

7478

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Başkan:
Prof.Dr.Feriha ÖZ

TİMUSUN
AKSİDENTAL ATROFİSİ - STRES İNVOŁÜSYONU
(Mikroskopik Değerlendirme)

(Uzmanlık Tezi)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi


Dr.Sergülen Dervişoğlu

İstanbul - 1989

- İÇİNDEKİLER -

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1-2
AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	4-17
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR	19-27
TABLolar, ŞEKİLLER ve GRAFİKLER	28-43
TARTIŞMA	44-65
SONUÇ	66-68
ÖZET	69
KAYNAKLAR	70-75
RESİMLER	76-91

G İ R İ Ő

Timus, organizmanın en az anlaşılmıő organlarından birisidir. Yıllarca, ani bebek ölümü sendromlarından sorumlu tutulan timus, immün sistemdeki fonksiyonel öneminin anlaşılması ile, suçlanan organ konumundan, kahraman organ konumuna geçmiştir(30).

Bugün, timusun immün sistem için gerekliliği, tartışılmaz bir biçimde kabul edilmektedir. 1930 ve 1940'larda status timolenfatikus nedeni ile oluőtuđu sanılan ani bebek ölümlerinden koruma nedeni ile, timusa yönelik, mediasten ışınlaması yapılırken(21), artık günümüzde timusun bu açıdan masum olduğu anlaşılmıőtır(30).

Bu yüzyılın başlangıcında, malnutrisyon ve değişik hastalıklarda gözlenen kaőeksideki timus atrofisi incelenerek, timositlerin ani piknozuna bağlı, timus boyutundaki azalma, Dustin tarafından "Karyoklastik Çok" adı altında tarif edilmiştir(6). Hammar 1929 yılında yaptığı araőtırmada, hastalıktan ölen çocukların timuslarının, kaza ile ani ölen çocuklara göre, daha küçük olduğunu görmüş, Boyd 1932 de timus atrofisinin, hastalıklarla ortaya çıktığını öne sürmüştür(6). Daha sonra, timustaki fonksiyonel ve morfolojik değişikliklerin (Selye 1936, Lebland 1938) adrenokortikotrop hormonlarla geliştiği bildirilerek, timus atrofisinin insanlarda, nonspesifik önemli bir stresi takip eden alarm sendromunun bir parçası olduğu vurgulanmıőtır(6).

Timus, gebelik, laktasyon, açlık gibi fizyolojik durumlarda da belirgin bir involüsyon göstermekle birlikte, bu genellikle geçici olup, sonradan regenere olabilmektedir(6, 22,41).

Timusun, edinsel prekoks involüsyona uğradıktan sonra regenere olamadığı, bazı yazarlarca kronik atrofi olarak da adlandırılan ileri derecede aksidental atrofide, immünolojik fonksiyonların etkilenip etkilenmediği tartışmalıdır(9,12, 22). Griffith, eğer hasta aksidental involüsyona sebep olan primer hastalıktan iyileşirse, immün sistemde bir yetmezlik kalmadığını öne sürmektedir(9). Bazı yazarlar timusun immünite için, sadece çocukluk döneminde önem taşıdığını savunurken, Kendal, Clarke ve Steinmann, erişkinlerde de yaşa bağlı involüsyonunu tamamlamış timusun bile immunkompetan olabileceğini ve timik epitelin timus hormonlarını ürettiğini bildirmişlerdir(10,22,40). Bundan da anlaşılacağı üzere timus, bebeklikte daha fazla olmak üzere tüm yaşam boyunca önemini koruyan bir organdır.

Timusun mikroçevresini oluşturan medulla içinde birbiri ile bağlantılı retikulum hücreleri (interdigitating retikulum hücresi), timositler, epitelial hücreler ve mezenkimal hücreler arasındaki kompleks etkileşimin, involüsyon sırasındaki kinetiği ve sonuçtan nasıl etkilendiği henüz tam olarak anlaşılammıştır(6).

A M A Ç

1930'lu yıllarda başka türlü gizem taşıyan timus, 1960 lardan itibaren immunolojinin gelişmesi ile açıklık kazanırken, bugün, fizyolojik ya da aksidental atrofiden sonra görevini kaybedip kaybetmediği konusunda tartışmalara yol açmaktadır. Literatürde, aksidental atrofinin sebepleri belirtilmekte, fakat atrofik timusun morfolojik özelliklerinin ayrıntısı üzerinde çok az denilecek kadar sayılı araştırma olduğu görülmektedir. Otopsi materyelimizde, sıklıkla karşılaştığımız timus atrofisini inceleyip, eşlik eden ya da ona sebep olan bulguları ve morfolojik değişiklikleri ayrıntıları ile görmek istedik ve bu amaçla çalışmamızı yaptık.

GENEL BİLGİLER

Timus, insan dahil memelilerin çoğunda ön mediastende yerleşmiş, kendine özgü nitelikleri olan bir organdır(11). T lenfositlerinin gelişiminde önemli rol oynayan timus, Miller'in yeni doğmuş farelerdeki, timektomiye dayanan çalışmalarından beri, hücre sel ve humoral immün yanıt için gerekliliği yönünden birçok araştırmacının odağı olmuştur(8,9,13, 21).

Anatomi

Anatomik olarak timus, fibröz kapsülle çevrili iki lobdan oluşmuş, piramid şeklinde bir organdır(28,29). Gevşek bir bağ dokusu ile iki lob birbirine tutunmuştur(9,11,25,28).

Timus, sternumun arkasından yukarı doğru 1 cm ya da en çok tiroid istmusuna kadar uzanan bir lingual parça içerir. Daha geniş olan üçgen şeklindeki kitlesi, kalbin tabanını ve büyük damarları örter(25,28). Timus, sternum ve perikarda sıkıca yapışıktır ve vena innominatayı çevreler(25).

Timusun damarlanması inferior tiroid arterin, internal mammarian arterin ve perikardiofrenik arterin dalları ile olur. İnervasyonu nervus vagus ve servikal sempatik sinirlerle sağlanır(28).

Gelişmesi tamamlanmış timus, pembe renkli olup, formalin tesbitinden sonra gri renk alır. Yaşa bağlı involüsyonla içerdiği olgun tipte yağ dokusunun artmasına bağlı olarak rengi sarılaşır(28).

Boyutu çok değişkendir(9,11,25,28,38,41). İnutero dönemde hızla büyüyerek vücut ağırlığına oranla en yüksek ağırlığına doğumda ulaşır(23,30). Bu dönemde ortalama ağırlığı 22 gr.dır. Pubertede 34 gr.a kadar çıkar. Timusun ağırlığı, her yaşta normal sınırlar içinde bile çok değişkendir(11) (Tablo 1).

Puberteyi takiben, timus parankimi azalarak yerini yağlı doku alır. Fakat şu hatırlanmalıdır ki, timus hiçbir zaman ortadan kalkmaz. Küçük bir yastıkcık şeklinde medias-tende kalır(7,8,11,23,29).

Timusun Gelişimi

Timus, embriyolojik olarak intrauterin yaşamın 6.haftasında her iki 3.faringeal kesenin endoderminden gelişerek ortaya çıkar. Bazan 3.faringeal kese ile birlikte, 4.faringeal kese endoderminden de gelişebilir(4,7,9,11,13,23,24,25,27,29,30,41,42,45). Bu gelişmeyi paratiroid bezle birlikte yapan(28) timusun gelişimine, servikal sinüsün ektodermal yaprağının da katıldığı belirtilmektedir(11) (Şekil 1).

Timus, boyunda üst mediastende kalpten çıkan, büyük damarlar hizasına doğru inen bir çift epitelial yapıdan gelişirken, bu iki lob bağ dokusu ile birbirine bağlanır. Servikal kısım genellikle asimetric olup, değişkenlikler gösterir. Tiroid üst kısmına ya da, orta hatta farklı yerlere uzanabileceği gibi, parçalara ayrılarak ektopik timus dokularını oluşturabilir(7,9,11).

Elektron mikroskobu incelemelerinde timus primordiumunun 8.gebelik haftasında hemen tamamı ile epitelial hücrelerden yapıllı olduğu görülmüştür. Bu dönemde çevrede ve ortada yerleşim gösteren 2 tip epitelial hücre varlığı saptanmıştır. Erken timus primordiumunda faringeal kese epiteline benzer hücrelerin de görülebileceği bildirilmektedir(7). Bu hücreler 9.gebelik haftasında da seyrek olarak görülebilmekle birlikte, normal timusta ortadan kalkarlar(7).

Faringeal kese timusu geliştirmek üzere boyun bölgesine doğru göçerken, lümenini kaybederek, küçük hücrelerin solid bir kitlesi haline gelir. Zamanla bu hücreler retikulum ağına benzer bir durum alır(25). Aşağı doğru göç sırasında, saç ve sol loblar kalbin tabanında, büyük damarlar önünde yerleşirler ve sadece üst lob boyunda kalır. Bu lob trakeaya sıkıca yapışıkıdır(11). 8.gebelik haftasında timus artık inişini tamamlamış olup, brankial yarıkla ilişkisini yitirmiştir(28).

9.gebelik haftası boyunca bazofilik stem hücre ve lenfoid hücreler epitelial timus içinde görülmeye başlarlar(7,9, 24). Lenfositik hücrelerin orijini yıllarca tartışılmıştır. Koelliker, epitelial hücrelerin lenfositlere dönüştüğünü ileri sürmüştür. Ayrıca Hammar tarafından ortaya atılmış imigrasyon teorisinde ise lenfositlerin andifferansiye mezenkimal hücrelerden kaynaklanarak, büyük bazofilik hücreler halinde timik epitel ağı arasına göç ettiği bildirilmiştir(7, 30). Kromozom işaretleyicilerle de memelilerde pretimik hemopoetik hücrelerin, kemik iliğinden ve fütal karaciğerden timusa göç ettiği gösterilmiştir. Timusu işgal etmek üzere yönlendirilmiş, özellikleri T hücrelerine sınırlı, pretimik öncü hücreler orada proliferer olur ve lenfoid hücrelere doğru farklılaşırlar(7,16,40,41). Stutman 1982 de tüm pretimik öncü hücrelerin, timik humoral faktörler ya da interleukin 2 gibi timusa bağımlı ürünlerle etkilendiğini göstermişlerdir. Hat-

ta, erken yolk sac hücreleri bile, timus oluşmadan plasenter yoldan geçen maternal timik humoral faktörlerle etkilenmektedir(5,7).

Timustaki T-lenfosit öncüsü hücreler, 9.haftada timus epitel ağı içindeki kapillerler etrafında birikmeye başlamaktadır. 9-12.gebelik haftasında, korteks ve medulla ayrımının olmadığı dönemde, lenfositler tüm organa dağılmıştır(7). Bu lenfoid hücrelerin hem elektron mikroskopik, hem fonksiyonel incelenmesinde immatürite işaretleri taşıdığı gösterilmiştir(7).

Epitelial timus primordiumu, Neural Crest'den geliştiği sanılan bir mezenkim ile sarılıdır. Bu faringeal bölgenin mesoektodermi, timusun bağ dokusunu oluşturur ve 9-12.gebelik haftasında timusun periferi mezenkimal septumlarla bölünmeye başlar(7,9). 17.gebelik haftasında, bu septumlar kortikomedüller bileşkeye uzanırlar ve dallanarak genişlerler. Geç fetal dönemde ve doğumdan sonra, perivasküler alanlarda görülen arjirofilik lifler bu septumlardan yayılır(7).

Küçük damarların çevresinde doku boşlukları vardır(7, 21,22,40). Bunlar en çok korteks medulla sınırında görülür. Bu bölgeler, timik epitelial alan ile perifer arasında, hücre değişim yerini oluşturur(7,22). Elektron mikroskopik olarak, tüm perivasküler boşluklar timik epitelial hücreler ve onların bazal laminaları ile kuşatılmıştır(21). Dolanan hücreler, timik epitelial alandan perivasküler alana ya da ters yöne diapedez yolu ile geçer(7). Fetal yaşamda görülen hemopoez, özellikle granulopoez bu perivasküler alanlarda gerçekleşir. Postnatal dönemde ise bu bölgeler çok sayıda lenfosit ve diğer gezici hücreleri içerir(7).

Postnatal timusta görülen, histogenezi tartışmalı Hassal cisimciklerinin muhtemel öncüleri, 10-12.haftada timus

lobüllerinin orta kısmında belirlemeye başlar(8,9). Cordier ve Haumont'un 1980 yılında bildirdikleri çalışmaya göre timik endoderme belli bir oranda ektodermal hücre eklenmektedir. Hassal korpüsküllerinin, 2 ya da 3 büyük izole ektodermal hücrenin plak şeklinde dizelenmesi ile oluşmaya başladığı bildirilmektedir(7). Bu hücreler çoğalırken konsantrik dizilim gösterirler(31). Cisimciklerin oluşumu fötal period boyunca süregelen, postnatal dönemde de devam eden kesintisiz bir olay olduğundan, timus içinde değişik gelişme evrelerindeki Hassal korpüsküllerini görmek mümkündür(7).

14.gebelik haftasında korteks ve medulla ayrımı belirgin hale gelmeye başlar. Bu farklılaşma 17.haftada tamamlanır(7,9).

Timusun Histolojik Yapısı

Timusun histolojik yapısı intrauterin yaşam boyunca değişir. Erken dönemde epitelial elemanlar baskınken, 2. trimester sonunda yoğun lenfosit infiltrasyonu görülür(45).

Her iki timus lobu lobüllerden yapıldır(9,11,19,30). Lobüllerin arasında korteksten medullaya uzanan septumlar vardır(9,40).

Her lobül çevrede lenfositlerden oluşmuş, koyu renkli korteks ve iç tarafta daha soluk renkli medulladan yapıldır(11,19,22,23,29,30,40,43) (Şekil 2). Aralarındaki renk farkına rağmen, aslında korteks ve medullanın yapısı aynıdır. Her ikisi de lenfositler ve epitelial hücrelerden oluşmuştur, ancak bunların oranları değişiktir(11,19) (Resim 1).

Bazı araştırmacılar tarafından, korteks ve medulla lokalizasyonlu olan epitelial hücrelerin, elektron mikroskopik farklılıklar gösterdiği bildirilmekle birlikte, timusun her

yerinde birbirine benzer görünümde dirler(7,9). Kortikal epitelial hücreler, daha seyrek yerleşimli olup, sitoplazmik uzantıları ile birbirine tutunarak boşluklar oluştururlar. Bu boşluklarda hareketli lenfositler bulunur(9). Epitelial hücrelerin yüzeyinde bulunan bazal lamina, küçük kan damarları da dahil tüm timus parankimi dışı elemanları çevreler(9). Medüller epitelial hücreler daha sık yer almışlardır. Bunların sitoplazmik uzantıları künttür(9,43).

Epitelial hücrelerin uzantılarından dolayı eskiden sıkça kullanılan epitelial retiküler hücre deyimi, bunların mezenkimal kökenli olabileceği yönünde yanlış izlenim vermiştir. Elektron mikroskobu ile bu hücrelerin epitelial olduğu, içerdikleri tonofilamanlar ve desmozomal bağlantıların gösterilmesi ile ispatlanmıştır(11,27).

Hassal cisimcikleri, medullada yerleşen, timusa özgü yapılardır(41). Konsantrik dizilen epitelial hücrelerin kompleks tubuler yapılarından oluşurlar ve bu yapıların içlerinde keratinizasyon gösterirler(9,11,27,30,32). Bu cisimciklerin orta kısımları kistik ya da solid olabilir. Bazan içlerinde, degeneratif değişiklik sonucu hücre kırıntıları görülür(9,11,34). Bu cisimcikler içinde lenfositler, makrofajlar, eozinofil polimorflar bulunabilir(9).

İnsan timus stromasında epitelial hücrelerden başka bir sabit hücre daha gözlenmiştir. Bu da "İnterdigitating retikulum hücresi = IDC" olarak adlandırılmıştır(7,9). Muhtemelen monositogenik kökenli bu hücreler, mezenkimal septumlar lobülleri bölerken, medulla içine diapedezle girerler. 14.gebelik haftasından itibaren, medullada bol olarak bulunurlar(9,43). Bazan medüller timositler, IDC lerinin sitoplazmik uzantıları ile tamamen kuşatılırlar ve lenfosit hücrenin membranı ile yakın temas haline geçer(7). Timusta bu hücrelerin fonksiyonu bilinmemektedir(40).

Timusa kendine özgü, histolojik görünüşünü veren, korteks yerleşimli lenfositlerdir. Bu lenfositlerin % 15'ini oluşturan, büyük, mitoz gösteren lenfoblastlar ise özellikle dış korteksin kapsül altına rastlayan kısmında bulunurlar(9, 22,40). Bu kısımdan medullaya doğru, küçük, daha az aktif lenfositler bir geçiş gösterirler(9,22).

Timusta daha az oranda görülen diğer hücreler; eozinofiller, makrofajlar, PAS (+) pozitif hücreler, Langerhans hücreleri ve myoid hücrelerdir(9,11,29). Eozinofiller özellikle yenidoğan döneminde görülür(29). Makrofajlar, korteks ve medullada boldur. Eozinofiller, mast hücreleri, plazmositler ve periferik lenfositler perivasküler alanlarda yerleşirler(9). Mikroskopik, ultrastrüktürel ve immunohistokimyasal olarak çizgili kas hücresi özelliklerini taşıyan myoid hücreler, timik medullada özellikle yenidoğanda bol olmakla beraber, her yaşta az da olsa görülebilir(7,9,11,27,30). Bunların insan timusundaki fonksiyonu ve histogenezi bilinmemektedir(9,23). PAS (+) pozitif hücreler özellikle kortikomedüller bileşkede görülür ve daha çok involüsyona uğrayan timusta belirgindir. Bunların özelleşmiş makrofajlar mı, yoksa değişmiş epitel hücresi mi olduğu henüz bilinmemektedir(11).

Timusun Fonksiyonu

Timus, olgun T lenfositlerinin, immün sistemi düzenleyici ve hücrel immünitedeki rollerinin kazanılmasında önemli yer tutan, bir mikroçevre oluşturan organdır(9,13,16,24).

Timusun fonksiyonel açıdan en aktif olduğu dönem doğuma yakın dönemdir. Timus, normal hücrel immünitinin gelişimi ve bazı humoral immün yanıt için mutlak gerekli temel bir organdır(8,11,25,37,41).

T lenfositlerinin sitotoksitesi, lenfokin üretimi,

immün yanıtta yardımcı, baskılayıcı ve yükseltici rolleri için etkileyici ve düzenleyici bir fonksiyona sahiptir(9).

Fonksiyonel T lenfositleri ve onların öncü hücreleri, hematopoetik hücrelerin kemik iliğinden timusa göçünden sonra gelişen, intratimik ve posttimik olaylar sonucunda nitelik kazanırlar(9,13,43). Timus içinde, lenfoid hücrelerin geçirdiği farklılaşma, T hücre işaretleyicileri ile immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Bu farklılaşma subkortikal alandan medullaya doğru gerçekleşmektedir. Medüller timositler, periferik T lenfositleri ile hemen hemen aynı fenotipik özellikleri taşımaktadır. Kortikal timositler ise immatürite işaretleri taşırlar(9,15).

Bu hücrelerin timus içinde farklılaşmaları için timik epitelial hücrelerle doğrudan teması gereklidir(9,22,24,29,37,40,43). Muhtemelen timik epitelial hücrelerde üretilen, olgunlaştırıcı etkileri olan pek çok timik hormon bulunmuştur. Bu hormonlar öncü hücrelerin ve T lenfositlerinin farklılaşmasını sağlar(3,5,9,23,24,29,36,41). Bu hormonlar, thymosine, thymulin, thymopoietin, facteur thymic Serique ve thymic humoral faktördür(9,10,14,17,22,27,28,32). Bu nedenle endokrin timus deyiimi ortaya atılmıştır(20,36).

TİMUS İNVLÜSYONU

Yaşa Bağlı ve Aksidental İnvölüsyon (Stres involüsyonu, Prekoks involüsyon, Aksidental atrofi, Prematür atrofi, Edinsel involüsyon)

Sağlıklı bir insanda timus, puberteden sonra normal olarak involüsyona uğrar(25). Yaşa bağlı involüsyonda timus parankiminde ilerleyici bir kayıp vardır. Bu kaybın yerini yağ dokusu alır(11,38,41). Yaşa bağlı involüsyonun en çarpıcı özelliği kortikal bölgelerde izlenir. Bu da çok sayıda

olan kortikal lenfositlerin azalmasıdır(11). Başlangıçta genel yapı korunmuştur, yaş ilerledikçe timus, yağlı doku içinde büzülmüş, iğsi epitelial hücrelerin kordonlarından yapıllı hale gelir ve arada çok az lenfosit içerir(4,11).

Timus, bazı hastalıklar; örneğin enfeksiyon, malnutrisyon, tümör, sitotoksik ilaç kullanımı, X-ışını tedavisi ve aşırı sürrenal glukokortikoid hormonu salınımına sebep olacak nedenlerle erken involüsyona uğrar. Buna "Aksidental atrofi", "Prematür atrofi", "Prekoks involüsyon", "Edinsel involüsyon", ya da "Stres involüsyonu" denilmektedir(6,11,18, 21,22,25,26,29,32,43). Bazı açılardan stres involüsyonu, timik dokunun aktif bir kaybı olarak yorumlanabilir(12). Bu, timus boyutunda hızlı ve belirgin bir azalma ile karakterizedir(11,23,30).

Morfolojik olarak, aksidental atrofinin ilk bulgusu medullada küçük lenfositlerin nüvelerinde piknoz ve karyoreksisidir(25). İnvölüsyon ilerledikçe, küçük kortikal timositler de bu olaya katılır(6,25). Lenfositler arasında, kortekse yıldızlı gök manzarası veren makrofajlar ortaya çıkar(6,12, 25,37,45). Bu makrofajların, geniş berrak sitoplazmaları vardır ve fagosite edilmiş nukleus artıkları ya da bunların kümelerini içerirler(6,12). Makrofajlar ilk 24-48 saat içinde tüm kortekse dağılırlar. Aynı zamanda, kortikal timositlerde hızla ilerleyen bir azalma ve timusun ağırlığında da kayıp meydana gelir(6). İkinci 48-78 saat boyunca, kortekste lenfositler azalmaya devam eder, medulla göreceli olarak lenfositten zengin hale gelir. Normal korteks medulla paterni tersine dönmüş gibi olur(6,45). Büyük, köpüklü sudanofilik hücreler tüm korteksi doldurur. Bazıları pararaldehide-fuchsin (+) pozitif ya da PAS (+) pozitif granüller içerirler(6).

Timik involüsyonun daha ileri dönemlerinde, mezenkimal hücreler lipid inklüzyonları ile dolarak büyük, köpüklü

sitoplazmaya sahip olurlar(6). Ayrıca epitelial hücreler içinde de, yoğun, lipide benzer damlacıklar ve genişlemiş vakuol toplulukları tarif edilmiştir(6). Sonunda lenfositler, hemen her alanda kaybolarak, lobuluslar küçülür, araya giren bağ dokusu ile büzüşürler(45).

Hassal cisimcikleri genellikle korunur ve multikistik hale gelir(6,26). Bir araya gelerek sayıca artmış gibi gözükken Hassal korpüskülleri(11,23,45), involüsyonun aktif döneminde şişer ve polimorflarla infiltre olur(25). Bu, timik epitelde zarara yol açarak, mikrokistik değişimlerle sonuçlanır(18).

Aksidental involüsyonun, timik displaziyi taklid eden ağır bir şekli vardır ki, bu bazı yazarlarca "Disinvolüsyon" olarak adlandırılmıştır(18,36). Burada timus, displaziden farklı olarak normal anatomik lokalizasyonunu, yapısını ve damarlanmasını korur. Boyut ve ağırlık azalmıştır(18). Ayrıca, ağır lenfosit kaybına bağlı kortikomedüller sınırın silinmesine ek olarak, ağır timus epitel zararı ile Hassal cisimciklerinin ortadan kalkışı söz konusudur(18,36).

TİMUS HASTALIKLARI

Timusun Konjenital Anomalileri

Timusun kusurlu embriyolojik gelişmesi;

- a) Göçünde eksiklik,
- b) Ektopik yerleşim
- c) Primer immün yetmezlikle ortaya çıkabilir(9).

Timik primordiumun mediastene inişindeki bozukluk nedeni ile, boyunda kalan bir ya da iki lob, bebekte bası ile solunumu güçleştirecek sonuçlar doğurabilir(9,23). Timus dokusuna ait bir parçanın boynun yan tarafında, paratiroid ya

da tiroid bezi ile ilişkili kalması klinikte sık görülen bir şekildir. Servikal timik nodüllerde gözlenen kistik degenerasyon, klinikte nadir görülen timik kistlere yol açar(9). Bazı timik kistler ise gelişim hatası sonucu, 3. brankial kesenin artıklarından gelişir(29).

Timusa ait aberan artıklar toplumun % 20 sinde mevcut olup, daha çok servikal yerleşimlidir(41). Ender olarak, servikal göç yolu dışında da yerleşim olabilir(9). Literatürde plevrada yerleşim gösteren ektopik, hamartomatöz timus dokusu ve bundan çıkan ekstrasketal osteosarkom vakası bildirilmiştir(20,29,44).

İmmün sistemde önemli rol oynayan timusun hastalıkları içinde klinikçe en çok önem taşıyanlar primer immün yetmezliğe yol açanlardır. Hem B, hem T lenfositleri ilgilendiren immün yetmezliklerde, timik displazi en önemli özelliktir(9) (Tablo 2). Saf B lenfosit yetmezliklerinde ise timus genellikle normaldir(9).

Timik Agenezi (Di George Sendromu)

3. ve 4.faringeal kesenin anomalisi sonucu gelişen timik agenezi, timusla birlikte paratiroidlerin yokluğu ya da hipoplazisi ile karakterlidir(13,23). Olaya aortik arkus ya da kardiyovasküler sistemin konotrunkal bölge anomalileri de eşlik eder(4,24,45). Bebekte görülebilen özefagus atrezisi, mikrognati, palatal arkusun darlığı, filtrumun kısalığı gibi bozukluklar da bu sendromun bir parçasıdır(4,25). Humoral immün fonksiyonlar korunmuştur. T hücrelerinin aktivitesinde ağır bozukluklar vardır. Dalak ve lenf düğümlerinde timusa bağımlı alanlar da yetersiz gelişme gösterirler(23,45). Paratiroid yokluğuna bağlı olarak, neonatal dönemde hipokalsemik tetani gelişir(11,13,23,25,45). Bazı Di George sendromlu hastalar, anneden geçen timik hormonlar nedeni ile, birkaç

ay normal, sağlıklı T hücre fenotipi ve fonksiyonu gösterebilirler(5).

Retiküler Disgenezi

Nadir görülen bu hastalık, timusta lenfositlerin yokluğu ile karakterizedir(45). İmmün yetmezlik sendromlarının en ağırıdır(11). Kemik iliğindeki öncü hücrelerin gelişim hatası sonucu, hem myeloid, hem lenfoid seriyi etkileyen ağır bir lökopeni ve agammaglobulinemi söz konusudur(4,11,45). Neonatal dönemde enfeksiyonlar ve ölüme yol açar(8,11,23,45).

Timik Displazi

Timus epitelinin gelişim anomalisi ile ortaya çıkar. Hassal cisimcikleri sayıca ileri derecede azalmış ya da hiç yoktur. Ayrıca ağır lenfosit kaybı söz konusudur(1,4,18,34,45). Bu anomali, pek çok immün yetmezlik sendromunda görülebilir. Bu sendromlar içinde, kombine immün yetmezlik, hücre sel immünite bozukluğu, Nezelof sendromu, ataxia-telengiek-tazia ve Wiskott-Aldrich sendromu başlıcalarıdır(1,18,34,45). Lenf düğümleri ya hiç yoktur, ya da az gelişmişlerdir. Dalakta beyaz pulpada, penisiler arter çevresinde lenfositten zengin kılıf yoktur(45).

Timik displazide, timusun ağırlığı, olguların çoğunda 2 gr.'ın altında olmakla birlikte(14), 12 gr.'a kadar çıkan ağırlıklar da bildirilmiştir(4). Timus genellikle servikal ya da üst mediasten yerleşimli olup, vena innominatanın üstünde bulunur(4,14,18).

Histolojik olarak fötal yapı korunmuştur. Kan damarları az gelişmiştir(18). Basit bir lobüler yapı ve geniş bağ dokusundan yapıllı olan timusta, kortikomedüller ayırım seçilemez(4). Bazı yazarlar bu bağ dokusunun embriyonel özellikte

olduğunu bildirmişlerdir(33). Lobüller, mezenkimal ve endotelial hücrelerden ve daha az sayıda epitelial hücrelerden oluşmuştur. Çok az lenfosit vardır(4,16,29,33). Hassal korpüskülleri yoktur ya da sayıca çok azalmıştır(4,18,24,29,33). Arada, lobüller içinde ya da interstisyel dokuda, PAS ile pozitif boyanan, asidofilik granüller içeren hücreler görülür(33).

İmmün yetmezlik sendromları, ancak anneden geçen immün globulinler tükendikten sonra, ortaya çıkacağı için, timik displazi, yenidoğanda farkedilmeyebilir(45).

Nezelof, timik displazide gözlenen rudimenter ve fetal yapıdaki timusu ayrıntılı olarak incelemiştir. Gördüğü değişikliklerin timusun embriyolojik gelişimi sırasındaki bir hatadan kaynaklandığını öne sürmüştür. Bezin involüsyonu sırasında gözlenen edinsel degeneratif ve atrofik değişikliklerden ayırmak için de, displastik ya da hipoplastik deyimini kullanmıştır(24).

Ağır kombine tipte immün yetmezliğe yol açacak timik displaziler Nezelof tarafından 4 grupta incelenmiştir. Bunlar;

1- Basit displazi: En sık görülen şekildir. Timik lobüller küçük olup, bol yağ dokusu ya da yağ bağ dokusu ile bölünmüştür. Lobüller, sitoplazma sınırları tam seçilemeyen, eozinofilik sitoplazmalı, ovoid nüveli, poligonal şekilli hücrelerden yapılmıştır. Kortikomedüller ayırım belli olmadığı gibi, Hassal korpüsküllerine de rastlanmaz. Lenfoid hücreler çok azdır.

Bazı vakalarda, lobüller içinde, PAS (+) pozitif granüller içeren, daha büyük hücrelere de rastlanır. Bunlar çok sayıda olup, topluluklar oluşturabilirler. Borsy, bunların mononükleer fagositik hücreler olduğunu ileri sürmüştür.

Bazan interlobüler septumlar içinde, kübik epitelle döşeli immatür tubulus yapıları gözlenir. Bunlar lümenlerinde PAS (+) pozitif, Alcian-blue (+) pozitif materyel ve nükleer artıklar içerir(24).

2- Stromal kortikomedüller ayrımını kaybetmemiş displazi: Lobüller daha büyük ve sınırları basit displaziye göre daha düzenlidir. Lobülün dış kısmı, orta kısma göre daha yoğun hücre içerir. Kortikomedüller ayrım var gibi gözükürse de lenfosit içeriği bakımından her iki tabaka arasında bir farklılık yoktur. Hassal cisimcikleri yine mevcut değildir. Lobüllerin orta kısmında bazan, büyük, köpüklü hücreler gözlenir(24).

3- Psödoglandüler görünümlü displazi: Timus displazilerinin en ilkel şeklidir. Lobüller küçük ve çok seyrek. Epitelial hücreler, topluluklar, asinüsler, rozetvari yapılar oluşturur(24,29). Bu psödoglandüler görünüm, tüm organın hemen tamamında gözlenir. Bazı vakalarda bağ dokusu septumları içinde, basit displazilerde tarif edilen tipte tubuler yapılar mevcuttur. Hassal cisimcicine ve lenfositlere rastlanmaz(24).

4- Ağır atrofiyi taklid eden displazi: Lobuluslar, basit displazideki büyüklükte ya da daha büyüktür. Bunu diğerlerinden ayıran en önemli özellik, Hassal cisimciklerinin bulunuşudur. Her lobülde bulunmasa bile bazan oldukça çok sayıda bulunabilir. Timik atrofide sıklıkla görülen şekilde cisimcikler küçük, nekrotik, kalsifiye ya da kistik olabilir. Yine, ilk üç şekilden farklı olarak lenfositler vardır ve daha çok lobülün orta kısmında yerleşerek, timus lobülüne tersine dönmüş bir görünüm verirler(24). Bu gruba giren displazi, atrofi ile karışacağı için, tanı güçlüklerine yol açmaktadır(29).

GEREÇ VE YÖNTEM

İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılan son 6 yıllık otopsi materyelimiz taranarak, ölüm yaşları ölü doğum ile 14 yaş arasında değişen çocuk otopsi-leri içinden, timuslarında atrofik değişiklikler gözlenen 108 vaka çalışma kapsamına alındı.

108 vakanın tüm lamaları taranarak, timus dokusuna ait olan parafin blokları yeniden kesildi. H-E (Harris'in Hematoksilin Eozin Boya Yöntemi), Masson Trichrome (Halit Kayalı Modifiye yöntemi), Retikulum boyası (Gomori Tekniği) uygulandı. Bu vakalar içinde orta derecede aksidental atrofi olarak ayrılan 29 adet olgu ve 7 adet ağır atrofi olgusuna PAS boyası (Periodik Ascid Schiff Reaksiyonu Yöntemi) yapıldı(2). Ayrıca örnek teşkil etmek üzere hafif, orta ve ağır atrofi grubundan birer vakaya, immunhistokimyasal yöntemle antikeratin antikoru (DAKO), peroksidaz antiperoksidaz (PAP) yolu kullanılarak uygulandı(31).

Tüm bu olgular, literatürde timus atrofisi için belirlenen morfolojik bulgu kriterleri doğrultusunda ışık mikroskopu ile incelendi. Patolojik bulguların her parametre için en hafif olanı (+), daha ilerisi (++) , (+++) ve en ağırı (++++) işaretleri ile derecelendirildi. Bu değişikliklerin yaygınlığı dikkate alındığında, timusun çoğu alanındaki, morfolojik değişikliklerin üstünlüğüne göre atrofi hafif, orta ve ağır olmak üzere gruplandırıldı. Atrofiye neden olabilecek etkenler üzerinde duruldu.

B U L G U L A R

Hafif Atrofi

İncelenen 108 vakanın, 44 (% 41) tanesi başlangıç halinde aksidental atrofi ya da hafif atrofi olarak değerlendirildi. Bunların 19'u (% 43) kız, 25'i (% 57) erkekti. Vakaların yaşları prematür ölü doğumla, 7 yaş arasında değişmekte idi (Grafik 1).

Otopsi raporlarındaki kayıtlardan elde edilen bilgilere göre, ağırlığı saptanmış timus olgusu 30 adetti. Bunlar içinde en yüksek ağırlık 20 gr, en düşük ağırlık ise 1 gr.dı (Grafik 2).

Vakaların patolojik tanılarına göre saptanan ölüm sebepleri içinde anoksi 15 (% 34) olgu ile birinci sırayı almakta idi. 13 (% 29) olguda ölüm nedenini enfeksiyon oluşturmakta idi. 9 (% 20) vaka yaşamla bağdaşamayan anomali nedeni ile ölmüştü. Bu anomalili vakaların 4 tanesinde anoksi de eşlik etmekte idi. 4 vakada ise anomali enfeksiyonla birlikte gözlemlendi. 6 (% 13.6) vakada ise enfeksiyon ve anoksi bir arada ölüm sebebini oluşturmakta idi. 1 (% 2.2) olguda ölüm sebebi olarak ailesel lenfositoz ve ağır hemorajik diatez bildirilmişti (Tablo 3).

Vakalarımızda erken dönem atrofi bulguları şu özelliklikleri göstermekte idi (Tablo 4). Atrofinin ilk basamağı

olan lenfosit kaybı 19 (% 43) olguda (+) olarak derecelendirilen hafif bir kayıptı. 25 (% 57) olguda bazıları yerel olarak gözlenen (++) lık bir lenfosit azalması vardı.

İkinci kriter olarak incelediğimiz korteks medulla ayırımının silinmesi 44 olgunun 11 (% 25)'inde mevcut olmayıp, normal düzen korunmuştu (Resim 2). 11 (% 25) olguda 8'i yerel olmak üzere (+) lık hafif bir silinme saptandı. 22 (% 50) vakada (++) lık bir silinme mevcut olup, bunların 3 tanesinin yerel olduğu gözlemlendi.

Lenfolizle paralel olan fagositöz, özellikle yıldızlı gök makrofajları açısından olgularımızı incelediğimizde, 44 olgunun 7 (% 16)'sinde, (++++) olarak yorumlanan fagositöz gözlemlendi. 19 (% 43) olgu (+++), 14 (% 32) olgu ise (++) olarak değerlendirildi. 4 (% 9) olguda fagositöz, ancak (+) olarak görülebildi. Bu da daha çok korteks yerleşimli idi. Bu histiyositler, vakaların çoğunda, timusa yıldızlı gök manzarası veren, veziküler, küçük nüveli, geniş, berrak ya da granüler sitoplazmalı histiyositlerdi (Resim 2,3).

Korteksde ağ oluşturan ve lenfositlerle infiltre olduğu için gözükmeyen, epitelial çatı hücreleri açısından olgularımızı derecelendirdiğimizde, 44 olgunun 31 (% 70)'inde normal patern korunmuştu. 12 (% 27) olguda, bazıları yerel olmak üzere (+) olarak değerlendirilen epitelial hücre ortaya çıkışı gözlemlendi. Sadece 1 (% 3) olgu yerel (++) lık artış göstermekte idi.

Hassal cisimcikleri sayıca 38 (% 86) olguda normal sınırlar içinde idi. 6 (% 14) olguda, sayı ve sıklıkça hafifçe artma göstermişti. Sayıları normal olan cisimcikler içinde 25 (% 66) vaka, şekilce normal görünümde idi (Resim 3, 29). 8 (% 21) vakada bazı cisimcikler hafif deenerasyon göstermekte idi. 4 (% 11) vakada bu biraz ilerleyerek, cisimcikler

kistik hal almakta idi. 1 (% 2) olguda ise, kistik degenerasyona eşlik eden, yerel, hafif bir kalsifikasyon vardı. Sayıca artan 6 olgudan, 3'ünde (% 50) cisimcikler kistik olup, 2 (% 33) olguda buna kalsifikasyon da eşlik etmekte idi. 1 (%17) olguda sadece degenerasyon gözlemlendi (Tablo 5).

Hassal cisimciklerinin içerdiği polimorf nüveli lökosit miktarı açısından derecelendirilerek, incelediğimizde, 18 (% 41) vakada cisimciklerin hiç birinde polimorf nüveli lökosit gözlenmedi. 24 (% 54) olguda, çoğu seyrek olarak (+) lık bir polimorf infiltrasyonu vardı. 2 (% 5) olguda ise bu (++) lık bir artış göstermekte idi (Tablo 5).

Bir vakaya uyguladığımız, immunohistokimyasal anti-keratin boyasında, Hassal cisimciklerinde, kuvvetli (+) kahverengi boyanma saptadık. Korteksteki lenfosit kaybı, henüz kortikal epitel ağını ortaya çıkaracak derecede olmadığından burada epitel için pozitif boyanma mevcut değildi. Lenfoid elemanlar ve diğer mezenkimal çatı elemanları, negatif olarak mavi boyanmıştı (Resim 4).

3 olguda, korteks ve parakortekste, H-E ile morumsu pembe boyanan, homojen madde mevcuttu. PAS boyasında (+) pozitif boyanma gözlenmeyerek, maddenin serum niteliğinde olduğu düşünüldü.

Retiküler çatı 44 olgunun 34 (% 77) tanesinde düzenli idi (Resim 5). 10 (% 23) olguda ise sadece (+) olarak yorumlanan hafif lif artışı saptandı.

Lobüler kollaps 44 olgunun 3 (% 7) ünde hafif ve yerel olarak gözlemlendi. 2 (% 5) olguda (+) lık kollaps vardı. 39 (% 88) olguda lobüller düzenli yapı ve boyutta idi.

Bağ dokusu artışı 44 olgunun hiçbirinde gözlenmedi.

5 (% 11) olguda özellikle kortekste, lobül içine ilerleyen, olgun tipte yağ dokusu hücreleri mevcuttu. 1 olguda bunlar oldukça fazla olup (+++) olarak değerlendirildi.

Fibrovasküler çekirdek açısından 44 olguyu taradığımızda, hiçbirinde, lobül ortasında stromal çatı çıkışına işaret eden oluşum gözlenmedi.

Orta Atrofi

108 olgunun 33 (% 30) tanesi, orta derecede aksidental timus atrofisi olarak yorumlandı. Bu vakaların 16 (% 48)'si kız, 17 (% 52)'si erkekti. Vakaların ölüm yaşı, prematür ölü doğum ile 11 yaş arasında değişmekte idi (Grafik 3).

Otopsi raporlarından elde edilen timus ağırlığı bilinen olgu sayımız 25 olup, bunlar içinde saptanan en yüksek ağırlık 20 gr, en düşük ağırlık ise 1 gr idi (Grafik 4).

Vakaların raporlardaki patolojik tanılarına göre saptanan ölüm sebepleri içinde, 22 (% 67) olgu ile enfeksiyon birinci sırayı almakta idi. Bunların 3'ünde enfeksiyona eşlik eden anomali, 3'ünde ise enfeksiyonla birlikte anoksi mevcuttu. 11 (% 33) olguda ölüm sebebi anoksi olarak belirlenmişti ve bunlardan biri anomali ile birlikte idi (Tablo 3).

Lenfosit kaybı 33 olgunun 13 (% 39) ünde (++) olarak değerlendirildi. 20 (% 61) olguda (+++) lik bir kayıp vardı (Tablo 6).

Korteks medulla ayrımının silinmesi 10 (% 30) olguda (++) olarak izlendi. 23 (% 70) olguda bu silinme (+++) olarak değerlendirildi. Özellikle (+++) olarak yorumlananlarda, bu silinme, korteks medulla farklılığının tersine dönmüş bir imaj vermesine yol açar biçimde idi (Resim 6,7,11).

Fagositoz 9 (% 27) vakada (+++) olarak derecelendirildi. 12 (% 36) olguda (++) lık bir fagositoz vardı. 12 (% 36) olguda ise fagositoz (+) şeklinde yorumlandı (Resim 8).

Korteksde lenfosit kaybına paralel olarak görünür hale geçen epitelial hücreler 8 (% 24) olguda (++++) olarak gözlemlendi (Resim 7). 14 (% 42) olguda bu artış (+++) olarak yorumlandı ki, bunların bazıları yereldi. 7 (% 21) olguda (++) lık bir epitelial çatı artışı gözlemlendi. 2 (% 6) olguda yerel olarak gözlenen (+) lık hafif bir artış vardı. 2 (% 6) olgu normal epitelial çatı göstermekte idi.

Hassal cisimcikleri 22 (% 67) olguda sayı ve sıklıkça artmıştı. 11 (% 33) olguda sayı, normal sınırlar içinde idi. Sayıca artanlar arasında cisimcikler 10 (% 45) olguda, bazıları yerel olmak üzere degeneratif değişiklikler göstermekte idi. 2 (% 9) olguda korpüsküller hem kistik, hem kalsifiye olarak izlendi. 1 (% 4) olguda ise cisimcikler sayıca artmasına karşın normale yakın bir oranla düzenli idi. Sayıca normal olan 11 (% 33) olgudan, 6 (% 54) sında cisimcikler degeneratif olup, 3 (% 27) ünde kistik hal mevcuttu. 2 (% 18) olguda ise korpüsküller sayıca normal olduğu gibi, şekilce de normaldi (Tablo 5).

Hassal cisimciklerinin polimorf nüveli lökosit içermesi açısından olgularımızı değerlendirdiğimizde 6 (% 18) vakada polimorf nüveli lökosit görülmedi. 15 (% 45) vakada, bazıları seyrek olmak üzere (+) olarak değerlendirildi. 7 (% 21) vakada (++) olarak yorumlanan polimorf nüveli lökosit gözlemlendi. 5 (% 15) olguda ise cisimciklerde (+++) lık bir polimorf infiltrasyonu vardı (Resim 9) (Tablo 5).

Bir örnek vakaya, immunhistokimyasal antikeratin boyası uyguladığımızda, epitelial Hassal cisimciklerinin yine kuvvetli (+) boyanma gösterdiği saptandı. Korteksde ortaya

çıkan epitel ağı ise, differansiasyon derecesi farklı bir şekilde zayıf ya da daha kuvvetli bir boyanma göstermekte idi. Bu (+) boyanma, Hassal cisimlerindeki kadar kuvvetli değildi (Resim 10).

Retiküler çatinın 10 (% 30) olguda düzenli olduğu gözlemlendi. 20 (% 61) olguda bazıları yerel olmak üzere, hafif bir lif artışı izlendi ve (+) olarak derecelendirildi (Resim 11 12). 3 (% 9) olguda, 1 tanesi yerel olan (++) lık retikulum lif artışı vardı.

Lobüler yapı 16 (% 48) olguda düzenli olup, herhangi bir kollaps izlenmedi. 13 (% 39) olguda (+) lık hafif bir kollaps gözlemlendi. 4 (% 12) olguda bu kollaps (++) idi.

İnterlobüler bağ dokusu 21 (% 64) olguda korunmuş olup, 12 (% 36) olguda (+) lık hafif bir artış gözlemlendi.

Olguların 12 (% 36) sinde, lobül içinde gözlenen, vakadan vakaya değişen miktarlarda lipidli ya da vakuollü hücrelerle, olgun tipte yağ dokusu hücreleri gözlemlendi (Resim 13, 14).

Uygulanan PAS boyasında, korteksde makrofajlar ve yer yer epitelial hücre sitoplazmalarında PAS (+) pozitif granüller saptandı. Bunlar 2 (% 6) olguda (++++)'e varan yoğunlukta idi. 3 (% 9) olguda (+++), 10 (% 30) olguda ise (++) olarak yorumlandı. 12 (% 36) olguda bazılarında zayıf boyanan, (+) lık seyrek granül gözlemlendi (Resim 15).

Fibrovasküler çekirdek, orta derecede atrofi gösteren timusların 17 (% 52) sinde mevcut değildi. 16 (% 48) olguda (+) olarak yorumlanan, hafif bir artış gözlemlendi.

Ağır Atrofi

108 olgunun 31 (% 29)'i ağır derecede aksidental timus atrofisi olarak değerlendirildi. Bu vakaların 14 (% 45)'ü kız, 17 (% 55)'si erkekti. Vakaların yaş dağılımı, yenidoğan dönemi ile 14 yaş arasında değişmekte idi (Grafik 5).

Raporlardaki bilgilere göre timus ağırlığı ölçülmüş 17 vaka içinde, en yüksek ağırlığın 10 gr, en düşük ağırlığın 1 gr olduğu saptandı (Grafik 6).

Vakaların patolojik tanılarına göre belirlenen ölüm sebepleri içinde 29 (% 94) olguda enfeksiyon önde gelmekte idi. Bunlardan 4'ünde anomali de enfeksiyona eşlik etmekte idi. 1 olguda tümör, enfeksiyonla birlikte ölüm sebebini oluşturuyordu. 1 olguda ise enfeksiyona eklenen dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tablosu mevcuttu. 2 olguda doğuştan immün yetmezlik şüphesi vardı. Enfeksiyona girmeyen 2 (% 6) olgudan biri anomaliye eşlik eden anoksi, diğeri tümöre eşlik eden anoksi tablosu ile ölmüştü (Tablo 3).

Vakaların 24 (% 77)'ünde (++++) lik ağır bir lenfosit kaybı gözlemlendi. 7 (% 23) olguda bu kayıp (+++) olarak yorumlanan, nispeten daha az bir kayıptı (Tablo 7).

31 olgunun, 30 (% 97)'unda, (++++) olarak yorumlanan ağır bir korteks medulla sınır silinmesi izlendi. 1 (% 3) olguda bu biraz daha az olup, (+++) olarak değerlendirildi (Resim 16,32).

Fagositoz 16 (% 51) olguda hiç gözlenmedi. 12 (% 39) olguda az sayıda saptanan fagositoz (+) olarak değerlendirildi. Sadece 3 (% 10) olguda (++) lik bir fagositoz gözlemlendi. Bu olguda uygulanan PAS boyası ile fagosit sitoplazmalarında (+) pozitif boyanan granüller olduğu izlendi.

Ağır atrofi olgularını epitelial hücre artışı açısından

dan incelediğimizde, tüm timus bezi boyunca, lenfosit kaybı ileri derecede olduğundan, kortikal ayırım olmaksızın her alanda (++++) ye varan bir epitel hücre baskınlığı gözlemlendi. Bazı olgularda bu hücreler iğsi, büzüşmüş ve rudimenter görünümde idi (Resim 16,32). Uygulanan immunhistokimyasal anti-keratin boyamasında, bu hücrelerin yoğunluğu değişen oranlarda ancak genelde orta atrofi grubundaki epitel hücrelerine ve Hassal cisimciklerine göre daha zayıf bir (+) boyanma gösterdiği saptandı. Ayrıca ağır atrofide Hassal cisimcikleri genelde kistik ya da degenere halde olduğundan bir önceki gruplardaki, fusiform şekilli korpüsküllere oranla daha zayıf bir boyanma göstermekte idi (Resim 17).

Hassal cisimcikleri 23 (% 74) olguda sayı ve sıklıkça bir araya gelerek artmış görünümde idi. 3 (% 10) vakada sayıca normaldi. 4 (% 13) vakada diğerlerine oranla azalmış görünümde olup, 1 (% 3) vakada tamamen ortadan kalkmıştı. Hassal korpüsküllerinin sayı ve sıklıkça arttığı 23 olgunun 11 (% 49) tanesinde, cisimcikler ileri derecede kistik hal almıştı (Resim 18). 5 (% 16) vakada bu kistik değişime ek olarak kalsifikasyon mevcuttu (Resim 19,25). 8 (% 35) vakada ise cisimcikler yer yer fusiform ve düzenli olup, bazıları hafif degenerasyon göstermekte idi. Sayıca normal olan olgularda yer yer kistik degenerasyon vardı. Hassal cisimciklerinin azaldığı 4 olguda ise cisimcikler, kısmen kistik olarak izlenmekte idi (Tablo 5).

Polimorf içeriği açısından Hassal cisimcikleri incelendiğinde, 18 (% 58) olguda polimorf nüveli lökosit görülmedi. 3 (% 10) olguda seyrek, (+) lik polimorf mevcut olup, 8 (%26) olgu (++) lik bir polimorf infiltrasyonu göstermekte idi. 2 (% 6) olgu ise polimorf içeriği açısından (+++) olarak yorumlandı (Resim 20) (Tablo 5).

Retikulum lif artışı, 5 (% 16) olguda ileri derecede

olup, (+++) olarak değerlendirildi. 15 (% 48) olguda bu artış (++) likti. 11 (% 35) olguda (++) lik bir lif artışı saptandı (Resim 21,22,23).

Lobüler kollaps 6 (% 19) olguda (++++) derecesinde olup (Resim 20,25,26,31,32), 13 (% 42) olguda (+++) lik, nispeten daha hafif bir parankim çökmesi saptandı. 9 (% 29) olguda, bu kollaps (++) olarak değerlendirildi. Sadece 3 (% 10) olguda (+) olarak yorumlanan, hafif bir kollaps vardı.

Masson'un Trichrome boyası ile mavi-yeşil boyanan, kısmen kollagen niteliğinde bağ dokusu artışı ise 9 (% 29) olguda ileri derecede alıp bu (++++) olarak değerlendirildi (Resim 24). 9 (% 29) olguda (+++) lik bir artış vardı. 13 (% 42) olguda ise (++) olarak değerlendirilen bir bağ dokusu artışı gözlendi.

9 (% 29) olguda korteks ve kortikomezenkimal bileşke de involüsyoner lipid varlığı saptandı (Resim 25).

Fibrovasküler çekirdek açısından, ağır atrofi grubundaki timus lobüllerini incelediğimizde, 2 (% 16) olgu hariç, hepsinde, mezenkimal çatı çıkışını gösteren, özellikle timik lobülün ortasında gözlenen fibrovasküler yapı mevcuttu. Bunlar 16 (% 52) olguda (++) olarak değerlendirildi. 13 (% 42) olguda ise (+) olarak yorumlandı. 1 olguda bu damarların duvarı hafifçe kalın ve hiyalinize idi (Resim 26,27,28).

TABLO 1
Timus Ağırlıkları

Yaş (Yıl)	Ağırlık (gr)		
	Minimum	Ortalama	Maksimum
Yenidoğan	7,3	15,2	25,5
1-5	8,0	25,7	48,0
5-10	13,0	29,4	48,0
10-15	19,0	29,4	43,3
15-20	15,9	26,2	49,7
21-25	9,5	21,0	51,0
26-30	8,3	19,5	51,5
31-35	9,0	20,2	37,0
36-43	5,9	19,0	36,0
47-55	6,0	17,3	45,0
56-65	2,1	14,3	27,0
66-90	3,0	14,0	31,0

Griffith, R.C.: Thymus Gland, Anderson's Pathology, (1984)'den alınmıştır.

TABLO 2
Anormal Timus Bezi ile Birlikte Görülen İmmün Yetmezlik Bozuklukları

Sendrom	Genetik Geçiş	Ek Bulgular
<u>Kombine İmmün Yetmezlikler</u>		
Ağır kombine immün yetmezlik		
- Retiküler disgenezi	Otozomal resesif	Fagositler yoktur.
- Swiss-tipte agammaglobulinemi	Otozomal resesif	
- Timik alenfoplazi	Otozomal resesif/ X'e bağılı resesif	
- Adenozin deaminaz	Otozomal resesif	Kıkırdak anormallikleri
- Ataxia telanjiektazia	Otozomal resesif	Serebellar ataksi Telenjiektazi Kromozom anomalileri Endokrin anomaliler Diskondroplazi
- Wiskott-Aldrich Sendromu	X'e bağılı resesif	Trombositopeni Ekzema
- Kısa ekstremiteli cücelik, Tip I	Otozomal resesif	Kıkırdak ve kıl hipoplazisi, Nötropeni
<u>Hücreseİ İmmün Yetmezlikler</u>		
- Timik hipoplazi	Sporadik	Değişken humoral immünite Hipoparatiroidizm KVS anomalileri Megaloblastik anemi
- Nezelof Sendromu	Otozomal resesif	Değişken humoral immünite
- Pürin nükleozid fosforilaz yetmezliğı	Otozomal resesif	Değişken humoral immünite Hipoplastik anemi
- Kısa ekstremiteli cücelik, Tip II	Otozomal resesif	Kıkırdak ve saç hipoplazisi, Nötropeni

Griffith,R.C.: Thymus Gland, Anderson's Pathology, (1984)'den alınmıştır.

TABLO 3
Timus Atrofili Olgularda Ölüm Sebepleri

	Anoksi	Enfeksiyon	Anomali	Diğer
Hafif Atrofi	15 (% 34)	13 (% 29)	9 (% 20)	1 (% 2,2)
		6 (%13,6)	+Anoksi 4 +Enf. 4	
Orta Atrofi	11 (% 33)	22 (% 67)		
Ağır Atrofi		25 (% 81)	4 (% 13)	2 (% 6)
		+Tümör 1 +DİC 1		

TABLO 4
Hafif Atrofi n=44 19 K - 24 E

	Düzenli	+	++	+++	++++
Korteks medulla ayrımında silinme	11 % 25	11 % 25	22 % 50		
Lenfosit kaybı		19 % 43	25 % 57		
Korteksde epitelial hücrelerin görünür hale geçişi	31 % 70	12 % 27	1 % 3		
Retiküler çatı	34 % 77	10 % 23			
Bağ dokusu artışı	44 % 100				
Fagositoz		4 % 9	14 % 32	19 % 43	7 % 16
Lobüler Kollaps	39 % 89	5 % 11			
Fibrovasküler çekirdek	44 % 100				

TABLO 5
Timus Atrofisinde Hassal Cisimcikleri

	Sayıca Normal			Artmış			Azalmış			PNL İceriği			
	Düzenli	Degenerere	Kistik Kalsifiye	Düzenli	Degenerere	Kistik Kalsifiye	Düzenli	Degenerere	Kistik Kalsifiye	N	(+)	(++)	(+++)
Hafif Atrofi n=44	25 (%66)	8 (%21)	1 (%2)	0	1 (%17)	3 (%50)	2 (%33)	0	0	18 (%41)	24 (%54)	2 (%5)	
Orta Atrofi n=33	2 (%18)	6 (%54)	3 (%27)	1 (%4)	10 (%45)	9 (%41)	2 (%9)	0	0	6 (%18)	15 (%45)	7 (%21)	5 (%15)
Ağır Atrofi n=31		3 (%10)			8 (%35)	11 (%49)	5 (%16)	4 (%13)	4 (%13)	18 (%58)	3 (%10)	8 (%26)	2 (%6)

TABLO 6
Orta Atrofi n=33 16 K - 17 E

	Düzenli	+	++	+++	++++	
Korteks medulla ayırımında silinme			10 % 30	23 % 70		
Lenfosit kaybı			13 % 39	20 % 61		
Korteksde epitelial hücrelerin görünür hale geçişi	2 % 6	2 % 6	7 % 21	14 % 42	8 % 24	
Retiküler çatı	10 % 30	20 % 60	3 % 9			
Bağ dokusu artışı	21 % 64	12 % 36				
Fagositoz		12 % 36	12 % 36	9 % 27		
Lobüler Kollaps	16 % 48	13 % 39	4 % 12			
Fibrovasküler çekirdek	17 % 52	16 % 48				

TABLO 7
Ağır Atrofi n=31 14 K - 17 E

	Düzenli	+	++	+++	++++
Korteks medulla ayırımında silinme				1 % 3	30 % 97
Lenfosit kaybı				7 % 23	24 % 77
Korteksde epitelial hücrelerin görünür hale geçişi					31 % 100
Retiküler çatı			11 % 35	15 % 48	5 % 16
Bağ dokusu artışı			13 % 42	9 % 29	9 % 29
Fagositoz	16 % 51	12 % 39	3 % 10		
Lobüler Kollaps		3 % 10	9 % 29	13 % 42	6 % 19
Fibrovasküler çekirdek	2 % 6	13 % 42	16 % 52		

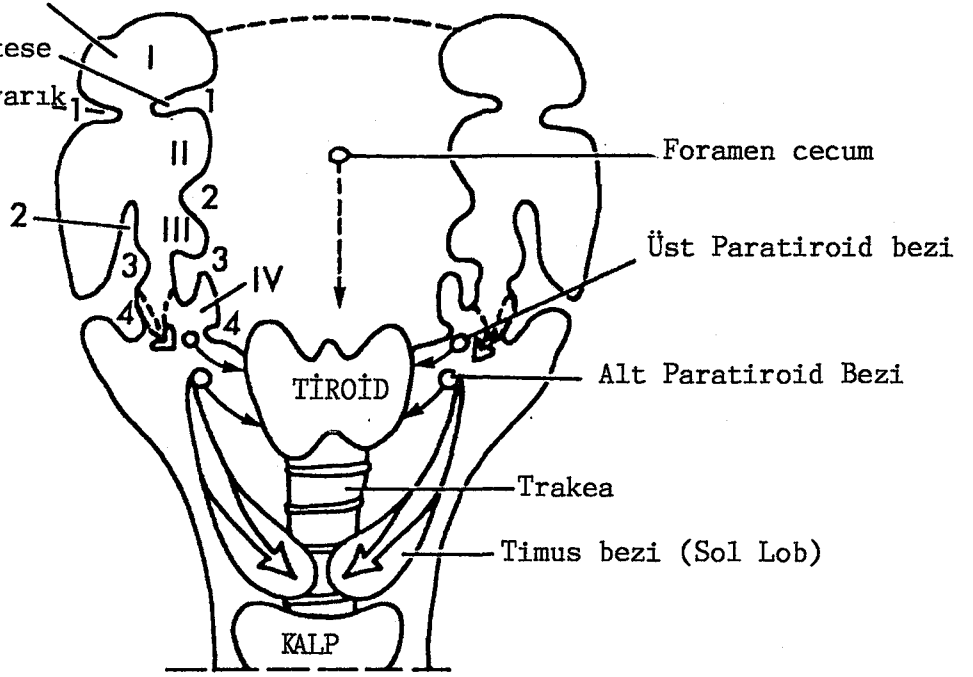
TABLO 8
Aksidental Timus Atrofisinde Retikulum Lif Artışı İle Ters Orantılı Giden Fagositik Aktivite Derecesi

Fagositoz Derecesi	+	**** ***				
	+	**** **** **** ****	**** **** *	***		
	+	**** **** *** ***	**** **** **** *	***		
	+	*** **** **	**** **	**** *	**** ***	**
	⊖			****	**** **** *	***
		⊖				
		+				
		++				
		+++				
		++++				

Birinci faringeal arkus

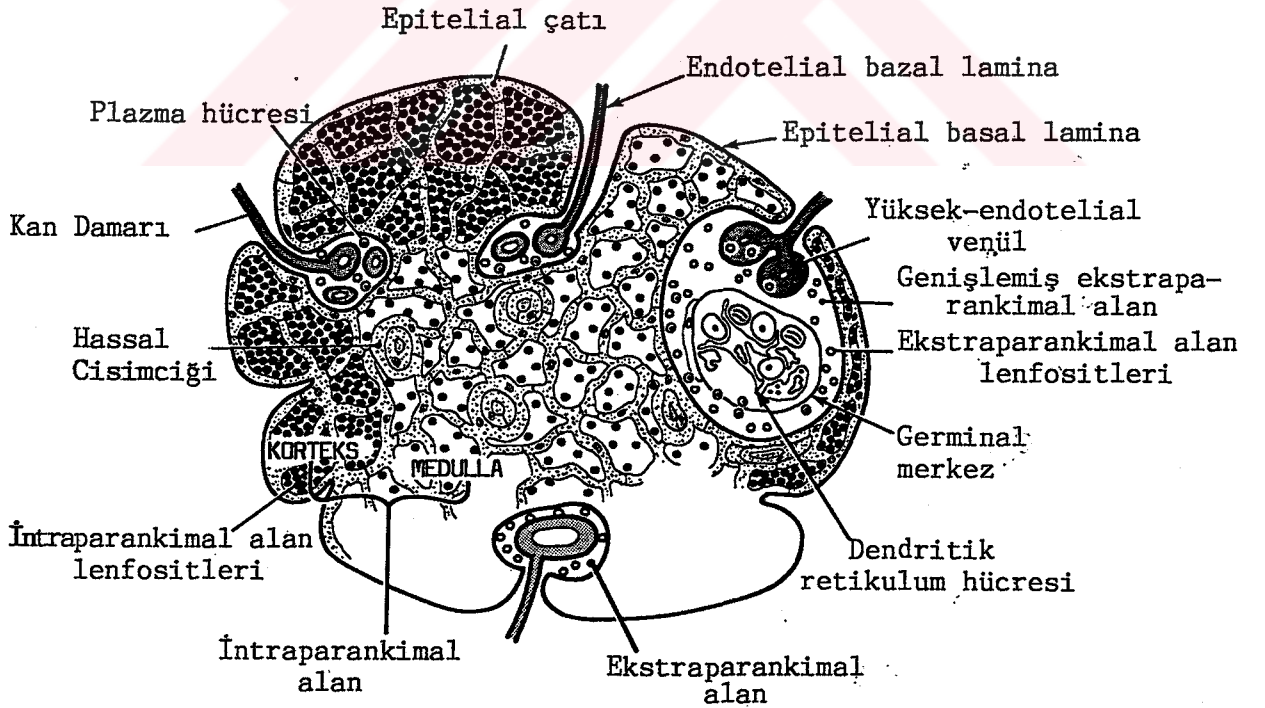
Birinci faringeal kese

Birinci faringeal yarıık



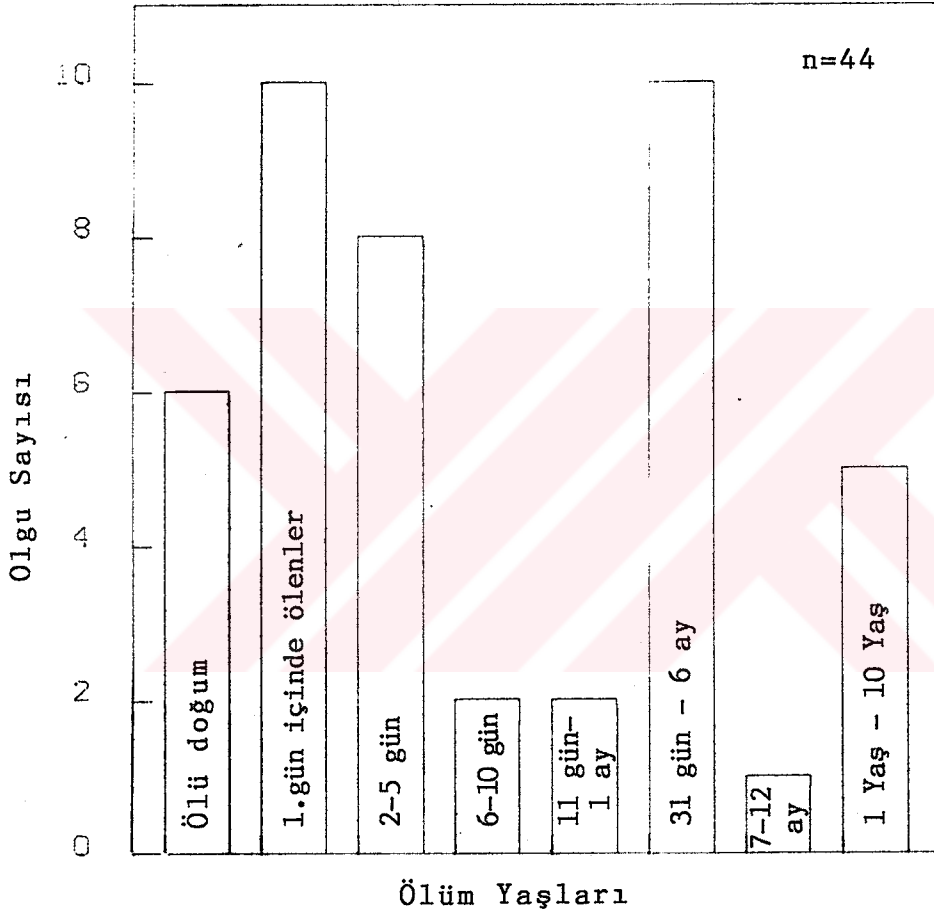
Şekil 1- Timusun embriyolojik gelişimi

(Griffith, R.C.: Thymus Gland, Anderson's Pathology'den alınmıştır) (1984)

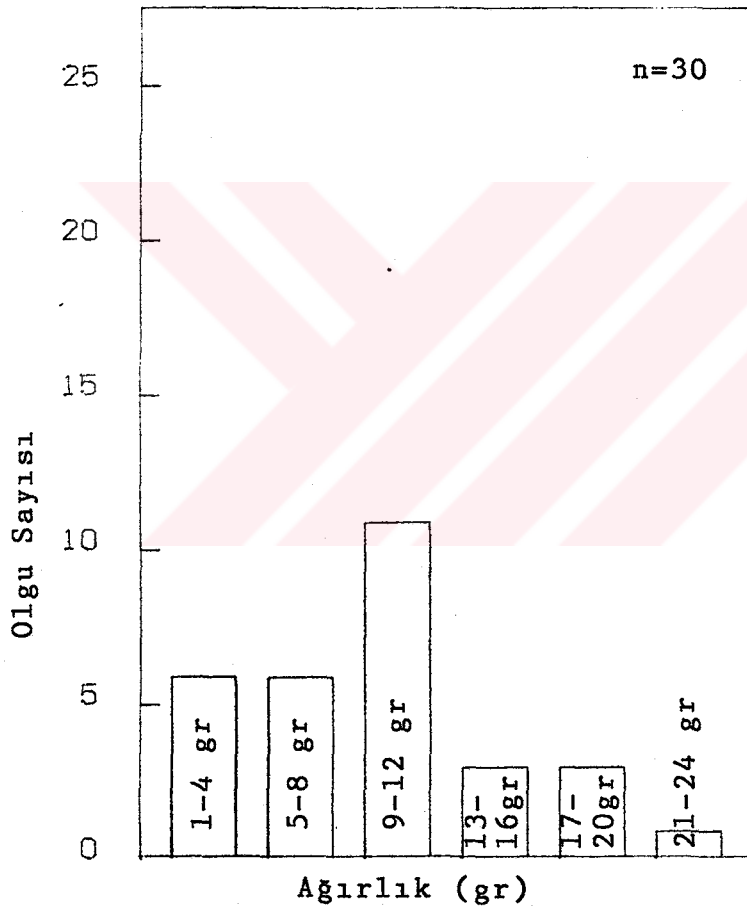


Şekil 2- Olgun Timus bezinin yapısal şeması

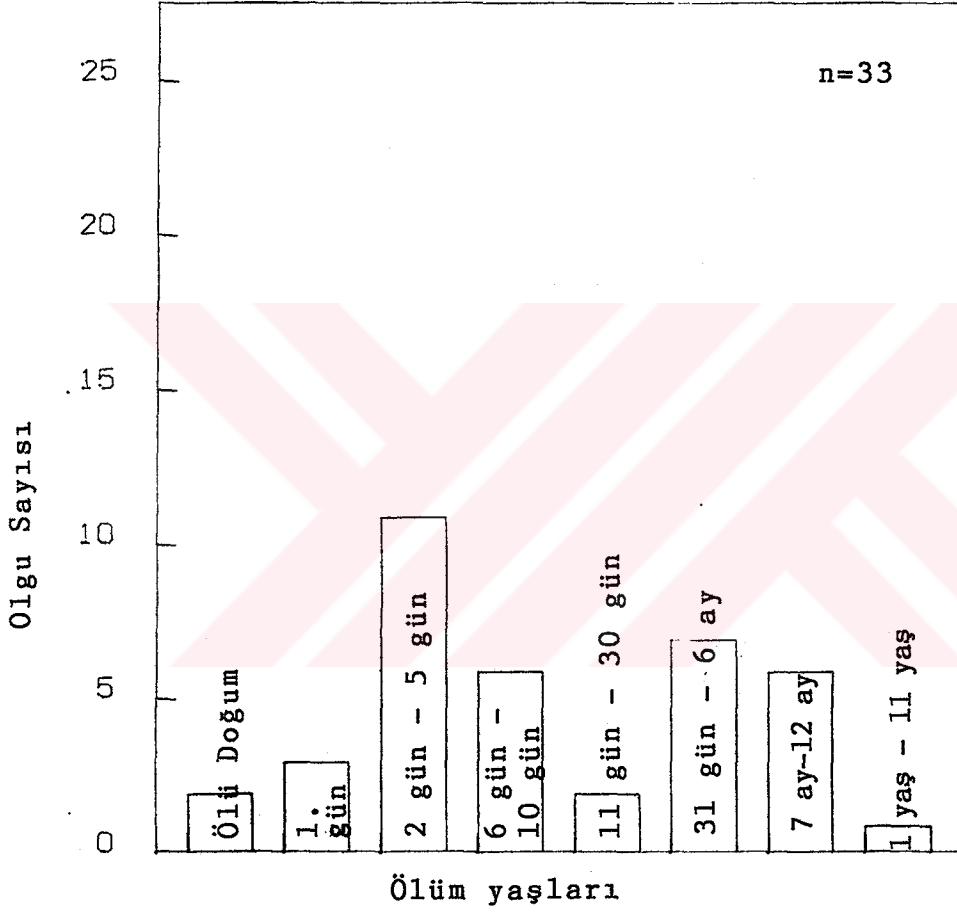
(Levine, G.D., Rosai, J. Human Pathology 1978, Vol.9, No.5'den alınmıştır)



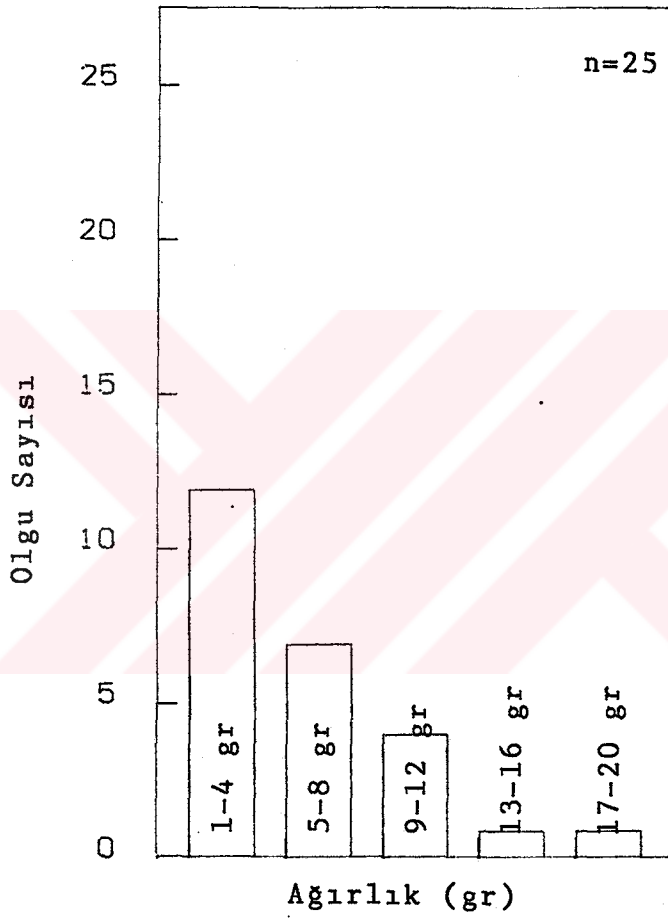
Grafik 1- Hafif atrofi olgularında ölüm yaşlarının dağılımı



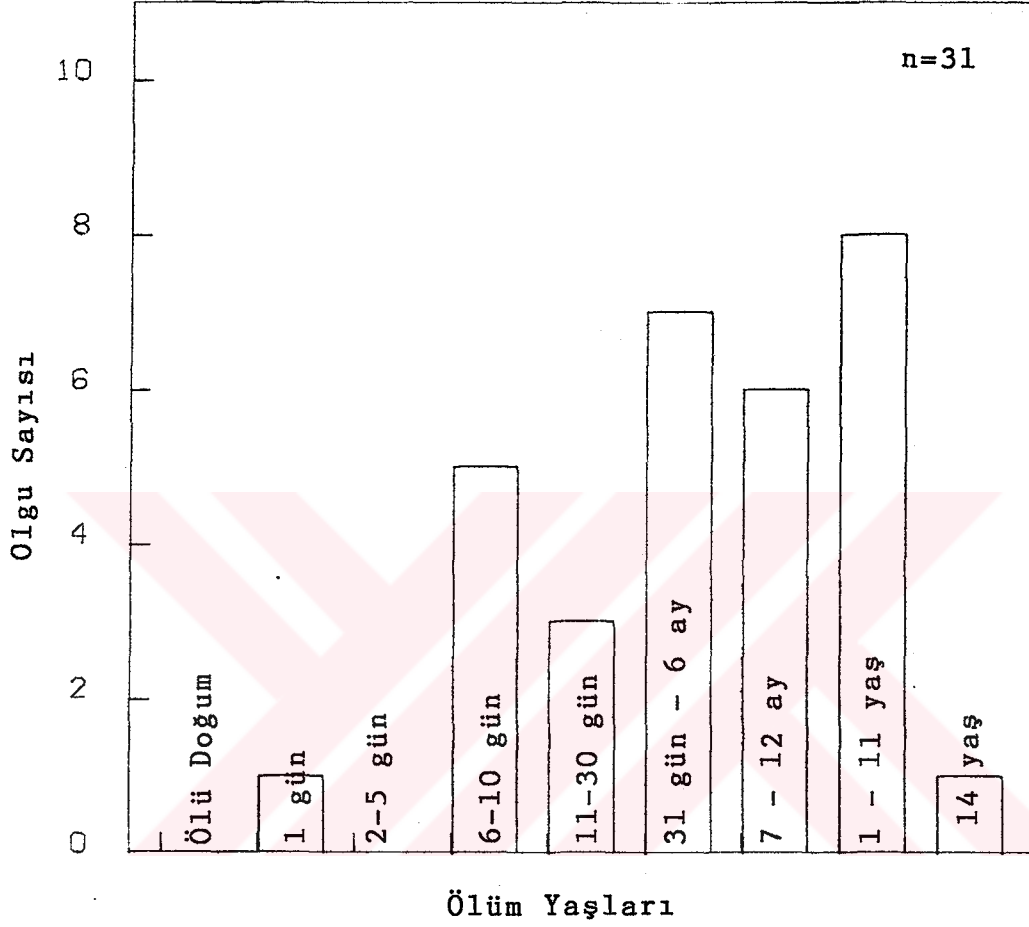
Grafik 2- Hafif atrofi olgularında timusun agirlik dagilimi



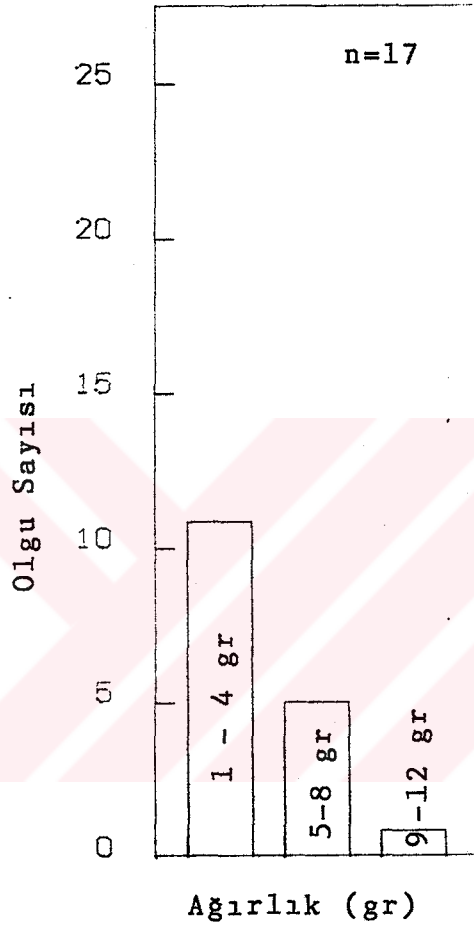
Grafik 3- Orta atrofi olgularında ölüm yaşlarının dağılımı



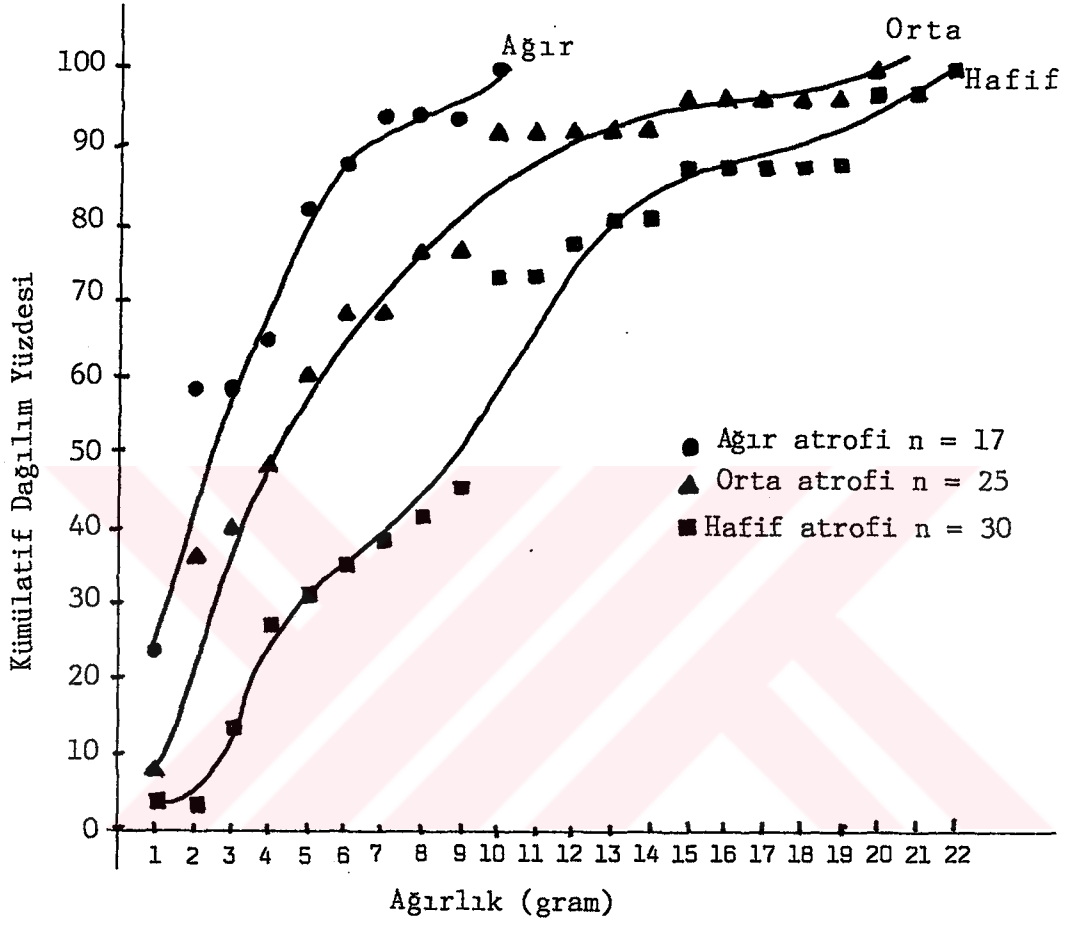
Grafik 4- Orta atrofi olgularında timusun ağırlık dağılım grafiği



Grafik 5- Ağır atrofi olgularında ölüm yaşlarının dağılımı



Grafik 6- Ağır atrofi olgularında timusun ağırlık dağılım grafiği



Grafik 7- Timus ağırlıkları için karşılaştırmalı kümülatif dağılım grafiği

T A R T I Ő M A

Timusun stres altında, 24-48 saat gibi kısa bir süre içinde zarara uğrayarak hızla involüsyoner değişiklikler göstermesi ve küçülmesi ilginç olup, bu durum, "Aksidental Atrofi", "Aksidental İnvölüsyon", "Prekoks İnvölüsyon", ya da "Stres İnvölüsyonu" olarak adlandırılmaktadır(6,11,12,18,23, 25,45). Timusun etkilenmesine yol açacak stres, herhangi bir hastalık, kortikosteroid tedavisi, ışınlanma ya da malnutrisyon gibi sebeplerle ortaya çıkabilir(22,25,27,30,41). Eskiden, bu tür stresden etkilenecek süreyi bulamayıp, boyutu değişmeden kalan timuslar, ani ölümlerin sebebi olarak düşünölen status timolenfatikusun bir işareti şeklinde yorumlanmıştır(21,23,30).

Timusun aksidental atrofisine özgü morfolojik değişikliklerin ayrıntılı bir biçimdeki incelenişini 1967 yılında L.Henry'nin yaptığı çalışmada görmekteyiz. Henry, yaşları birkaç saat ile 14 yaş arasında değişen 145 olgunun timuslarını inceleyerek, ilk göze çarpan bulgunun korteksdeki lenfosit kaybı olduğunu işaret etmiştir. "Akut lenfoid deplesyon" olarak adlandırdığı bu olayı, involüsyonun erken dönemlerinde gözlemiştir. Bu dönemdeki olguların bazılarında, bu lenfosit kaybına paralel bir fagositik aktivite gözleyen L.Henry, bu aktivitenin ya kortekse sınırlı, ya da sadece paramedüller bölgede olduğunu vurgulamıştır. Timusa yıldızlı gök manzarası veren fagositlerin, nükleer artıklar içerebileceği gibi,

berrak ya da vakuollu sitoplazmaya sahip olduğunu belirtmiştir(12).

Bazı yazarlar, timusa yıldızlı gök görünümünü veren histiyositlerin ortaya çıkışı ile gelişen tabloya "Stres İnvölüsyonu" ya da "Akut İnvölüsyon" demektedir. Bu, stresle karşı karşıya kalındıktan sonra ilk 24-48 saat içinde gelişmektedir(9,26,45).

Biz de erken dönem atrofi kriterlerini taşıyan, hafif atrofi grubuna aldığımız 44 vakanın hepsinde, Henry'nin vurguladığı lenfolize paralel, yıldızlı gök histiyositlerinin ortaya çıkışını gözledik (Resim 2,3). Bu bazı vakalarda hem korteks, hem medullada ve bol miktarda idi (Resim 29). Bizim olgularımızda da bu histiyositler berrak ya da vakuollü, geniş sitoplazmalı olup, bazıları nüve artıkları içerdiği için kaba granüllü olarak izlenmekte idi (Resim 8,30).

Dourov'un da 1974 yılında fareler üzerindeki hayvan deneyleri ile yaptığı çalışmada, timus atrofisinde üzerinde durduğu en erken bulgu, kortikal timositlerde piknoz ve makrofajlarla gerçekleşen fagositozudur. Bu fagositoz 10 saat içinde korteksde sayıca artarak, yıldızlı gök manzarası vermektedir(6,45). Smith ve Holst 1953 yılında, bu hücrelerin frozen kesit boyamalarında, sitoplazmalarında sudanofilik inklüzyonlar içerdiğini göstermiştir(6). Arşiv çalışması yaptığımız ve parafin bloklarla çalıştığımız için, biz bu imkanı bulamadık.

Potter, aksidental involüsyonun ilk bulgusunun medüller timositler üzerinde gözlemlendiğini bildirmekte, kortikal timositlerin sonradan olaya katıldığını belirtmektedir(25). Bu, medüller lenfositlerin nüvelerinde piknoz ve karyoreksis şeklinde bir zarar olup, hem diğer çalışmacıların gözlemleri ile çelişmekte, hem de kortikal timositlerin, medüller yer-

leşimli olanlara göre daha duyarlı oluşu gerçeği ile ters düşmektedir.

Normalde, yoğun lenfosit içeriği nedeni ile epitel ağı görülemez(3). Olgularımızı lenfolizin başlaması ile, yavaş yavaş görünür hale geçen, kortikal ağısı epitel hücrelerinin artışı açısından inceledğimizde, erken dönem atrofide olguların çoğunda (31 olgu % 70) normal düzenin korunduğunu, 12 (% 27) olguda ise hafif ya da yerel bir ortaya çıkış gözledik. Bu özellikle, Dourov'un çalışmasında belirttiği gibi, 48-78 saat süren bir etken sonucu gelişen, orta dönem atrofi özelliği olup, kortikal timositlerin hemen tamamen ortadan kalkışı ile epitel ağının ortaya çıkışıdır. Bu durum, lenfosit içeriği açısından, kortekse göre nispeten zengin hale geçen medullanın koyu renkli, korteksin ise epitelial ağın görünür hale geçişine bağlı, açık renk boyanışı ile, tersine dönmüş bir korteks medulla ayırımına yol açar(6,45). Bu tür, ters imajlı, korteks medulla ayırımı, 33 olgu ile orta derecede atrofi grubuna aldığımız timusların 23 (% 70) ünde mevcuttu (Resim 6,7,11). Burada gözlediğimiz epitelial elemanlar normal görünüşlü olup, daha ileri dönemde gördüğümüz, büzül-müş, rudimenter görünüşlü, iğsi şekil almış epitelial hücrelerden farklı idiler (Resim 20,26,32).

Bazı yazarlara göre, öncelikle kortikal lenfositlerin ortadan kalkması ve orta derecede atrofiye özgü, tersine dönmüş korteks medulla sınırına yol açan özellik, medulladaki lenfositlerin kortikal yerleşimlilere göre daha dirençli olduğundan kaynaklanmaktadır(6,9,21). Dourov, insanlardaki timositlerin, fare ve tavşanlardakilere göre daha steroid rezistan olduğunu bildirmektedir. Ancak, insan timositleri de bölgesel farklılıklar göstermektedir. Meduller bölgedeki timositler, daha uzun yaşam süresine sahip olup, steroidlere karşı göreceli olarak daha dirençlidir(6). Bu fark, kortikal timositlerin immatür, medüller timositlerin ise matür olduğundan

kaynaklanabilir. Steroidlerin, timositler ve lenfositler üzerindeki etkisi 80'li yıllarda incelenmiştir. Bu etkiler içinde, hücre zararı, hücrel metabolizmanın inhibe edilmesi, timositlerin aktivasyonu ve yeniden dağılımı gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür(6).

Larsson (1967) ve Cohen (1972)'e göre, glukokortikoidler hücrelerin timustan dışarı göçünü hızlandırır ve kemik iligindeki T hücre popülasyonunu arttırır. Glukokortikoidlerle kortikal timositlerin invitro etkileşimlerini inceleyen çalışmacılar, hücre ölümünün karakteristiği olan apoptozis(40) gibi morfolojik değişiklikleri gözlemişlerdir. İnsandaki akut involüsyonda da, timositlerin uğradığı zarar ve arkasından fagositozun ortaya çıkışı, hayvanlara steroid enjeksiyonundan sonraki timus tablosu ile aynıdır(6).

Dourov'un belirttiği üzere fagositozun fazla olduğu dönemde, bu histiyositlerin sitoplazmalarında PAS ve paraldehit-fuksin (+) pozitif granüller bulunmaktadır. Bazan, bu tür granüllere korteksin epitelial hücre sitoplazmalarında da rastlanmaktadır(6). Biz de PAS boyası uyguladığımız 29 adet orta derecede atrofi ve 7 adet ağır atrofi olgusunda, yoğunluğu değişen oranlarda, fagosit ve ağısı epitel hücre sitoplazmalarında gözlenen, ince tanecikler ya da kabaca granüller halinde PAS pozitiflik saptadık (Resim 15).

Bazı yazarlara göre, kortikal epitelial hücreler fagositoz potensi taşımaktadır(7). Bu şekilde hem fagositlerin, hem kortikal ağısı epitelial hücrelerin PAS (+) pozitif tanecikler içermesi, bu fagositoz potensinin doğruluğunu düşündürmektedir. Kristin Henry, normal timusta da az miktarda görülebilecek, PAS (+) hücreler olarak adlandırdığı, özellikle kortikomedüller bileşkede bulunan hücrelerden bahsetmektedir. Bu hücrelerin özellikle, involüsyona uğrayan timusta belirginleştiğini bildiren yazar, bunların özelleşmiş makrofajlar

mı, değişmiş epitel hücreleri mi olduğunu tam bilinmediğini ifade etmektedir(11).

Seemayer ve arkadaşları 1977 yılında yaptıkları çalışmada, timik displaziyi taklid eder biçimde ağır bir timus atrofisi görülen, "Graft versus Host" reaksiyonlarında (GVHR) elektron mikroskopik olarak lenfositlerin, epitelial hücre içine girerek, burada lizise uğradığını ve epitelial hücrelerle, histiyositler içinde, bol otofajik, hücre sel debrilerle yüklü vakuoller olduğunu gözlemişlerdir(34,35). Bu, epitelial hücrelerin fagositik karakter kazanabileceğinin bir işareti olduğu gibi, timik displaziyi taklid eden, Hassal cisimciklerinin yokluğu ile karakterli ağır atrofilerdeki epitel zararına da ışık tutabilir. Gerçi GVHR da, epitelin içine giren lenfositlerin vericiye ait olması kuvvetle muhtemeldir(34,35).

Dourov, PAS (+) ve paraldehit-fuksin (+) granüllerin ve köpüklü mezenkimal hücrelerin uzun süren, yıpratıcı bir hastalıktan sonra ölen çocukların timuslarında daha bol olarak gözlendiğini belirtmiştir(6). Bizim PAS (+) granül saptadığımız olgularımızda hastaların klinik takip süreleri bilinmemekle birlikte, otopsi raporlarındaki patolojik tanılarından hemen hepsinde, bazılarında septik şoka kadar giden, çeşitli sistemleri ilgilendiren ağır bir enfeksiyon tablosu mevcuttu.

Uzun süreli kortizon tedavileri sonucu oluşan timik atrofide ise, timik lobüller içinde, interlobüller ve perilobüller bağ dokusunda, bol, lipid yüklü, köpüklü hücreler gözlenmiştir. Daha kısa süren bir hastalık sonucunda ise, daha seyrek lipidli hücre vardır(6). L.Henry, bu lipid yüklü hücrelerin daha önceki fagositoz epizodlarınının bir işareti olduğunu belirtmektedir. Hatta, normal timik lobülde bile görülebilecek lipid yüklü hücrelerin, önceki aksidental involüsyon-

nun izi olduğunu öne sürmektedir. Aksidental involüsyonun, uzamış bir olaydan çok, birtakım epizodlar serisi olduğunu öne süren L.Henry, başlangıç uyarısı ile gelişen hücre sel fagositoz atağı sırasında iyileşme olursa, lobül yapısı da korunduğu için regenerasyonun olabildiğini ve kortikal timositlerin yerine konduğunu belirtmektedir(12,27). Lipid yüklü hücreler de böyle bir değişikliğin geçirilmiş olduğuna işaret eden bir iz şeklinde kalmaktadır(12). Belki biz de bu yüzden yaşa bağlı involüsyonda, geçirilmiş önceki aksidental involüsyon izlerinin eklenmesi ile, fibröz dokudan çok, yağ dokusu içinde kalmış rudimenter timik lobülleri görmekteyiz. L. Henry de geç dönemde, yaşa bağlı involüsyonla, aksidental involüsyonun ayrılmasının imkansızlaştığını vurgulamaktadır(12). Biz de 12 orta atrofi (% 36) ve 9 ağır atrofi (% 29) olgusunda, vakadan vakaya değişen miktarlarda lipidli ya da vakuollü hücrelerle, yer yer olgun tipte yağ dokusu hücrelerini lobül içinde ve perilobüler alanlarda gözledik (Resim 13,14,25).

Lenfosit kaybı, hafiften ağıra atrofının derecesi ile belirginleşirken, buna bağlı epitelial hücre artışı da devam ederek, orta derecede atrofide gördüğümüz epitelial çatı çöküşünden sonra, ileri dönem atrofilerde bu epitelial hücreler tamamen iğsi, büzüşmüş, yer yer rudimenter bir görünüm almakta ve lobülün hemen tamamını oluşturmaktadır (Resim 32). Orta derecede atrofilerde şekilce etkilenmemiş gözükten epitelial hücrelerdeki bu değişiklik, ağır atrofide gözlenen lobüler kollaps, çatı çökmesi ve retikülin lif artışı ile açıklanabilir. Ayrıca, ağır atrofi sonunda, epitelial hücrelerin de zarara uğraması ve fibrozis de bu görünümde rol oynayabilir.

Timus boyut ve ağırlığı normal şartlarda bile, yaştan yaşa, vakadan vakaya büyük değişkenlikler göstermektedir(9, 38) (Tablo 1). Makroskobik boyut ve ağırlık kaba bir fikir vermekte ise de, çevre yağ bağ dokularını ya da komşu lenf

düğümlelerini de kapsayabileceğinden, involüsyonu yansıtmaya açısından çok sağlıklı olmayabilir. Seemayer, bu yüzden timusun seri kesitlerinde bezin histolojik boyutunu göz önüne almıştır(35). Smythe de, araştırmasında ağırlıktan çok, mikroskopik olarak lobülün boyutunu ölçmüş ve involüsyoner değişikliklerde bunu kriter almıştır(38).

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmada, her vakada eşit miktarda parafin kesit olmadığından, bezin histolojik boyutunu vermek güç olacaktı. Bu yüzden, diğer pek çok araştırmacının yaptığı gibi ölçülmüş ağırlıkların karşılaştırmalı olarak değerlendirmesini yapmaya çalıştık. Ağırlıkları hafif, orta ve ağır atrofi grubu için ayrı ayrı alarak, kümülatif dağılım eğrisini incelediğimizde, ağır atrofi grubundaki timusların en düşük ağırlıklara sahip olduğunu saptadık. Hafiften ağıra doğru gidildikçe, boyut ve ağırlık, arada istisna vakalar olmasına karşın, genede azalmakta idi (Grafik 7).

Vakaların ölüm yaşlarına baktığımızda, hafif ve orta derecede atrofi grubunda ölüm yaşının daha çok yenidoğan döneminde toplandığını görmekteyiz (Grafik 1 ve 3). Özellikle hafif atrofi grubunda, ölü doğumlar da oldukça sık olarak gözlenmekte olup, burada intrauterin anoksi başlıca sebebi oluşturmaktadır. Ağır atrofi grubunda ise ölü doğum olgusu hiç mevcut olmayıp, ölüm yaşının daha ileri dönemlere kaydığını görmekteyiz (Grafik 5). Bu da, atrofinin ileri dönemlere geçebilmesi için, etken altında kişinin bir süre yaşaması gerektiğini düşündürmektedir. Zaten bu grupta ölüm sebebini, genellikle uzun süren, yatağa bağlayıcı enfeksiyonlar ve tümör gibi ağır hastalıklar oluşturmakta idi. Ayrıca immün yetersizlik şüphelenilmiş, timik hipoplazi ya da displazi gibi düşünülen ağır atrofi olguları da yine bu grupta idi. Ancak bunlar daha çok disinvölüsyon olarak yorumlanan, ağır atrofi grubuna sokulmalıdır.

Timus atrofinin diğer bir kriteri olan lobüler kollapsı saptamak için histolojik ölçümü yapamamakla birlikte, olgularımızı semikantitatif olarak derecelendirdiğimizde, bunun glandın histolojik boyutu hakkında bir fikir verebileceğini gözledik. Hafif atrofilerin sadece 5 (% 11) inde ve çok hafif derecede kollaps gözlenirken, orta derecede atrofilerde 4 (% 12) olguda (++) lik, 13 (% 39) olguda, bazıları yerel olan (+) lik hafif bir kollaps vardı. Diğer vakalar normal görünümde idi. Ağır atrofilerde ise tüm olgularda, derecesi değişen miktarlarda, 8 (% 18) vakada (++++)'e varan ağır kollaps gözlendi (Resim 16,20,25,31). Böylece lenfosit kaybı ile küçülen parankim dokusunun, eklenen epitelial ve stromal çatı çöküşü ile, atrofinin ilerleyen dönemlerinde belirgin bir lobulus küçülmesine yol açtığı düşünöldü.

Seemayer, 1984 yılındaki çalışmasında AIDS (Edinsel immün yetmezlik sendromu) te gözlenen prekoks timus involüsyonunda, atrofiye uğramış timus lobulusları içinde yama tarzında fibrozis ve fibrovasküler yapılar gözlemiştir(37). Biz de olgularımızı bu açıdan incelediğimizde, kollapsla küçölmüş, çoğu alanda, bazıları rudimenter görünüşlü epitelial elemanlardan yapıllı lobuluslara sahip, ağır atrofik timuslarda, lobulusun ortasında bu fibrovasküler yapıları sıkça gözledik (Resim 26,27,28). Ayrıca bazı olgularda, ağır atrofilerin bir özelliği olan, interlobüler bağ dokusu artışına ek olarak, lobölüs içinde de Masson boyası ile yeşil boyanan fibrozis odakları vardı (Resim 24). Hafif atrofi grubunun hiçbirinde bu oluşumları gözlemedik. Orta atrofi grubunda ise olguların % 50'sinde (+) olarak yorumlanan, küçük fibrovasküler çekirdek yapısı izledik.

Lobüler kollapsla birlikte gözlenen, kaybolan parankimin yerini alan interlobüler bağ dokusu artışı, ağır atrofide en belirgin ve ileri derecede olup 31 olgunun hepsinde (%100) (++) den (++++) ya varan ağırlıklarda mevcuttu. Hafif atro-

filerde bağ dokusu artışı gözlenmezken, orta derecede atrofi olgularının 12 sinde (% 36) (+) olarak derecelendirilen, hafif bir bağ dokusu artışı vardı. Ağır atrofilerde bu bağ dokusu artışı yer yer lobül içinde, damarlar çevresinde de izlenmekte olup, geniş alanlarda Masson boyası ile mavi-yeşil boyanan kollagen niteliğindedir (Resim 24).

Retikulum lifi artışı da aynı şekilde, hafif atrofiden ağıra gidildikçe artmaktadır. Hafif atrofi grubundaki 34 (% 77) olguda retikülin çatısı düzenli olup, sadece 10 (% 22) olguda, (+) lik lif artışı gözlenmiştir (Resim 5). Orta atrofi grubunda 33 olgunun 10 (% 30) unda retiküler çatı düzenlidir. Kalan 23 (% 70) olgu ise hafif bir lif artışı göstermektedir (Resim 11,12). Ağır atrofide, vakaların tümünde retikulum lif artışı mevcut olup, bunların dereceleri (++) ile (++++) arasında değişmektedir (Resim 21,22,23).

Normal timusta damar duvarları, septumlar ve kapsülde gözlenip, parankimde rastlanmayan, arjinofilik retikulum liflerinin miktar ve dağılımı, aksidental timus atrofilerinde değişmektedir(11,12).

L.Henry de çalışmasında retikülin liflerine göre grupladığı 145 olguda, olay ilerledikçe retikulum liflerinin arttığını ve bunun erken dönem bulgusu olan fagositozla ters orantılı olduğunu vurgulamıştır(12).

Biz de 108 olgunun sonuçlarını incelediğimizde, retikulum liflerinin atrofisinin derecesi arttıkça çoğaldığını, bununla ters orantılı olarak fagositozun azaldığını gözledik (Tablo 8). Ağır atrofi grubundaki olgularımızın sadece 1 inde o da (+) olarak gözlenen, hafif bir fagositoz saptadık. Fagositoz en yoğun olarak atrofisinin erken döneminde gözlenmektedir. Orta atrofide de fagositoz azalmakla birlikte devam etmektedir (Resim 8).

Timus atrofinin, literatürde pek çok yazarca kabul edilmiş özelliklerinden biri, normal glanda göre korteks medulla sınırının, ya da başka deyişle, timusa özgü korteks medulla farklılığının artık seçilemez oluşudur(4,9,18,22,23,33,36,45).

Olgularımızı incelediğimizde, başlangıç halindeki hafif atrofi grubunda % 25 vakada bu ayrımın korunduğunu, % 25 vakada (+) lık yerel ve hafif bir silinme ile % 50 vakada en çok (++) e varan, kısmen yerel bir silinme saptadık. Orta derece atrofilerde ise genelde (% 70) (+++) lık bir silinme mevcut olup, medullanın kortekse göre nispeten lenfositlerden zengin hale geçişi ile tersine dönmüş bir farklılık izlenmekte idi (Resim 6,7). Ağır atrofilerin tümünde (% 100), (++++) lik bir ağırlıkta, korteks medulla ayrımı seçilemez olmuştur ve ağır lenfosit kaybı ile bezin hemen tamamı epitelial elemanlardan yapıldı idi (Resim 20).

Literatürde, dendritik kortikal epitelial hücre olarak da adlandırılan epitel hücreleri ile, meduller yerleşimli epitelial elemanların, timustaki lenfositler için, bu lenfositleri çoğalmaya, farklılaşmaya ya da ölüme sevk eden, uyarıcı ve hasar yapıcı sinyaller vermekte olduğu bildirilmektedir(22). Böylece timus, immatür T lenfositleri için seçici ve eğitici bir rol oynamaktadır. Belki involüsyonu başlatan etken öncelikle epitelial elemanları fonksiyonel olarak zarara uğratmakta, ancak biz bunu morfolojik olarak görememekteyiz. Bunların kontrolünde lenfoliz olmakta ve olay devam ederek, sonunda ağır atrofinin morfolojik tablosu gelişmektedir. Bunu destekleyebilecek bir bulgu, AIDS li hastalarda timik epitelin zararlı oluşudur(32,36). Çalışmacılar, AIDS epidemilerinin erken dönemlerinde, prekoks timus involüsyonunun bu sendromun bir özelliği olduğunu gözlemişlerdir(10,29,37). Seemayer ve arkadaşları, 12 AIDS hastasının timusu ile 35 kontrol grubundaki (aniden ölen veya kronik bir hastalığı

olan) timusları karşılaştırdıklarında, AIDS li vakaların timuslarının belirgin bir involüsyon gösterdiğini saptamışlardır. Yalnız, burada aksidental atrofi den farklı olarak Hassal cisimcikleri ortadan kalkmıştır(22,37). Grody de Hassal cisimciklerinin ortadan kalktığını ve cisimciklerin korunduğu vakalarda ise tamamen kalsifiye olduğunu bildirmektedir. Bunun da, Hassal korpüsküllerinin yaygın zararı ile, AIDS'in patogeneğinde önemli rol oynayabileceğine destek olduğunu ifade etmektedir(10). Savino da epitelial zararın, kontrol grubundaki involüsyona uğramış timuslara göre daha fazla olduğunu belirtmektedir(32). Grody, kontrol grubuna aldığı aksidental involüsyonlu bebek timuslarının hiçbirinde Hassal cisimciklerinde kalsifikasyon gözlemediğini bildirmektedir. Bununun AIDS'e özgü olabileceğini ifade etmektedir(10). Oysa biz Hassal cisimciklerinde geniş kistik degenerasyona ek olarak kalsifikasyon gösteren 3 adet ağır atrofi olgusu gözledik (Resim 19,25). Bu yüzden, kalsifikasyonun epiteldeki ağır degenerasyonun son basamağı olarak yorumlanmasının daha doğru olacağı kanısındayız. Bazı yazarlar da aksidental involüsyonun ileri dönemlerinde Hassal cisimciklerinin kalsifikasyon gösterebileceğini vurgulamaktadır(23). Ayrıca erişkinlerde yaşa bağlı involüsyonlarda da Hassal korpüsküllerinde kalsifikasyon gözlemişlerdir(38). Bu yüzden bununun AIDS'e spesifik olabileceğini düşünmek sağlıklı olmayacaktır.

Grody, primitif görünüşlü, epitelial hücrelerin kordon ve yuvalarından yapılı(37), lobül ve kortikomedüller ayrımını seçilemediği, involüsyona uğramış AIDS li timuslarda, küçük olduğu için lenfositlerle karışabilecek, rudimenter epitelial elemanlara keratin boyası uygulamış ve pozitif boyanma saptamıştır(10).

Biz de ileri dönem atrofi olgularımızın bazılarında, bu tür primitif hale geçmiş, epitelial eleman gözledik. Uyguladığımız Masson boyasında Hassal cisimcikleri en kuvvetli

olmak üzere, diğer epitelial elemanlar gibi bu hücrelerin de kiremit kırmızısı boyandığını saptadık. Lenfositler bu boya ile soluk siyah-yeşil boyanmakta idi (Resim 31). Hafif, orta ve ağır atrofi grubundan birer örneğe immunohistokimyasal PAP yöntemi ile uyguladığımız anti-keratin boyasında ise, epitelial çatının atrofisinin derecesi ile orantılı olarak görünür hale geçişini, daha belirgin olarak gözledik. Hassal cisimcikleri keratin ile kuvvetli pozitif boyanma, epitelial ağısı hücreler ise daha zayıf bir boyanma göstermekte idi (Resim 4,16). Ağır atrofideki tamamen büzülmüş epitelial elemanlardan yapıllı, kollabe timus lobülünde ise, keratinle yer yer zayıf, yer yer kuvvetlice boyanma mevcuttu. Hassal cisimcikleri fusiform halde iken daha kuvvetli boyanırken, kistik ve degenere hale geçince daha zayıf boyanma göstermekte idi (Resim 17). Bu şekilde, küçük, yuvarlakça ve sitoplazma sınırları seçilemediği için, H.E. boyamada lenfoid elemanlarla karışabilecek bu epitelial elemanların, lenfositlerden ayrımı ile, ağır atrofilerde lobülün hemen tamamının, iğsi, ilkel görünümlü epitel hücrelerinden yapıllı olduğunu görmekteyiz.

Bazı çalışmacılar, yaşa bağlı involüsyonlarda da görülebilen, epitelial hücrelerin yer yer kümeler yapar tarzda yoğunlaşmasının, lenfositlerin kaybı ya da strese karşı bir reaksiyonla açıkladıkları epitelial hiperplaziye bağlamaktadır. Bu epitelial hiperplaziyi de timusa karşı gelişmiş bir otoimmün cevapla açıklamaktadır. Çünkü, Smith ve arkadaşları, erişkinlerde bile araya giren kronik hastalıklarla involüsyoner değişikliklerin, sağlıklı erişkinlere göre daha fazla olduğunu ve özellikle fusiform şekilli epitelial hücrelerin arttığını gözlemişlerdir(38).

Timusun kendine özgü elemanlarından biri olan, medulla yerleşimli, epitelial. Hassal cisimcikleri de, ilerleyen aksidental timus atrofisinde, etkilenmekte ve degenerasyona uğramaktadır(4,11,18,22,25,45). Çatının çökmesi, lobülün küçül-

mesi ve parankim kaybı ile, yanyana gelerek sayı ve sıklıkça artmış gibi gözükten cisimciklerin, polimorf nüveli lökositlerle işgali, Potter'e göre involüsyonun aktif döneminin işaretidir(25).

Biz de olgularımızda, Hassal cisimciklerinin polimorf nüveli lökosit içeriği açısından en zengin olduğu dönemin orta derecede atrofi dönemi olduğunu gözledik (Resim 9). Kistik genişlemiş,degenerasyonunu tamamlamış cisimciklerin bol olarak izlendiği ağır atrofilerde ise polimorflar yok ya da çok seyrek olarak izlenmekte idi. Ortadan ağıra geçiş dönemlerinde polimorflardan zengin bir Hassal korpüskülü ile, tamamen degenere ve polimorflardan yoksun bir korpüskül yanyana izlenebilmektedir (Resim 20). Atrofinin ağırlığı arttıkça, cisimciklerin sayı ve sıklıkça artışı da, kistik degenerasyonu da belirgin hale geçmektedir. Bazı vakalarda bu kistik gelişmeye, kalsifikasyon da eşlik etmektedir. Hafif atrofide ise cisimcikler çoğunlukla düzenli olup, normal sınırlara yakın hafif bir degenerasyon (% 21) vakada gözlenmiştir. Orta derecede atrofi grubundaki Hassal cisimcikleri ise bu iki grup arasında bir geçiş izlenimini vermektedir (Tablo 5).

GVHD, AIDS ve konjenital immun yetmezlikler dışında, ağır protein kalori malnutrisyonu, rubella ve neonatal hepatit gibi intrauterin enfeksiyonlarda Hassal cisimciklerinin zarara uğrayarak, sayıca azaldığı bildirilmektedir(17).

Dourov, malnutrisyonda ya da, yüksek doz, ACTH ile tedavi görmüş bebeklerin atrofik timuslarında, bazı vakalarda makrofajik reaksiyonla multikistik hale geçmiş, nekrotik artıklar içeren bozulmuş Hassal cisimciklerinin, ilerleyici bir rezorpsiyon ile ortadan kalktığını bildirmiştir. Bu, mononükleer hücreler ve dev hücrelerle gerçekleşen, granulomatöz bir rezorpsiyon şeklinde olup, timik atrofinin bazı çeşitlerinde görülen, sayıca azalmış Hassal cisimciklerinin sebebi olabi-

lir(6). Bu durum timik displazi ile karışmaktadır(6,24,29).

Bizim olgularımız içinde de, Hassal cisimciklerinin sayıca azaldığı, intrauterin ağır irinli menenjit tanısı almış 3 günlük bir bebek mevcuttu. Diğer özellikleri ile orta derecede atrofi grubuna soktuğumuz bu vaka, ortadan ağıra geçme döneminde olarak yorumlanabilir. Hassal cisimciklerinin kaybı Joshi'nin belirttiği intrauterin enfeksiyona bağlanabilir. Ağır atrofiler içinde, Hassal cisimciklerinin sayıca azaldığı (Resim 31) 4 vakayı incelediğimizde, hepsinde, özellikle akciğerleri tutan, ağır bir enfeksiyon tablosu olduğunu gördük. Sadece 1 vakada, bu enfeksiyona sebep olan, bilier siroz nedeni ile safra yolları ameliyatı sonrası hali mevcuttu. Vakaların hepsinde ölüm yaşı, yenidoğan dönemini geçmiş olup, en büyük yaş 18 ay, en küçük yaş ise 6 aylıktı. Bundan da anlaşılacağı üzere burada intrauterin bir enfeksiyon söz konusu olmadığından, Hassal cisimciklerini zarara uğratacak neden bilinmemekle birlikte, bazan ağır aksidental timus atrofilerinde, Joshi'nin "Disinvolüsyon" olarak yorumladığı(18) Hassal cisimciklerinin kaybı ile giden bir epitel zararının da eklenmesi mümkündür.

Nezelof, ağır kombine tipte immün yetmezliklerde gözlenen timik anormallikler spektrumunun lenfosit ve Hassal cisimciklerinin seçilebildiği psödoatrofik tipten, psödoglandüller paterni ile total displazinin en ilkel formuna kadar gittiğini belirtmektedir. Spektrum, epitelial timus stromasının farklılaşma kapasitesi ve bunun derecesi ile ilişkili olduğundan, displazide Hassal cisimciklerinin varlığı ya da yokluğundan çok, timik epitelin farklılaşma derecesini saptamanın daha doğru olacağını ifade etmektedir(24). Bu yüzden sadece Hassal cisimciklerinin yokluğu ile timik displaziye karar vermek, ya da varlığı ile displaziden uzaklaşmak bazan çok güç olabilir. Burada klinik ve laboratuvar bulgular ve daha ileri incelemeler mutlak gereklidir.

Malnutrisyonda timik epitelin etkilenerek atrofiye olması, kişinin tamamı ile kaşektik durumda olması ile açıklanabilir. Ancak AIDS, bir immunosuppresiv olan Cyclosporine A (Cs A) tedavisi ve GVHR'da, timik epitelin zararından sorumlu olan mekanizma tam bilinmemekle birlikte, bu durumların timik epitele karşı sitotoksik T lenfositlerini harekete geçirdiği ihtimali üzerinde durulmaktadır(22). Bu hastalıklarda, timik epitelin kalıntılarının immunolojik olarak anormal olduğu, farklılaşma antijenlerini kaybederek anormal (Human leukocyte Antigen) HLA determinantları gösterdiği ya da Immunglobulinlerle bağlı halde bulunduğu saptanmıştır. Timik epitelin etkilenmesi ile, timus içi T hücre proliferasyonu ve farklılaşmasındaki kontrol ortadan kalkmaktadır(3). Çünkü, artık invitro şartlarda, lenfosit proliferasyonunu sağladığı gösterilen, timus epitelince üretilen interleukin I yok olmaktadır(22).

Aslında, CsA kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda GVHR nunu önlemek için verilen selektif bir immun baskılayıcı ajandır. Farmakolojik dozlarda medullada belirgin bir küçülmeye yol açarken, toksik dozlarda timusta, stresde görmeye alışık olduğumuz biçimde, hem korteks, hem medullada hücre nekrozu ve vakuolizasyona yol açar(3,22). Timik epitel CsA tedavisi ile ortadan kalkar ve timik hormon salınımı kesilir. Epitelial stem hücre ışınlanma ve kemoterapiye hassastır. Ayrıca, normal genç hayvanda CsA, timositler üzerinde geçici bir olgunlaşma durması yapar ve bunu meduller epitelial hücrelerle dendritik hücreleri elimine etmek yolu ile gerçekleştirir(3). Yani burada GVHR nunu baskılamak için verilen CsA nın da timus involüsyonuna yol açması ilginçtir.

GVHR da, verici T hücreleri için esas uyarıcı hedef, konağın lenfositleridir. Bu muhtemelen lenfoid hücreler üzerindeki H_2 reseptörlerine bağlıdır. Timusun epitelial hücreleri de H_2 antijenleri içermektedir. Bu yüzden immunolojik

ataktan etkilenebilir(34). Ancak GVHR da görülen timus atrofi veya involüsyon, başka çalışmalar tarafından immunolojik mekanizmadan çok, hormon kontrollü bir fenomen olarak yorumlanmıştır. Seemayer GVHR'daki timik hasarın ışınlanma ya da steroid verimi sonrasındaki timus değişikliklerine benzerliği nedeniyle, olayın GVHR için patognomonik olamayacağını belirtmektedir. Yalnız, Seemayer 1978 yılında yaptığı çalışmada involüsyon ve lenfoid deplezyona ek olarak timusta yapısal bozulma, Hassal cisimcikleri yokluğu ve ultrastrüktürel seviyede epitelial hücre zararı saptamıştır. Bu involüsyonun, steroid hormonu salınımı ile ilişkisini araştırmak için, sürrenal bezleri çıkarılan farelerde GVHR oluşturulduktan sonra timuslarını incelediklerinde, lenfoid deplezyon ve involüsyonun ağırlık kaybının diğer gruba göre daha az olduğunu görmüşlerdir. Sonuçta GVHR da görülen timik atrofinin direkt immunolojik bir timektomiden çok, immunolojik olarak uyarılan hastalıkla ilişkili stres sonucu geliştiğini kabul etmektedirler. Yalnız, adrenalectomi uygulanan ve uygulanmayan grupta timustaki medüller değişiklikler ve epitel zararının aynı olması nedeniyle, bunun aşırı steroid salınımı ile ilişkili olmadığını vurgulamaktadırlar(35). GVHR da kortikal lenfosit kaybı yanı sıra, timik epitel zararı da işe karıştığından, timik displaziye benzer bir tablo oluşur ve T hücre popülasyonundaki immün yetenek eksilir, bu da kalıcı bir immün baskılanmaya yol açar(35).

Seemayer, steroidlerin özellikle kortizona duyarlı timik lenfositler üzerine etkili olarak, timik epiteli etkilemediğini ifade etmektedir. Bunu da aksidental timus atrofinde Hassal cisimciklerinin korunması ile açıklamaktadır(35, 36). Ancak timik displaziye taklid eden, Hassal cisimciklerinin de ortadan kalktığı ağır atrofi vakalarına bir açıklık getirmemektedir. Burada mutlaka timik epiteli de zarara uğratan bir olay söz konusu olmalıdır.

Steinmann, yaşa bağlı involüsyonda gözlenen lenfositlerin azalması ile lenfositlerin maturasyonu için gerekli, lenfosit-epitel hücresi arasındaki sıkı ilişkinin bozulmasının önem taşıdığını ve bu ilişkinin, erken yaşlarda bile bozulabileceğini bildirmektedir. Buna sebep olarak da, üremeyen hücreler olan epitel elemanlarında fonksiyon azalması, lenfositlerin ve epitelial hücrelerin lokalize otoimmün sitolizi üzerinde durmaktadır. Aksidental atrofide, otoimmün hastalıklar, sres durumları, yüksek kortikosteroid salınımı hızlanmış bir involüsyona yol açarlar. Fizyolojik yaşa bağlı involüsyonda da bunlar klinikçe belirgin halde olmasa bile yardımcı rol oynayabilirler(40).

L.Henry de yaşa bağlı ve aksidental involüsyonun birbiri ile ilişkili bir süreç olduğunu ve arada tam bir sınır çizilemeyeceğini bildirmekte ve bazı açılardan involüsyonun timusun aktif bir hasarı olduğunu vurgulamaktadır(12).

Yaşa bağlı involüsyonda timik epitelial alanın devamlı bir degenerasyonu söz konusudur. Bu erken yaşamda da olabilir(40). Böylece, aksidental involüsyon, araya giren yoğun bir etki ile, yaşa bağlı involüsyonun hızlanmış ve abartılmış bir şekli olarak yorumlanmalıdır. Özellikle uzamış bir etki ile, akut stres involüsyonundan kronik atrofiye giren timuslarda epitel hasarının eklenmesi kuvvetle muhtemeldir.

Hayne ve arkadaşları, AIDS'in etyopatogenetik ajanı olan HTLV "Human T cell leukemia virus" nin yapısal proteini-ne karşı gelişmiş, aynı zamanda normal insan timus epiteli ile kuvvetli çarpaz reaksiyon veren bir monoklonal antikör bulmuşlardır. Bu antikörün AIDS li hastaların serumlarında bulunmamasından yola çıkan çalışmacılar, viral ajanca başlatılan prodromal enfeksiyon sonucu gelişen bir otoimmün atak etkisi ile timik epitel zararının olacağını öne sürmüşlerdir. Böylece, timusa bağımlı immünite yetmezliği ortaya çıkmakta-

dır(10,32). Buradan hareketle, ağır atrofilerde gözlenebilen epitel zararının, etkenin yol açtığı bir antijenik değişimle ortaya çıkan otoimmün reaksiyonlarla gelişebileceği düşünülebilir. Çünkü, involüsyon tamamen steroid salınımına bağlı lenfolizle ilişkili ise neden sadece, timustaki ve hayvanlardakine oranla steroide dirençli olan kortikal lenfositler etkilenmektedir? Ayrıca, timik turnoverin durması ve kemik iliğinden gelen yeni pre T hücrelerinin, ölen lenfositlerin yerini alıp, farklılaşmalarını sürdürememesi ihtimali de söz konusu olmalıdır. Bu ancak timik epitel ve mikroçevresinin olaydan etkilenmesi ile mümkündür. Çünkü, akut dönemi geçiren ve kronik ağır atrofiye giren, regene olamamış timuslarda artık yeni gelen lenfositlerin de yerleşemediği ve epitelial timusun artık yeterli fonksiyon göremediği düşünülmelidir. Bu da ağır atrofilerde gözlenebilen immün yetmezlik tablolarını açıklayabilir.

Genel kanı, ağır atrofilerde timusa bağımlı immünitinin bundan etkilendiği yönündedir. Çünkü, ağır atrofide timik mikroçevre değişerek ya da zarara uğrayarak, T hücre olgunlaşmasının bozulmasına ve immün yetmezlik gelişmesine katkıda bulunmaktadır(22). Dourov, malnutrisyonda timusa bağımlı lenfosit sisteminin ağır bir biçimde etkilenecek, kemik iliğine bağımlı B hücrelerinin ise fonksiyonca sağlam kaldığını belirtmektedir. Timolenfatik dokuların, kortizon tedavisinde de aynı biçimde cevap verişinden yola çıkan çalışmacı, malnutrisyonda da düşük olarak gözlenen serum albumini ve bağlama kapasitesi nedeni ile, metabolik aktif, serbest steroid artışı ile gelişen bir lenfoid atrofi olduğunu bildirmektedir(6,26). Histopatolojik bulgular, malnutrisyonda gözlenen immün yanıt bozukluklarının, ağır timik involüsyona ve lenfoid dokuların generalize atrofisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir(6).

McPhee'nin 1979 yılındaki çalışmasına göre, timus at-

rofisinde hücre kaybı en önemli bulgu olup, stres sırasında, beslenme bozukluğunda ve steroid verilmesinde timositlerin zarara uğraması belki de doğal, fizyolojik bir fenomenin abartılı olduğu bildirilmektedir. Gerçekte, normal durumlarda, yeni gelişmiş timositlerin en azından % 60'ı timus içinde ölmektedir(6). Timus içindeki normal ya da patolojik şartlarda görülen hücre ölümü, steroide karşı hassas hücrelerin kaybıdır(6). Ancak timus involüsyonunu tamamen steroidlere bağlamak doğru değildir. Bu ancak kısmen steroidlere bağlı aktif bir olaydır(9).

Smythe ve Purtilo, protein kalori malnutrisyonu gösteren çocuklarda timusu incelediklerinde bazı vakalarda "Nutrisyonel timektomi" deyimini kullanacak kadar ağır bir atrofi gözlemişlerdir. Buna sebep olarak, hücre sentezi için gerekli diyetel bir aminoasit eksikliği, ya da yüksek kortizol seviyelerini suçlamaktadır(26,39). Ancak timik atrofinin tamamen steroidlere bağlanamayacağını vurgulamak isteyen Smythe, Marasmik tipte malnutrisyonda Kwashiorkor tipine göre daha belirgin yüksek bir plazma kortizol seviyesi varken, timik atrofinin bununla paralel gitmediğini ifade etmektedir. Kwashiorkorda ters olarak, timolenfatik atrofi daha aşırıdır. Bu çocuklarda, tekrarlayan enfeksiyonlarda atrofide rol oynayabilir, ama bunların rolünü saptamak çok güçtür(39). Enfeksiyon ve atrofi eş zamanlı olarak bile başlasa, timolenfatik atrofinin enfeksiyonlara öncelik ettiği vurgulanmaktadır(26).

Bazan yüksek steroid salınımı olmaksızın da timus etkilenebilmektedir. Örneğin, erken gebelik dönemindeki, yüksek A vitamini kullanımının deneysel çalışmalar ve olgu bildirileri ile ağır doğumsal malformasyonlara yol açtığı bildirilmektedir(5). Bu malformasyonlardan biri de timusla ilgilidir. Bular timik ektopi, timusun aşağı göçünde eksiklik, ağır hipoplazi gibi değişiklikler olup, ayrıca timusun involüsyonu da bildirilmiştir. Burada görülen involüsyon, tekrarlayan en-

feksiyonlar ve streste görmeye alışık olduğumuzdan daha ağır bir involüsyon olup, timositler ve lökositlerdeki DNA sentezinin inhibe olmasına bağlanmıştır(5). Timus parankiminin bu tür dış etkenlere karşı duyarlı oluşu ilgi çekicidir.

Thomas ve arkadaşları, 1986 yılında yaptıkları çalışmada, lösemi nedeni ile kemik iliği transplantasyonu yapılan 12 hastanın otopsilerinde timuslarını immunohistolojik olarak inceleyerek, timusların aşırı derecede involüsyona uğradığını gözlemişlerdir. Bundan önceki, Müller ve Beschorner'in yayınları da bu yöndedir. Benzer değişiklikler diğer yöntemlerle tedavi edilen lösemik hastalarda da gözlenmiştir. Bu yüzden, kemik iliği transplante edilmiş hastaların timuslarındaki involüsyoner değişikliklerin çok faktörlü olduğunu öne sürmektedirler. Çünkü, hızlanmış timus involüsyonu bir çok kereler belirtildiği gibi, uzamış ağır bir hastalığa, sitotoksik ilaçlara, steroidlere, tekrarlayan ışınlamaya ve ağır bakteriyel ya da viral enfeksiyonlara bağlı olarak da gelişmektedir(43).

Çalışmacı kemik iliği transplantasyonundan etkilenen timuslarda, timik epitel kalıntısının özellikle normalde korteksde bulunan HLA-DR antiijenlerinden yoksun olduğunu bildirmektedir. Ancak çalışmacı epitelial hücre nekrozuna ait histolojik bulgu gözlemediği gibi, buradaki involüsyonu, bazı araştırmacıların belirttiği GVHR ile açıklayabilecek delilleri saptamadığını ifade etmektedir. Çünkü, timus kalıntısı içinde vericiye ait lenfosit gözlememiştir(43). Bu Seemayer'in deneysel çalışmaları ile ters düşmektedir. Seemayer donör lenfositlerin timustaki epitelial hasardan sorumlu olduğunu bildirmektedir(34,35).

Thomas, hiçbir timus olgusunda immatür kortikal lenfosit gözlemediğini bildirmektedir. Matür T hücrelerini ise, genişlemiş interlobüler septumlardaki damarlar çevresinde

görmüştür. Kemik iliği regenerasyonundan sonra, periferik kanda görülen lenfositlerin hepsi verici kökenli olup, timusun bu regenerasyon sürecinde rol oynamadığını öne sürmektedir(43).

Hayvan çalışmaları ile, grafitan olgun T lenfositleri ayrıldıktan sonra, timusun GVHR dan etkilenmediği ve allojenik kemik iliğinden gelen öncü hücreleri, immünkompetan T lenfositleri haline getirebildiği gösterilmiştir. Ama buradaki timus rolü tam olarak araştırılmamıştır(43).

Fonksiyonel timus yokluğunda, kemik iliği kökenli öncü hücreler, değişik vücut bölgelerinde maturasyona gitmektedir. Bunun kemik iliği ya da başka bir organ mı olduğu bilinmemektedir. Burada timusun immün sistemdeki major rolü tartışmalı gibi görünmekte ise de, timusun kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalardaki immün sistemin yeniden teşkil etmesindeki rolünü uzun vadede incelemek mümkün olamamıştır. Thomas'ın serisinde, transplantasyondan sonra en uzun yaşayan hastanın yaşam süresi 574 gündür(43).

Timus involüsyonu ve atrofide zarara uğrayan hücreleri saptamak için, yeni histoenzimolojik yöntemlere gerek vardır. Daha ileri çalışmalarla baskılayıcı T hücrelerinde stresli bir zarar, ağır enfeksiyon ve malnutrisyonda görülebilecek, izah edici immunolojik değişiklikler gösterilmelidir. Çünkü enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalik inklüzyon, varicella ve herpes virüs enfeksiyonları gibi hücrel immüniteyi ilgilendiren hastalıklarda düzenleyici, baskılayıcı T hücre fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Pek çok tartışma timik atrofide, özellikle hücrel immüniteyi ilgilendiren bir bozukluk olduğunu vurgulamaktadır. Ancak, buradaki kompleks etkileşim henüz açıklığa kavuşmamıştır(6). Bazı açılardan birbiri ile çelişse de, tüm araştırmacıların bulgularından ve literatürden çıkarılan ortak nokta, aksidental timus atrofisinin, büyük

bir kısmı ile steroid salınımı ile kontrol altında olan, ama aslında multifaktöryel bir olay olduğu ve bazan timusun, bir-biri içine giren kısır döngü şeklindeki olaylarla etkilendiğidir.

Steinmann, insan timusunda T hücre öncülerinin farklılaşmasında yaşlanma ile kalitatif bir değişiklik olmadığını belirtmektedir. Tüm yaşam boyunca immatür T hücre öncüleri, gittikçe azalsa bile timusta görülürler ve timus yeni gelişmiş T hücre klonlarını sağlamaya devam eder. Ancak, yaşa bağlı involüsyonla birlikte HLA-A,B,C ve HLA-DR antijenlerinin korteks, medulla ve perivasküler alandaki dağılımı değişmektedir(40).

Timus doku homeostazisi için güzel bir modeldir. Çünkü fizyolojik koşullarda otonom olarak devam eden, hücre ölümü ve hücre yenilenmesi olaylarından yapılıdır. Yaşa bağlı involüsyonda hem hücre çoğalması, hem hücre ölümü azaldığından denge bozulmadan kalmaktadır(40). Bu da timusun yaşam boyunca fonksiyonunu azalarak da olsa koruduğuna işaret eder. Ancak, hızlanmış bir yaşa bağlı involüsyon olarak da yorumlanan aksidental atrofi gibi, yaşa bağlı involüsyonun sebebi ve immün sistem üzerindeki etkileri tam anlaşılammış olup, halâ tartışmalıdır(6,12,40).

Tüm çalışmalar timus atrofisinin lenfosit deplesyonu ve epitel zararı ile birbiri içine geçmiş multifaktöryel, sebep ve sonuçları tartışılmaya açık, daha yeni çalışmaların yapılmasını gerektiren, bir dizi karmaşık olaylar zinciri şeklinde geliştiği yönündedir.

SONUÇ

Başlangıç Halindeki, Aksidental Timus Atrofisi (Hafif Atrofi)

Ölüm sebebi olarak anoksi ya da başlangıç halinde enfeksiyon.

Timus boyutunda, ağırlığında hafif küçülme, normal lokalizasyon.

Korteks medulla sınırında düzenlilik, bazan yerel ya da yaygın olabilen hafif bir silinme.

En çok (++) ya varan lenfosit kaybı.

Korteks ve bazan medullaya yıldızlı gök manzarası veren, (+++++) ya kadar çıkabilen fagositoz.

Kortikal epitelial elemanların düzenli oluşu.

Retiküler çatının genelde düzenli oluşu.

Bağ dokusu artışının olmayışı.

Lobüler kollaps yokluğu

Lobül ortasında fibrovasküler çekirdeğin görülmeysi.

Hassal cisimciklerinin genelde düzenli oluşu, seyrek degeneratif değişiklik varlığı.

Hassal cisimciklerinde normalde de gözlenebilen oranda seyrek polimorf nüveli lökosit.

Ara Dönem Aksidental Timus Atrofisi (Orta Atrofi)

Ölüm sebebi olarak enfeksiyon.

Timus boyut ve ağırlığında belirgin azalma.

Korteks medulla ayrımında, normalin tersi bir imaj verecek şekilde bozulma.

(+++)'e varan lenfosit kaybı.

Hafif atrofiye oranla azalmış bir fagositoz.

Kortikal epitelial hücre ağının ortaya çıkışı.

Retiküler çatı düzenli ya da seyrek olarak (++) ya varabilen lif artışı.

İnterlobüller bağ dokusunda hafif artma.

Seyrek fibrovasküler çekirdek yapısı.

Düzenli lobülasyon ya da hafif bir lobüller kollaps varlığı.

Hassal korpüsküllerinde kistik degenerasyon.

Hassal cisimciklerinde involüsyonun aktif dönemine işaret eden polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu.

Korteks makrofajları ve kortikal epitelial hücrelerin sitoplazmalarında PAS (+) pozitif granüller.

Geç Dönem Aksidental Timus Atrofisi (Ağır Atrofi)

Ölüm sebebi olarak uzamış ağır enfeksiyon ya da tüketici kronik bir hastalık.

Timus boyutunda, ağırlığında ileri derecede azalma, normal lokalizasyon.

Korteks medulla ayrımında tamamen silinme.

Bezin tamamını tutan ağır bir lenfosit kaybı.

Fagositozun azalışı ya da ortadan kalkışı.

Tüm timusta, bazan ilkel görünüşlü, iğsi, büzüşmüş epitelial hücre baskınlığı.

Retiküler çatının düzenini kaybederek, normalde lif bulunmayan yerlerde, lobül içinde bol arjirofilik retikulum lifi artışı.

İnterlobüler bağ dokusunda ileri derecede artış.

İnterlobüler alan ve yer yer lobül içinde olgun tipte yağ dokusu hücreleri varlığı.

Bol fibrovasküler çekirdek varlığı.

Belirgin ve ağır lobüler kollaps.

Hassal korpüsküllerinde sayı ve sıklıkça artma, belirgin kistik degenerasyon, bazan kalsifikasyon.

Hassal cisimciklerinde görülen polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunda azalma.

Ö Z E T

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın 6 yıllık otopsi materyali içinden, yaşları ölü doğum ile 14 yaş arasında değişen 108 olgunun timusları incelendi. Aksidental timus atrofisinin morfolojik özellikleri ayrıntıları ile gözden geçirilerek, atrofi dönemlerine göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırıldı. Anoksi ya da akut bir enfeksiyon nedeni ile ölmüş çocukların timuslarında hafif atrofi gözlemlendi. Timuslarında orta atrofi özellikleri taşıyan çocuklarda ölüm sebebi olarak enfeksiyon hakimdi. Kronik bir enfeksiyon ya da tüketici, uzamış bir hastalık nedeni ile ölen çocukların timusları ise ağır atrofi özellikleri taşımakta idi. Buradan, timusun ağır atrofiye geçebilmesi için, etken altında uzunca bir süre kalması gerektiği sonucu çıkarıldı.

Morfolojik olarak erken dönemde olaya lenfolize paralel bir fagositozun hakim olduğu saptandı. Olay ilerledikçe, fagositozla ters orantılı bir lif artışı gözlemlendi. Lif artışı en belirgin olarak ağır atrofide mevcuttu ve ağır atrofi dönemindeki timusun, morfolojik olarak yaşa bağlı involüsyona uğramış timusu anımsattığı gözlemlendi. İnvölüsyonun ilerleyen dönemlerinde Hassal cisimcikleri de kistik degenerasyon ve bazan kalsifikasyon göstermekte idi. Disinvölüsyon olarak yorumlanan ve Hassal cisimciklerini ortadan kaldıracak bir epitel zararının da eşlik ettiği ağır atrofi vakalarının timik displazi ile karışabileceği düşünüldü.

Bulgular, literatür bilgisi ile karşılaştırılarak, aksidental timus involüsyonunun sebepleri ve sonuçları tartışıldı. Olayın kısmen steroid salınımı ile kontrol altında olan ve mikroçevrenin etkilenimi ile devam eden, bir dizi karmaşık etkileşimlerle geliştiği sonucuna varıldı.

K A Y N A K L A R

- 1- Ammann,A.J., Hong,R.: Cellular Immunodeficiency Disorders. "Immunologic Disorders In Infants And Children" Editor: Stiehm,E.R., Fulginiti,V.A., W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, (1973).
- 2- Bancroft,J.D., Stevens,A.: "Theory and Practice of Histological Techniques". Churchill, Livingstone, 2.Edition, (1982).
- 3- Beschorner,W.E., Namnoum,J.D., Hess,A.D., Shinn,C.A., Santos,G.W.: Cylosporin A and the Thymus. Am.J.Pathol., 126:487-496, 1987.
- 4- Colin,L.B., Revell,P.A.: Spleen, Lymph Nodes and Immuno-reactive Tissues. "Paediatric Pathology", Editor: Colin, L.B., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1981).
- 5- Cohen,M., Rubinstein,A., Li,J.K., Nathenson,G.: Thymic Hypoplasia Associated With Isotretionin Embryopathy. AJDC, 141:263-266, 1987.
- 6- Dourov,N.: Thymic Atrophy and Immune Deficiency in Malnutrition. Curr.Top.Pathol., 75:125-150, 1986.

- 7- Gaudecker,B.V.: The Development of the Human Thymus Microenviroment. Curr.Top.Pathol., 75:1-41, 1986.
- 8- Gitlin,D., Vawter,G., Craig,J.M.: Thymic Alymphoplasia and Congenital Aleukocytosis. Pediatrics, 184-191, 1964.
- 9- Griffith,R.C.: Thymus Gland. "Anderson's Pathology", Editor: Kissane,J.M., The C.V.Mosby Company, St.Louis, Toronto, Princeton, 8. Edition (1985), Vol.II.
- 10- Grody,W.W., Fligiel,S., Naeim,F.: Thymus Involution in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Am.J.Clin.Pathol. 84:85-95, 1985.
- 11- Henry,K.: The Thymus Gland. "Systemic Pathology Blood Lymphoreticular System Thymus", Editor: Symmers,W.St.C., Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 2. Edition, (1978).
- 12- Henry,L.: "Accidental" Involution of the Human Thymus. J.Path.Bact., 96:337-343, 1968.
- 13- Hitzig,W.H.: Congenital Thymic and Lymphocytic Deficiency Disorders. "Immunologic Disorders In Infants And Children" Editor: Stiehm,E.R., Fulginiti,V.A., W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, (1973).
- 14- Hong,R., Ammann,A.J.: Lymphocytes and Delayed Hypersensitivity. "Immunologic Disorders In Infants And Children", Editor: Stiehm,E.R., Fulginiti,V.A., W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, (1973).
- 15- Hsu,S., Jaffe,E.S.: Phenotypic Expression of T Lymphocytes in Thymus and Peripheral Lymphoid Tissues. Am.J.Pathol., 121:69-78, 1985.

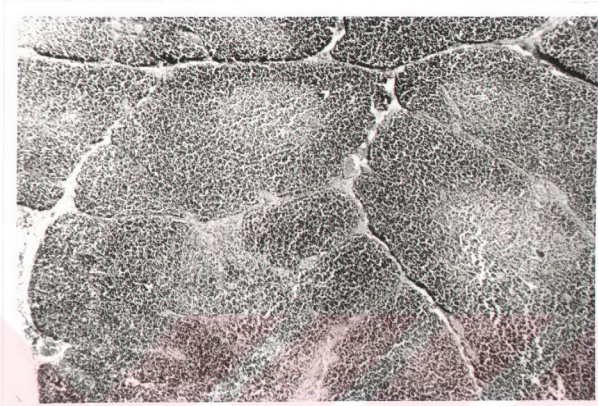
- 16- Hull, M.T.: Mediastinum. "Practical Surgical Pathology", Editor: Karcioğlu, Z.A., Someren, A., The Collamore Press D.C. Heath and Company, Lexington, Massachusetts, Toronto, (1985).
- 17- Joshi, V.V., Oleske, J.M.: Pathologic Appraisal of the Thymus Gland in Acquired Immunodeficiency Syndrome in Children. Arch.Pathol.Lab.Med., 109:142-146, 1985.
- 18- Joshi, V.V., Oleske, J.M., Saad, S., Gadol, C., Connor, E., Bobila, R., Minnefor, A.B.: Thymus Biopsy in Children With Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch.Pathol.Lab.Med., 110-837-842, 1986.
- 19- Junqueira, L.C., Carneiro, J., Contopoulos, A.N.: Blood and Lymph-Forming Organs. "Basic Histology", Lange Medical Publications Brazil. 2.Edition, (1971).
- 20- Katz, S.M., Chatten, J., Bishop, H.C., Rosenblum, H.: Massive Thymic Enlargement Report of a Case of Gross Thymic Hyperplasia in a Child. Am.J.Clin.Pathol., 68:786-790, 1977.
- 21- Levine, G.D., Rosai, J.: Thymic Hyperplasia and Neoplasia: A Review of Current Concepts. Hum.Pathol. Vol.9, No:5, 495-515, 1978.
- 22- Linder, J.: The Thymus Gland in Secondary Immunodeficiency. Arch.Pathol.Lab.Med., 111:1118-1122, 1987.
- 23- Lynch, R.G.: Thymus and Immune Deficiency. "Pathology of Infancy and Childhood", Editor: Kissane, J.M., The C.V. Mosby Company, St.Louis, 2.Edition: (1975).

- 24- Nezelof, C.H.: Pathology of the Thymus in Immunodeficiency States. *Curr. Top. Pathol.*, 75:151-177, 1986.
- 25- Potter, E.L., Craig, J.M.: Thymus and Glands of Internal Secretion. "Pathology of the Fetus and the Infant", Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 3. Edition: (1975).
- 26- Purtilo, D.T., Connor, D.H.: Fatal infections in protein-calorie malnourished children with thymolymphatic atrophy. *Arch. Dis. Child.* 50:149-152, 1975.
- 27- Robbins, S., Cotran, S.R., Cumar, V.: Thymus. "Pathologic Basis of Disease", Editors: Robbins, S., Cotran, S.R., Cumar, V., W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, 3. Edition: (1984).
- 28- Rosai, J., Levine, G.D.: Tumors of the Thymus "Atlas of Tumor Pathology Second Series Fascicle 13", Editor: Firminger, H.I., Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., (1976).
- 29- Rosai, J.: Mediastinum. "Ackerman's Surgical Pathology", Editor: Rosai, J., The C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, Washington, D.C. 7. Edition, (1989), Vol. I.
- 30- Rosenow, E.C., Hurley, B.T.: Disorders of the Thymus. A Review. *Arch. Intern. Med.*, 144:763-770, 1984.
- 31- Russo, J.: Immunocytochemistry in tumor diagnosis. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1985.
- 32- Savino, W., Dardene, M., Marche, C., Trophillme, D., Dupuy, J.M., Pekovic, D., Lapointe, N., Bach, J.F.: Thymic Epithelium in AIDS An Immunohistologic Study. *Am. J. Pathol.*, 122:302-307, 1986.

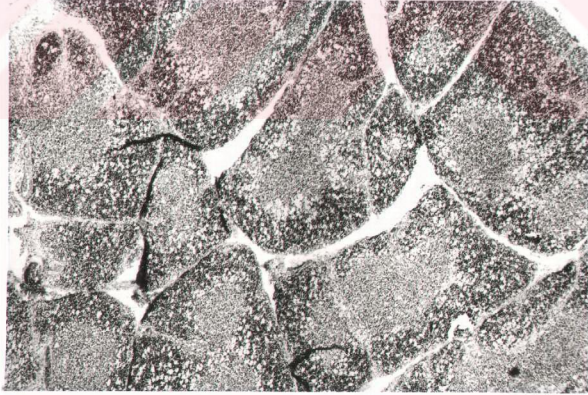
- 33- Say,B., Tinaztepe,B., Tinaztepe,K., Kiran,Ö.: Thymic Dysplasia Associated with Dyschondroplasia in an Infant. Amer.J.Dis.Child., 123:240-243, 1972.
- 34- Seemayer,T.A., Lapp,W.S., Bolande,R.P.: Thymic Involution in Murine Graft. Versus-Host Reaction. Am.J.Pathol., 88:119-134,1977.
- 35- Seemayer,T.A., Lapp,W.S., Bolande,R.P.: Thymic Epithelial Injury in Graft-Versus-Host Reactions Following Adrenalectomy. Am.J.Pathol., 93:325-338, 1978.
- 36- Seemayer,T.A., Bolande,R.P.: Thymic Involution Mimicking Thymic Dysplasia (A Consequence of Transfusion-Induced Graft Versus Host Disease in A Premature Infant) Arch. Pathol.Lab.Med., 104:141-144, 1980.
- 37- Seemayer,T.A., Laroche,A.C., Russo,P., Malebranche,R. ve ark.: Precocious Thymic Involution Manifest by Epithelial Injury in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. Hum. Pathol., 15:469-474, 1984.
- 38- Smith,S.M., Ossa-Gomez,L.J.: A Quantitative Histologic Comparison of the Thymus in 100 Healthy and Diseased Adults. Am.J.Clin.Pathol., 76:657-665, 1981.
- 39- Smythe,P.M., Schonland,M. ve ark.: Thymolympathic Deficiency and Depression of Cell-mediated Immunity in Protein-Calorie Malnutrition. The Lancet, Oct. 30, 1971.
- 40- Steinmann,G.G.: Changes in the Human Thymus During Aging. curr.Top.Pathol., 75:43-88, 1986.

- 41- Stites,D.P.: Diseases of the Thymus. "Cecil Textbook of Medicine", Editor: Wyngaarden,J.B., Smith,L.H., W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, 17. Edition, (1985).
- 42- Thomas,C., Kirsten,W.H.: Endocrine Organs. "Sandritter's Color Atlas and Textbook of Macropathology", Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 4. Edition, (1983).
- 43- Thomas,J.A., Sloane,J.P. ve ark.: Immunohistology of the Thymus in Bone Marrow Transplant Recipients. Am.J.Pathol. 122:531-540, 1986.
- 44- Valderrama,E., Kahn,L.B., Wind,e.: Extra-Skeletal Osteosarcoma Arising in an Ectopic Hamartomatous Thymus: Report of a Case and Review of the Literature. Cancer, 51:1132-1137, 1983.
- 45- Wigglesworth,J.S.: Hemopoietic and Lymphoreticular Systems. "Perinatal Pathology, Volume 15 in the Series Major Problems in Pathology", Editor: Bennington,J.L., W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, (1984).

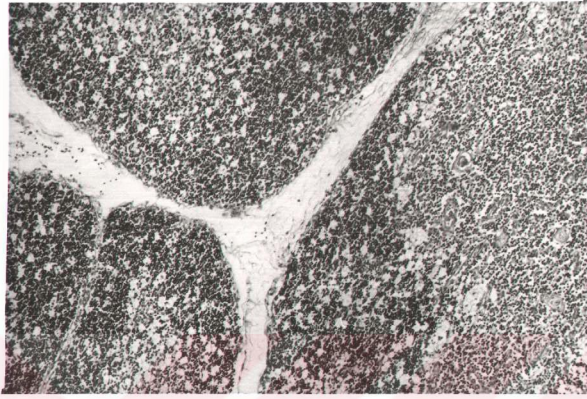
R E S İ M L E R



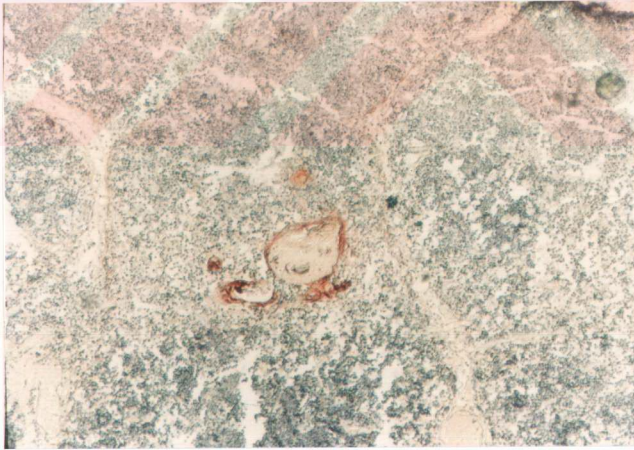
Resim 1-Normal timus dokusu. Korteks medulla sınırı düzenli olup, lenfositlerden zengin korteks görülmektedir. Lobuluslar düzenlidir. İnterlobüler alan dardır (HEx32, Ot.105/89).



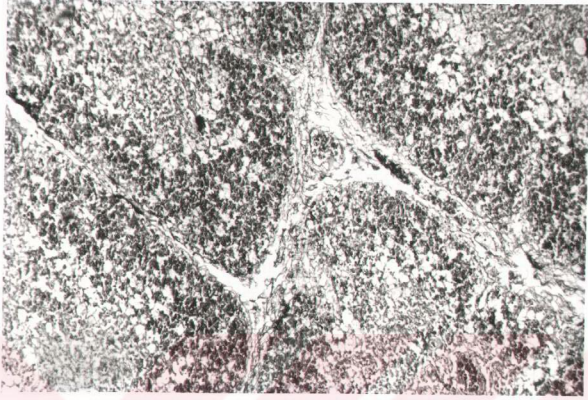
Resim 2- Hafif atrofi olgusu. Korteks medull ayrımı genelde korunmuştur. Korteks ve kortikomedüller bileşkede yerleşmiş, timusa yıldızlı gök manzarası veren fagositler görülmektedir. Lobüler kollaps yoktur (HEx32, Ot.61/86).



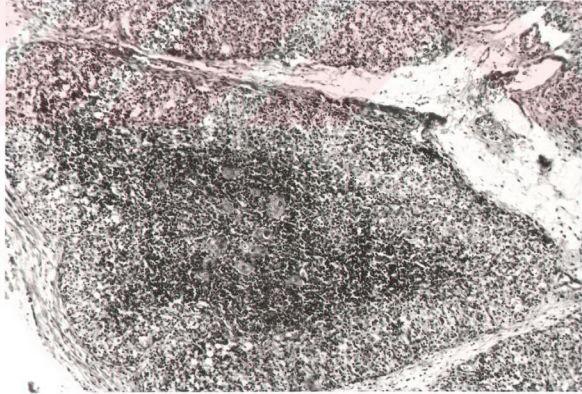
Resim 3- Resim 2'deki timus dokusu. Lobüler kollaps mevcut olmayıp, interlobüler bağ dokusunda artış yoktur. Korteks ve medullada bol histiyosit mevcuttur. Hassal cisimcikleri sayı ve şekilce düzensizdir (HEx80, Ot.61/86).



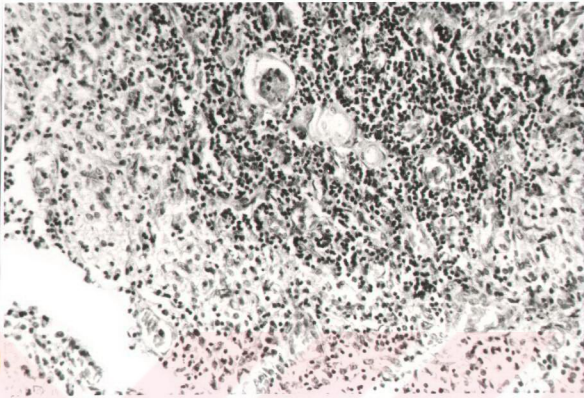
Resim 4- Hafif atrofi. Hassal cisimciklerinin, özellikle fusiform olup, degenerasyon göstermeyenlerinde keratin için kuvvetli pozitif (kahverengi) boyanma görülmektedir. Lobulusların diğer alanlarında epitelial boyanma yoktur. Lenfositler mavi (negatif) boyanmıştır. Arada histiyositler seçilmektedir (Keratin, PAPx80, Ot.1,86).



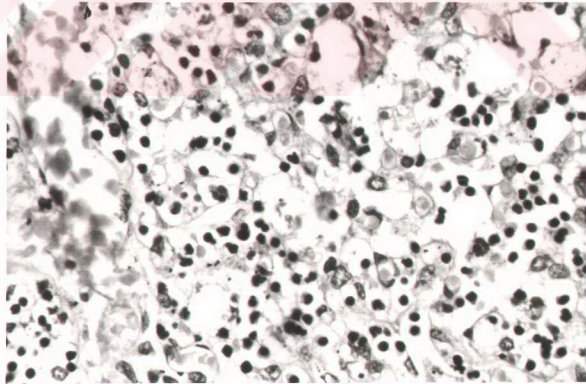
Resim 5- Hafif atrofi. İnterlobüler alanda, damarlar çevresinde düzenli retikulum lifleri görülmektedir. Lif artışı yoktur. Lobulus içinde bol, bazıları berrak sitoplazmalı histiyositler görülmektedir (Retikulum x80, Ot.61/86).



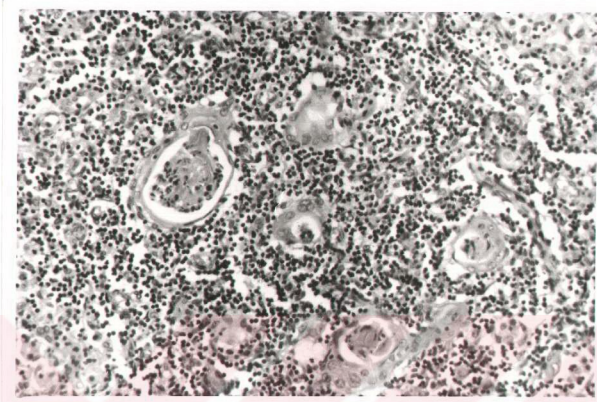
Resim 6- Orta atrofi. Korteksdeki lenfosit kaybına bağlı olarak, medullanın lenfositten zengin hale geçişi ile, tersine dönmüş korteks-medulla farklılığı görülmektedir (HEx80, Ot.16/87).



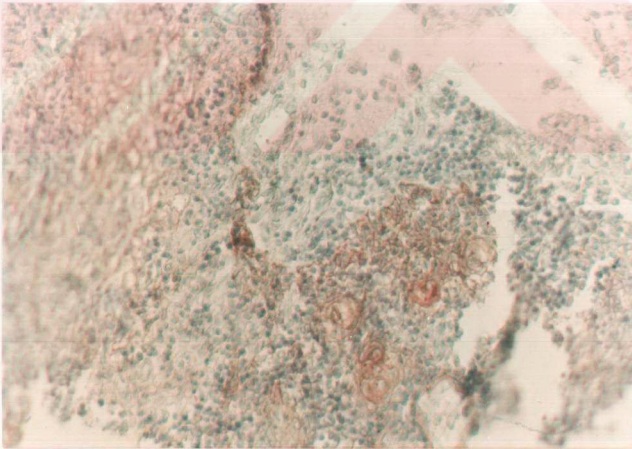
Resim 7- Orta artofi, Kortekste lenfosit kaybı ile görünür hale geçen, ağısı epitelial hücreler görölmektedir. Medulla, kortekse göre nispeten lenfositten zengin hale geçmiştir. Hassal cisimcikleri yanyana gelerek artmaya başlamıştır (HEX200, Ot.154/87).



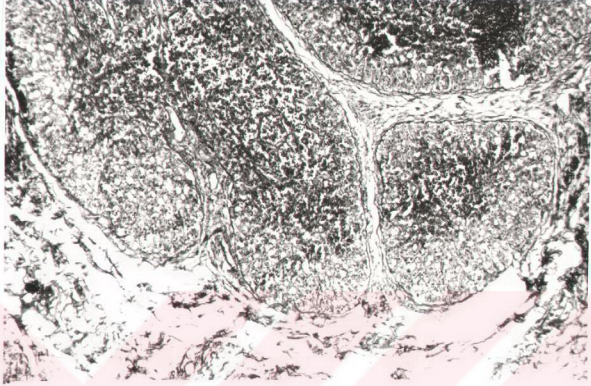
Resim 8- Orta atrofi. Berrak ya da ince tanecikli sitoplazmalı fagositik hücreler görölmektedir. Arada sağlam kalmış lenfositler vardır (HEX500, Ot.63/88).



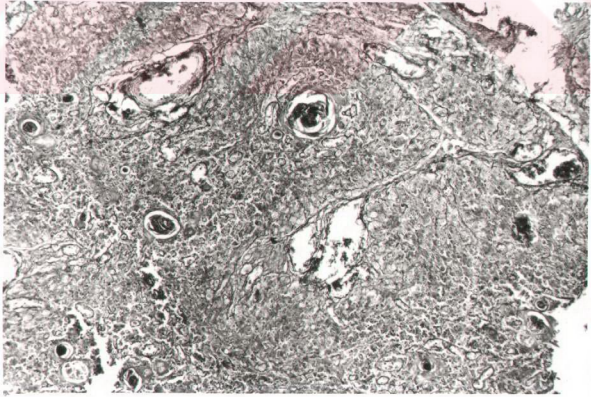
Resim 9- Orta atrofi. Fusiform şekilden, gittikçe degenere hale ilerleyen Hassal cisimciklerinde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görülmektedir (HEx200, Ot.144/83).



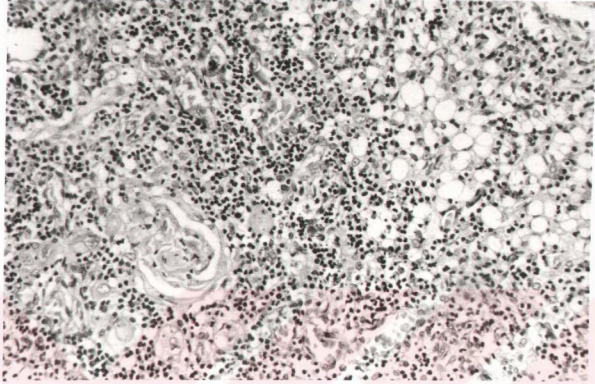
Resim 10- Orta atrofi. Hassal cisimciklerinde kuvvetli pozitif (kahverengi) boyanma görülmektedir. Kortikal ağısı epitel hücreleri de yer yer kuvvetli, yer yer daha zayıf boyanma göstermektedir (Keratin PAPx200, Ot.16/87).



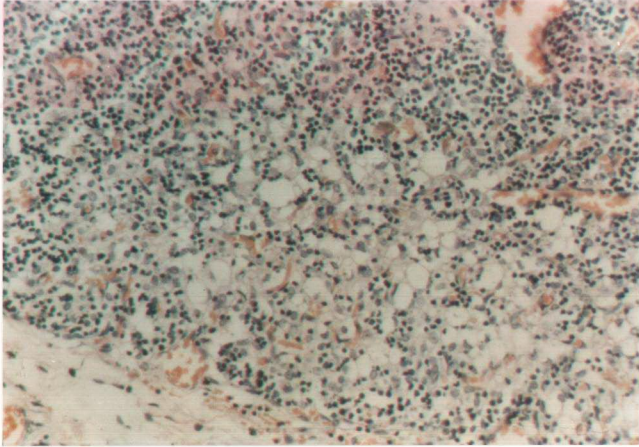
Resim 11- Orta atrofi. Lobülü çevreleyen ve interlobüler alanda gözlenen retikulum liflerinde hafif artış mevcuttur. Medullanın, kortekse göre lenfosit içeriği açısından zengin hale geçişi net olarak seçilmektedir (Retikulumx80, Ot.16/87).



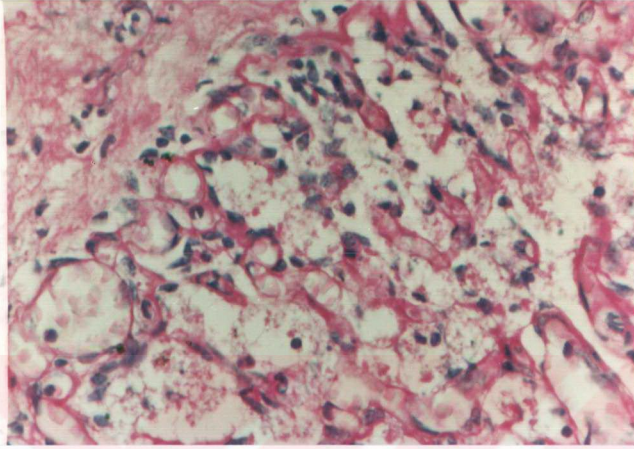
Resim 12- Orta atrofi. Lobül içine doğru, damarlar çevresinden uzanan arjirofilik liflerde, Resim 11'deki vakaya göre daha belirgin bir artış görülmektedir (Retikulumx80, Ot.182/82).



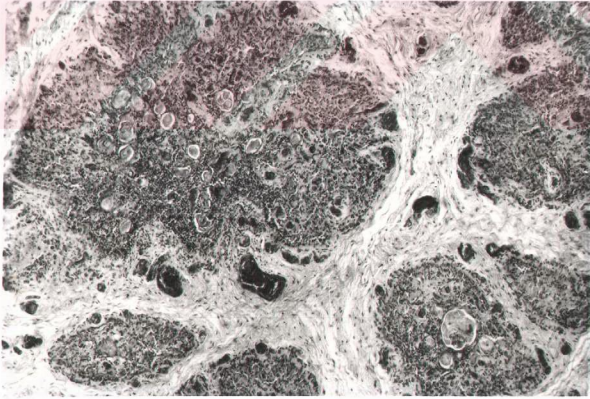
Resim 13- Orta atrofi. Kortekste lenfosit azalmasına eşlik eden, lipidle yüklü, berrak, vakuollü hücreler görülmektedir. Medullada lenfositler vardır. Fusiform Hassal cisimciklerinin yanında, degeneratif değişiklikler gösteren bir cisimcik seçilmektedir. Cisimcikler sayıca artmıştır (HEX200, Ot.63/88).



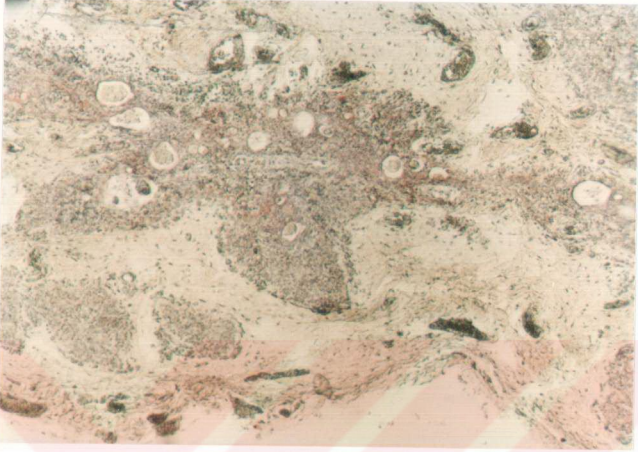
Resim 14- Orta atrofi. Kortekste vakuollü, lipid yüklü berrak hücre toplulukları görülmektedir. Arada ağısı epitelial hücreler de seçilmekte olup, lenfositler azalmıştır (HEX200, Ot.63/88).



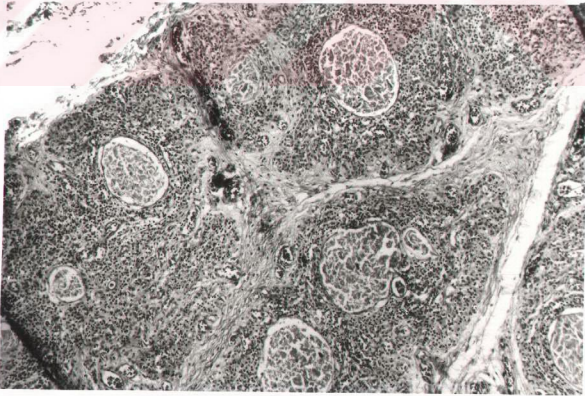
Resim 15- Orta atrofi. Korteksdeki fagosit ve kısmen retiküler epitel hücre sitoplazmalarında, yer yer yoğunlaşan, PAS (+) pozitif, granüller görülmektedir (PASx200, Ot.139/87).



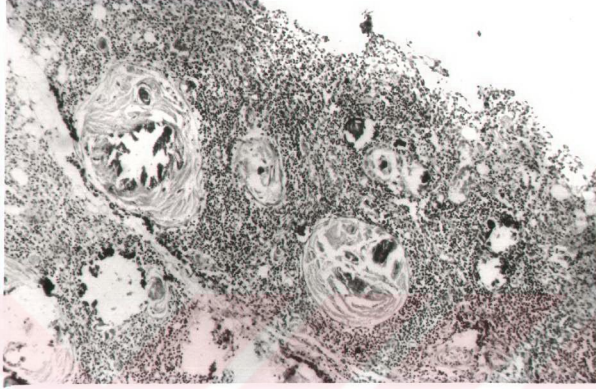
Resim 16- Ağır atrofi. Lobüler kollaps ve interlobüler bağ dokusu artışı belirgindir. Lenfosit kaybı ileri derecededir. Lobül içinde yama tarzında fibrozis odakları vardır. Hassal cisimcikleri sayı ve sıklıkça artmıştır (HEx80, Ot.27/86).



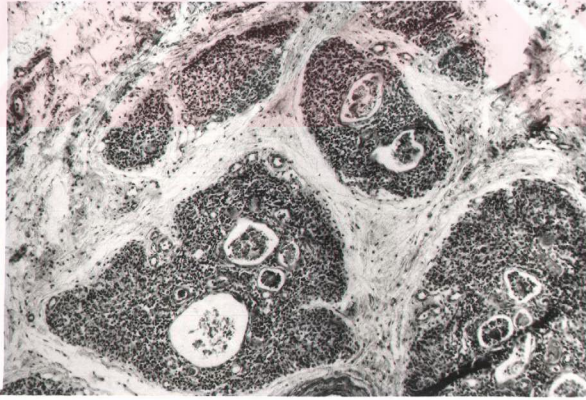
Resim 17- Ağır atrofi. Tamamen kollabe timus lobülünde, baskın olan epitelial elemanların pozitif boyandığı görülmektedir. Degenera Hassal cisimcikleri kuvvetli pozitif boyanma özelliklerini yitmiştir (Keratin PAPx80, Ot.139/87).



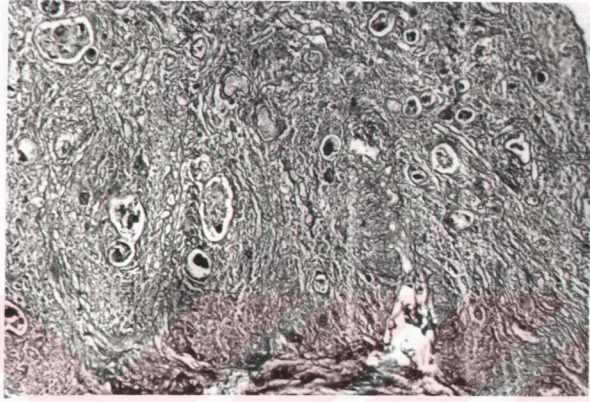
Resim 18- Ağır atrofi. Hemen tamamen epitelial haldeki timus lobuluslarının içinde, ileri derecede kistik genişlemiş, polimorf nüveli lökositlerden yoksun Hassal cisimcikleri görülmektedir (HEx80, Ot.75/86).



Resim 19- Ağır atrofi. Düzeni bozulmuş timus lobülü içinde, sayı ve sıklıkça artmış, tamamen kistik halde ve yer yer kalsifikasyon gösteren Hassal cisimcikleri görülmektedir (HEX80, Ot.164/87).



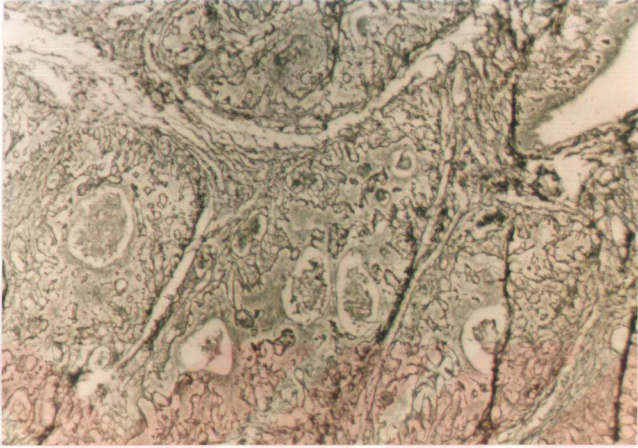
Resim 20- Ağır atrofi. Korteks medulla ayrımı seçilememektedir. Lobuluslar tamamen kollabedir ve epitelial hücreler ön plandadır. Hassal cisimcikleri kistik degenerasyon göstermekte ve bazıları polimorf nüveli lökosit içermektedir (HEX80, Ot.43/85).



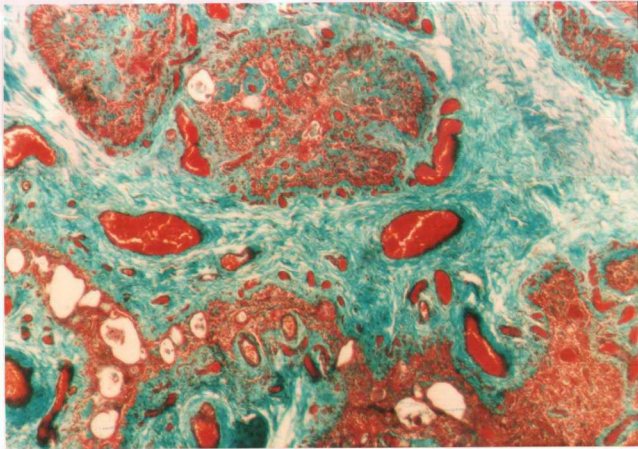
Resim 21- Ağır atrofi. Lobulus içinde, normalde görülmeyen yerlerde belirgin lif artışı görülmektedir (Retikulumx32, Ot.80/83).



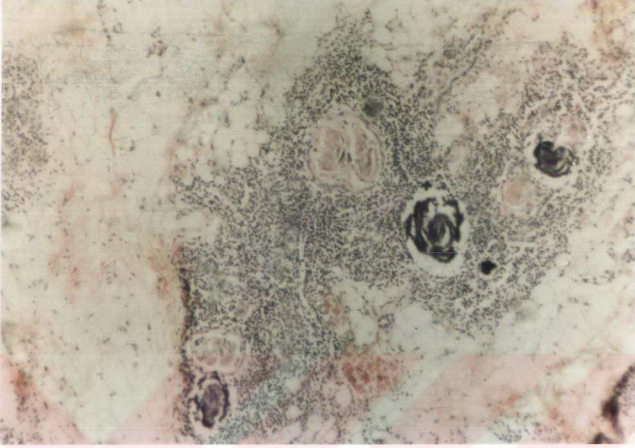
Resim 22- Ağır atrofi. Retikulum boyasında, lobulus içinde yoğun lif artışı ve kistik Hassal cisimcikleri görülmektedir (Retikulumx80, Ot.75/86).



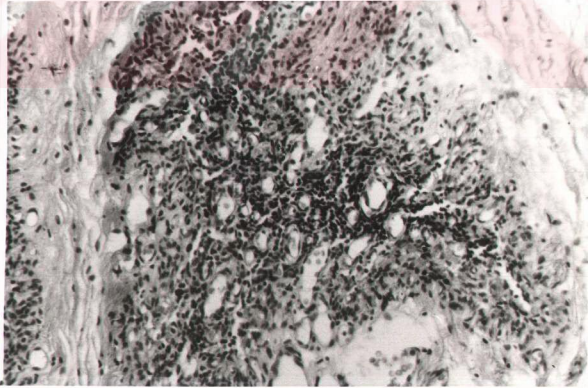
Resim 23- Ağır atrofi. Resim 22'deki vakanın başka bir alanında yoğun lif artışı görülmektedir (Retikulumx80, Ot.75/86).



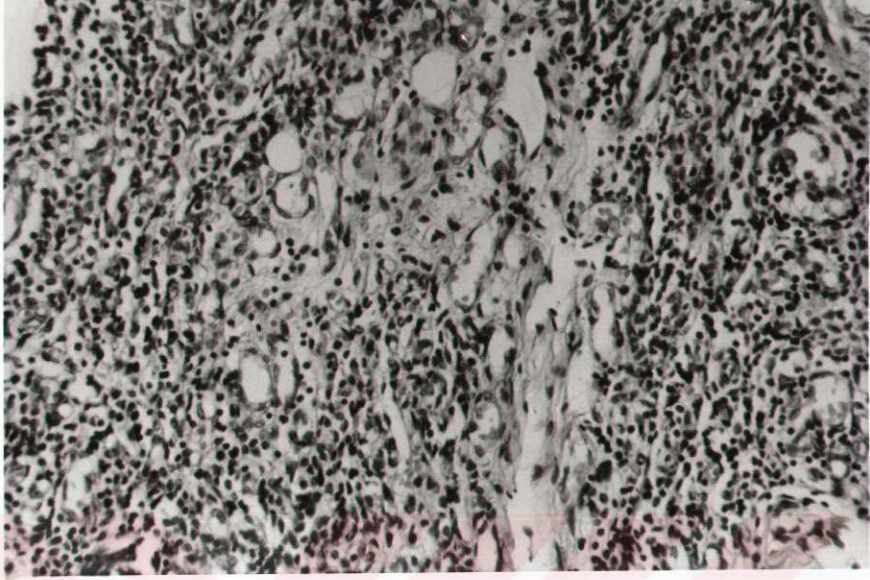
Resim 24- Ağır atrofi. Aşırı lobüller kollaps ve interlobüler bağ dokusunda belirgin artış görülmektedir. Lobül içinde odaksal fibrozis vardır. Hassal cisimcikleri sıklıkça artmış ve kistik olarak izlenmektedir (Masson Trichromex200, Ot.88/87).



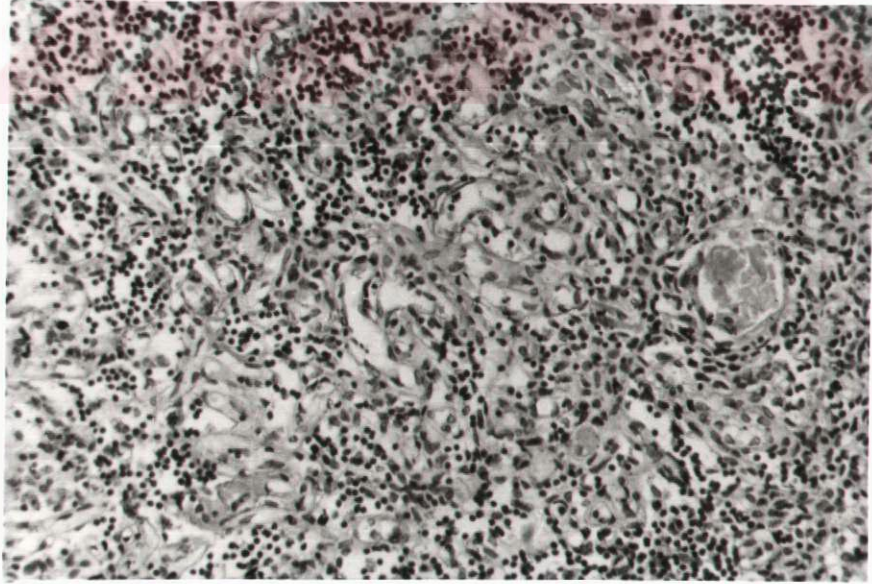
Resim 25- Ağır atrofi. Kollabe olmuş timus lobülü içinde ileri derecede kistik ve yer yer kalsifikasyon gösteren Hassal cisimcikleri mevcuttur. İnterlobüler alandan lobül içine ilerleyen, yer yer lobül içinde de gözlenen, involüsyoner olgun tipte yağ dokusu hücreleri dikkati çekmektedir (HEx80, Ot.164/87).



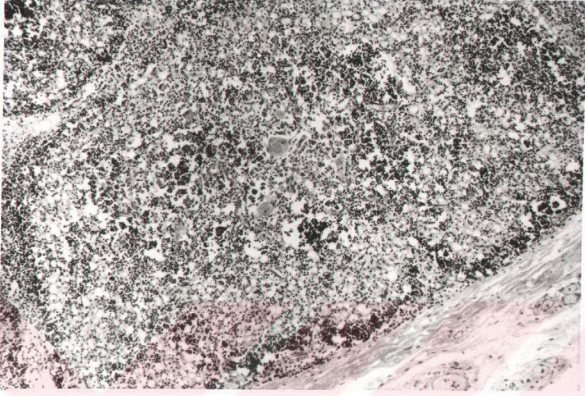
Resim 26- Ağır atrofi. İleri derecede kollaps gösteren timus lobülü ortasında fibrovasküler çatı elemanı görülmektedir (HEx200, Ot.43/82).



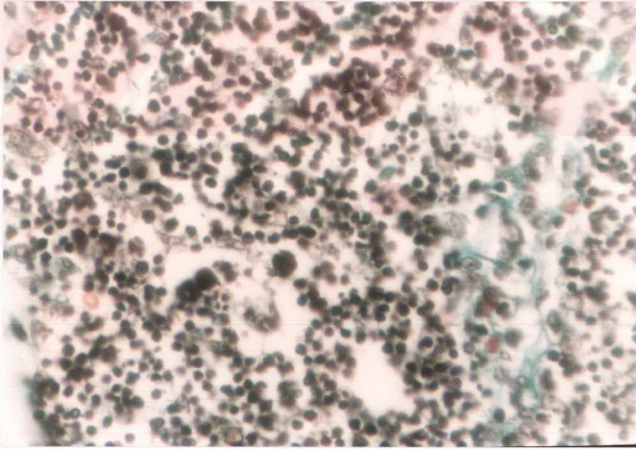
Resim 27- Ağır atrofi. Timus lobülü ortasında fibrovasküler çekirdek görülmektedir (HEX200, Ot.164/87).



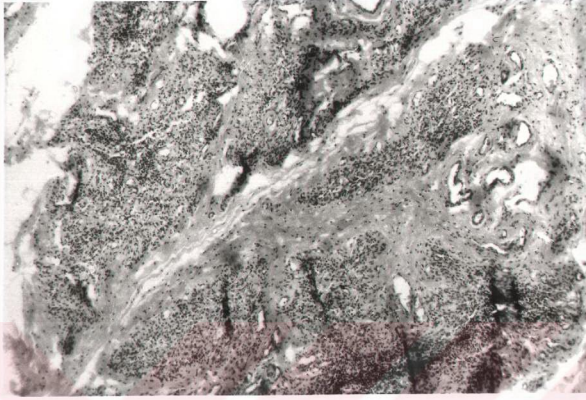
Resim 28- Ağır atrofi. Timus lobülünde Hassal cisimciği ve bitişiğinde fibrovasküler alan görülmektedir (HEX200, Ot.144/82).



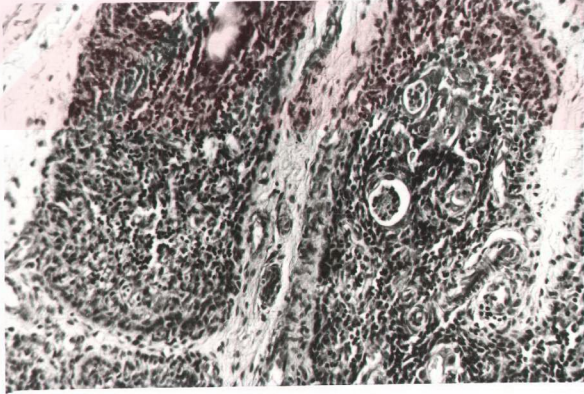
Resim 29- Hafif atrofi. Lenfosit kaybı ile birlikte, hem korteks, hem medullada, bazıları berrak sitoplazmalı fagositik hücreler görülmektedir. Hassal cisimcikleri düzenlidir. Lobüller kollaps yoktur (HEx80, Ot.132/88).



Resim 30- Hafif atrofi. İri nüeli, berrak ya da parçalanmış lenfositlere ait artıklara bağlı granüllü sitoplazmalı fagositik hücreler ve bunların yanında soluk gri-siyah boyanan lenfositler görülmektedir (Masson Trichromex500, Ot.158/87).



Resim 31- Ağır atrofi. İleri derecede artmış, interlobüler bağ dokusu içinde, tamamen kollabe, Hassal cisimciklerinden yoksun timus lobülleri görülmektedir (HEx80, Ot.43/82).



Resim 32- Ağır atrofi. Korteks medulla ayrımı seçilemeyen, kollabe timus lobülünde, lobül kenarında yer yer palizadvari dizilen, epitelial elemanlar görülmektedir. Lenfositler yok denecek kadar azdır. Hafif degenere Hassal cisimciklerinde polimorf nüveli lökositler seçilmektedir (HEx200, Ot.89/85).