren stroma görülmektedir. (Ka), kapiller;
(Ko), kollegen fibriller. 67000.