

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

118332

**KOBAYLARDA TİMUS'UN MORFOLOJİK VE
ULTRASÜTRÜKTÜREL
POSTNATAL GELİŞİMİ**

118332

DOKTORA TEZİ

**ELAZIĞ ÜNİVERSİTESİ
DOKÜMANTASYON BÖLÜMÜ**

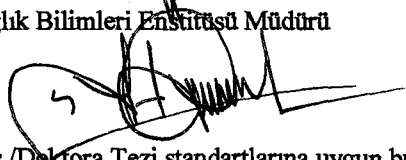
Meryem KARAN

ELAZIĞ-2002

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Halis ÖCAL

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Bu Tez Yüksek Lisans /Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

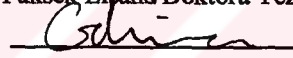
Gölm

Prof. Dr. Gürsel DİNG

Anatomi...Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

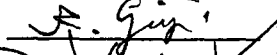
Prof. Dr. Gürsel DİNG



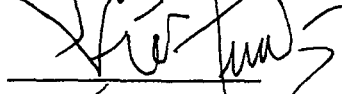
Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Aydin GİLEKİN



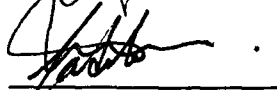
Prof. Dr. Hüseyin KARADAĞ



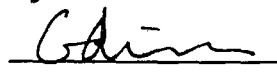
Prof. Dr. Ayşel KÜKNER



Prof. Dr. Sadık YILMAZ



Prof. Dr. Gürsel DİNG



TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım esnasında bana her yönden destek olan çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Gürsel DİNÇ'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez süresince bilimsel birikimlerinden faydalandığım çok kıymetli hocam Prof. Dr. Sadık YILMAZ'a, Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Aysel KÜKNER'e, Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Aydın GİRĞİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Doktoram süresince maddi ve manevi her yönden bana destek olan eşim Halil KARAN'a, hayvan bakımında yardımlarını gördüğüm teknisyen yardımcısı Hasan ÖZDEMİR'e, elektron mikroskop fotoğraflarının çekimini yapan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Candan ÖZOĞUL'a , ayrıca Anabilim dalımız Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Ender ÖZKAN ve Yrd. Doç. Dr. Ali AYDIN'a, çalışma arkadaşlarım Dr. Arş. Gör. Derviş Özdemir ile araştırma görevlileri Burhan TOPRAK, Ömer ATALAR ve Birgül ALTIN'a teşekkür ederim.

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü Halis ÖCAL'a ve katkılarından dolayı FÜNAF'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Timus'un Makroskopik Anatomisi.....	6
3.2. Timus'un Histolojisi.....	7
3.3. Timus'un Fonksiyonu ve İmmunolojik Önemi.....	18
4. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4.1. Anatomik	20
4.2. Işık Mikroskopik.....	21
4.3. Elektron Mikroskopik.....	21
5. BULGULAR	23
5.1. Anatomik.....	23
5.2. Işık Mikroskopik.....	24
5.2.1. Timus'ta Bulunan Bazı Hücrelerin Işık Mikroskopik Özellikleri.....	28
5.3. Elektron Mikroskopik.....	30
5.3.1. Timus'ta Bulunan Bazı Hücrelerin Elektron Mikroskopik Özellikleri.....	33
6. TARTIŞMA	53
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZGEÇMİŞ	69

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Kobay yaşı ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki.....	36
Şekil 2. Kobay yaşı ile timus ağırlığı arasındaki ilişki.....	36
Şekil 3. Bir günlük kobayın timus'undan bir görünüm.....	37
Şekil 4. Bir günlük kobayın medulla'sından bir görünüm.....	37
Şekil 5. Bir haftalık kobay timus'u.....	38
Şekil 6. İki haftalık timus korteks'inden bir görünüm.....	38
Şekil 7. Dört haftalık timus medulla'sı.....	39
Şekil 8. Dört haftalık timus korteks'i.....	39
Şekil 9. Altı haftalık timus medulla'sı.....	40
Şekil 10. Altı haftalık timus.....	40
Şekil 11. Sekiz haftalık timus medulla'sı.....	41
Şekil 12. Oniki haftalık timus medulla'sı.....	41
Şekil 13. Onaltı haftalık timus yapısı.....	42
Şekil 14. Yirmi haftalık timus'tan bir görünüm.....	42
Şekil 15. Yirmi haftalık timus medulla'sı.....	43
Şekil 16. Yirmi haftalık timus medulla'sı.....	43
Şekil 17. Yirmi haftalık timus'tan bir görünüm.....	44
Şekil 18. Yirmidört haftalık timus'tan görünüm.....	44
Şekil 19. Yirmidört haftalık timus medulla'sı.....	45
Şekil 20. Bir günlük kobay timus'undan bir görünüm.....	46
Şekil 21. Bir günlük kobayın timus medulla'sı.....	46
Şekil 22. Bir haftalık timus korteks'inden bir görünüm.....	47
Şekil 23. Bir haftalık timus korteks'inden bir görünüm.....	47
Şekil 24. İki haftalık timus'un korteks yapısı.....	48
Şekil 25. Dört haftalık korteks yapısı.....	48
Şekil 26. Altı haftalık timus korteks'i.....	49
Şekil 27. Altı haftalık timus'tan bir görünüm.....	49
Şekil 28. Sekiz haftalık timus korteks'i.....	50

Şekil 29. Sekiz haftalık timus'tan görünüm.....	50
Şekil 30. Oniki haftalık timus korteks'i.....	51
Şekil 31. Onaltı haftalık timus korteks'inden görünüm.....	51
Şekil 32. Yirmi haftalık timus korteks yapısı.....	52
Şekil 33. Yirmi haftalık timus dokusu.....	52



1. ÖZET

Bu araştırmada, postnatal dönemde kobay timuslarında (thymus) meydana gelen morfolojik ve ultrasütrüktürel değişimler incelendi.

Çalışmada, bir günlük, bir, iki, dört, altı, sekiz, oniki, onaltı, yirmi ve yirmi dört haftalık olmak üzere on grup oluşturuldu. Her gruptan altı, toplam altmış adet kobay kullanıldı.

Doğumdan sonra, vücut ağırlığı artışına paralel olarak timus ağırlığı da artarak, altıncı haftada maksimum düzeye ulaştı. Altıncı haftadan sonra timus ağırlığında azalma tespit edildi.

Bir günlük kobaylar, tam gelişmiş bir timus'a sahipti. Korteks (cortex) ve medulla kolaylıkla ayırt edildi. Korteks'te; çok sayıda küçük lenfositler (thymocytus), lenfoblastlar, makrofajlar ve epiteliyal retikulum hücreleri (epithelioreticulocytus), medulla'da ise; lenfositler, epiteliyal retikulum hücreleri ve Hassal cisimcikleri (Corpuskulum thymicum) görüldü.

İnvölüsyon belirtilerinden biri olan yağ hücreleri, ilk olarak altıncı haftada gözlemlendi. Artan yaşla birlikte, yağ doku miktarının artarak korteks içine girdiği ve yağ infiltrasyonu sonucu lenfosit sayısında azalma olduğu saptandı. Hassal cisimcikleri hem sayı bakımından azaldı, hem de hacim bakımından küçüldü. Medulla'da bağdoku artışı dikkati çekti.

Elektron mikroskopik düzeyde, hücre sitoplazmalarında tüm organellerin tam olarak geliştiği tespit edildi. Lenfosit sitoplazmalarında çok sayıda mitokondriya bulundu. Hücre sınırları belirgindi. Epiteliyal hücre uzantıları lenfositler arasına

girmişti. Korteks'te epitelial hücreler ile lenfositler yakın temas halindeydi. Bu temas, timik mikroçevreyi oluşturması açısından önemli idi.

İnvölüsyonla beraber, lenfositlerin sitoplazma membranlarının belirginliğini kaybettiği ve sitoplazmada organellerin azaldığı tespit edilirken, epitelial retiküler hücrelerde dikkate değer bir değişiklik saptanmadı. Makrofaj sitoplazmalarında, çok sayıda elektron yoğun lizozomik ve apoptotik cisimciklere rastlandı.

Sonuç olarak, timus'un doğumla birlikte gelişimini tamamladığı, puberteden sonra involü olduğı ve hayat boyunca fonksiyonel aktivitesini sürdürdüğü tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Kobay, timus, involüsyon, ışık ve transmisyon elektron mikroskop.

2. ABSTRACT

In this investigation, the morphological and ultrastructural variations occurred in thymuses of guinea pigs in postnatal period were examined. In the study, 10 groups, one day and 1,2,4,6,8,12,16,20 and 24 weeks of groups consisting of 6 guinea pigs in each group (60 guinea pigs in total) were used.

After birth, thymus weight increased parallel to body weight and reached to the maximum level in the sixth week. After the sixth week, a decrease in thymus weight was determined.

One day old guinea pigs had a completely developed thymus. Cortex and medulla were easily distinguished. In cortex, a number of small lymphocytes, lymphoblasts, epithelial reticulum cells were seen. Whereas, in medulla, epithelial reticulum cells and Hassall's corpuscles were observed.

The lipid cells, one of the involution signs, were first seen in the sixth week. Together with the increasing age, it was determined the lipid tissue amount to enter into cortex by increasing and lymphocytes number to decrease due to the lipid infiltration. Hassall's corpuscles decreased both in view of number and in view of volume. In medulla, increased connective tissue was observed.

In electron microscopic examination, it was determined that whole organelles in cell cytoplasm fully developed. It was seen that a number of mitochondria in lymphocytes cytoplasm were present. The cell limits were evident. The epithelial cell extensions had entered into interval of lymphocytes. In cortex, an intense correlation between epithelial cells and lymphocytes was seen. This correlation was important because of forming thymic microenvironment.

Together with involution, it was determined that cytoplasm membranes of lymphocytes lose prominence, whereas, a notable change in epithelial reticular cells were not determined. A number of electron dense lysosomes and apoptotic bodies were seen in macrophage cytoplasms.

In conclusion, it was determined that thymus was completed it's development with birth. It was also involuted after puberty and continued it's functional activity during all life.

Key Words: Guinea pig, thymus, involution, the light and transmission electron microscopy.



3. GİRİŞ

Timus, kemik iliğinden dolaşım ile gelen progenitör hücrelerin T lenfositlere farklılaştığı primer bir lenf organı olmasına rağmen (2,68), yapısı diğer lenfoid organlardan farklıdır. Bu farklılık, timus'un embriyonal gelişimi ile ilgilidir. Lenfoid organların ana hücreleri olan retikulum hücreleri, timus'ta epitelial özelliktedir. Ayrıca, bu epitelial retiküler hücrelerinin dışında, retikulum iplikleri de bulunmaz (64).

Timus'un epitelial taslağı 3. ve 4. faringeal cep endoderminden farklılaşır (1,31,75). Timik parenşim, domuz dışındaki hayvanlarda sadece endodermal orjinli epitelial hücreler içerir (2,6,17,34,47,50,72). Domuzlarda ise timus, duktus preservikalis'in ektodermal kısmının iştiraki sonucu, aynı zamanda ektodermal orjinlidir. Domuz, buna ilaveten bağımsız ilave bir timus süperfisyalis'e sahiptir (50).

Timus'ta bulunan retikulum hücreleri, uzun sitoplazmik uzantılarıyla epitelial kamaralar oluştururlar. Böylece kan ve lenf damarlarına karşı hücrel bir kan-timus bariyeri şekillenir (50,72). Kan-timus bariyeri; perisitler, retiküler hücreler, retiküler hücrelerin bazal laminası, kapillar endoteli ve endotelin bazal laminasından oluşmuştur (34,42). Bu bariyer, birbirleriyle ağ şeklinde ilişki kurmuş olan epitelial retikulum hücrelerinin indükte edici etkisi altında, antijensiz bir ortamda T hücreleri yönündeki farklılaşmayı gerçekleştirir. Korteks'te görülen bu yapısal durum medulla'da yoktur. Çünkü medulla venleri bağdoku bölmeleri içine girip, kapsül yoluyla organı terkederler (34). Bu yüzden korteks'teki kapillarlar antijenler için geçirgen olmadıkları halde, medulla'dakiler yüksek bir geçirgenlik kapasitesine

sahiptirler. Böylece timositler korteks'ten medulla' ya geçtiklerinde ilk kez antijenlerle karşılaşır (50).

Timus, lenfositlerin embriyonal gelişim esnasında görüldüğü ilk organdır. Yeni doğan kemiricilerde timus'un çıkarılması T lenfositlerin timus'a bağlı bölgelerinin T lenfosit üretmesini önler ve çeşitli immun fonksiyonlar için kötü sonuçlar doğurur (17).

3.1. Timus'un Makroskopik Anatomisi

Timus, seksüel olgunluğun başlangıcına kadar dereceli bir değişim geçirir ve sonunda tüm organı etkileyen bir involüsyona uğrar (50,72).

Timus'un servikal, serviko-torakal ve torakal olmak üzere üç farklı yerde lokalize olduğu bildirilmiştir (2,50,72). Timus; fok, yunus balığı, domuz, su aygırı, geyik, sığır, koyun, keçi, antilop ve maymunda (4,50), serviko-torakal; balina, at, fil, ayı (4), köpek (4,19,50,74), tavşan, kunduz, insan (4,29,50), rat ve hamsterde (16) torakal; kobay (4,7,18,22,50,66) ve köstebekte (4) ise servikal bölgede bulunur.

Memeli hayvanlarda timus, birbiriyle bağdokusu ile temasta olan lobus dekster ve lobus sinister olmak üzere iki yan loptan oluşur. Loplar; yassı-oval şekilli olup, genel olarak büyüklük ve şekil bakımından birbirine benzerdir. Lopların üzerini bağdokusundan oluşan ince bir kapsül sarar. Kapsülden lopların içine doğru giren septulalar organı lopçuklara ayırır. Bu lopçuklar makroskopik olarak kolaylıkla görülebilir. Gençlerde, timus pembemsi-gri bir renge sahiptir, kıvamı yumuşaktır ve lobuler yapı daha belirgindir (50). Yaş ilerledikçe bez sarımtırak-gri bir renk alır (19).

Timus'un ağırlığı doğumdan puberteye kadar, vücut ağırlığı artışına paralel olarak artar. Daha sonra hayat boyu küçülür. Timus loplarının uzunlamasına

büyümesi; kobay, köstebek ve keseli hayvanlar dışında zamanla artarak torakal boşluğa kadar uzanır (50).

3.2. Timus'un Histolojisi

Her iki timus lobu ince bir bağdoku kapsülüyle kuşatılır. Kapsülün dış kısmı gevşek bağdokusu ile yağ dokusundan, iç kısmı ise kollagen türdeki bağdokusu iplikleri ve az oranda da elastik ipliklerden oluşmaktadır (24,32,62). Kapsül, organın içine birtakım bölmeler gönderir. Gevşek bağdokulu olan bölmeler, korteks'in yüzeyinden içeriye doğru kortiko-medullar birleşime kadar uzanırlar. Böylece timus, tam olmayan lopçuklara ayrılmış olur. Her bir lopçuk koyu ve açık renkli iki bölge gösterir. Koyu görülen bölge korteks, açık görülen bölge ise medulla'dır (2,17,64,72,74,75). Kesitlerde, korteks'in medulla'ya göre daha koyu boyanmasının nedeni, koyu çekirdekli lenfositlerin korteks'te çok bol, medulla'da ise az bulunmalarından ileri gelir (34,64). Korteks ve medulla arasındaki sınır insanlarda fazla belirgin olmadığı halde, kobaylarda oldukça belirgindir (58). Lopçukların korteks'leri, bağdoku bölmeleriyle çentik biçiminde birbirinden ayrılmış durumdadır (64).

Timik korteks'in marginal kısmında lenfopoez yaygındır. Burada büyük lenfositler, orta hacimli lenfositler, lenfoblastlar ve mitoz oldukça fazladır. Korteks'in iç kısmında ise küçük lenfositler en fazla sayıdaki hücre tipidir (28,53,56,70,72). Bunun dışında korteks'te; epiteliyal hücreler, makrofajlar, az sayıda monosit ve mast hücreleri bulunur (27,32,34,53,75).

Medulla, hücelere bağı daha az yoğun bir boyanma gösterir. Medulla'da bulunan hüceler; epiteliyal retiküler hüceler, interdigitasyon yapan retikulum hüceleri, birkaç makrofaj, lenfositler ve Hassal cisimcikleridir (32,34,53,70,75).

Lenfoblastlar: Timus'ta bulunan lenfoblastlar, kemik iliğinde hemopoez ile üretilen ana lenfositlerden oluşur (72). Bu hüceler, iç korteks'te farklılaşan küçük lenfositleri üretmek için mitoz bölünmeye maruz kalırlar (12,23). Dış korteks'te yoğun olarak bulunan lenfoblastlar 3-4 hücre kalınlığında bir tabaka oluştururlar. Bu hüceler, ortalama 7 mikrometrelik bir çapa sahip olup, çekirdekleri yuvarlaktır ve 1-2 çekirdekçik içerirler (6). Sitoplazmalarında, çok sayıda serbest ribozom ve iyi gelişmiş kristal mitokondriyonlar bulunur. Granüllü endoplazma retikulum'u ise nadiren görülür (32).

Lenfositler: Farklı hacimlerde bulunan lenfositler, timus'ta en çok görülen hücre tipidir (42). Timus'un temel hücre birimi küçük lenfositlerdir. Bunlar "timosit" olarak tanımlanır. Bu hüceler, vücudun diğer organlarında bulunan küçük lenfositlerle aynı yapıya sahiptir (19,42).

Lenfositler, retikulum hücelerinin oluşturduğu ağın içinde korteks'te fazla, medulla'da ise az sayıda bulunurlar (2,9,20).

Küçük lenfositlerin elektron mikroskopik yapısı, korteks ve medulla'da önemli farklılıklar gösterir. Korteks'teki küçük lenfositler, yuvarlak veya oval bir çekirdeğe sahiptirler. Çekirdeğin bir tarafı genellikle içbükey şekillidir. Kromatin kümeleri, nukleoplazmada ve çekirdek membranı boyunca dağılmıştır. Çekirdek az miktarda bir sitoplazma ile çevrilir. Kortikal küçük lenfositlerin en belirgin özellikleri, polihedral şekilli olmalarıdır. Desmozomlara sahip değildirler (31,42,43).

Plazma membranları oldukça düzdür. Zayıf bir şekilde gelişen Golgi bölgesi, birkaç mitokondriya ve birkaç granül içerirler. Granüllü endoplazma retikulum'u genellikle bulunmaz. Mitotik figürler ise sıktır (32,42,52,70).

Medulla'daki küçük lenfositler, düzensiz hücre ve çekirdek yapısına sahiptir. Bunlar; korteks'te bulunan lenfositlerden büyük olup, daha fazla gelişmiş organelleri ve daha hacimli sitoplazmalarıyla karakterizedirler (69). Çekirdek yüzeyi farklı derinlikte katlamalar gösterir ve az sayıda çekirdekçik içerir (43).

Orta hacimli lenfositler, en fazla korteks'in dış kısmında bulunurlar. Daha geniş bir hacime sahip olan sitoplazmaları, çok sayıda küçük mitokondriyon, serbest ribozom ve poliribozom ile iyi gelişmiş bir Golgi aygıtına sahiptir. Bununla birlikte bu hücrelerin en karakteristik özelliği, granüllü endoplazma retikulum'un az bulunmasıdır. Bu hücreler, korteks'in tüm yüzeylerinde birbirine benzerdir (23,27).

Medulla'da bulunan orta hacimli lenfositler, korteks'tekilere benzerse de, oldukça gelişmiş bir endoplazma retikulum ile az oranda serbest ribozom içermesiyle onlardan ayrılır. Bu hücreler, sayı bakımından az olup, küçük lenfositler ile retikulum hücreleri arasına dağılırlar (27,58).

Epiteliyal Retikulum Hücreleri: Retiküler hücreler, hem korteks hem de medulla'da bulunan bir hücre tipidir. Bununla birlikte retiküler hücrelerin konsantrasyonu medulla'da belirgin bir artış gösterir. Morfolojik özelliklerine göre iki tip retikulum hücresi vardır. Bu hücreler, epiteliyal retikulum hücreleri ve mezenşimal retikulum hücreleridir (27,42). Epiteliyal retikulum hücreleri, korteks'ten medulla'ya kadar dereceli bir değişim geçirerek, Hassal cisimciğini oluşturur. Mezenşimal retikulum hücreleri ise makrofajları temsil eder (27,49).

Korteks'teki epiteliyal hücreler, korteks'in dış kısmında bol miktarda bulunurlar. Bu hücreler yıldız şeklinde olup, sitoplazmaları yaklaşık olarak 90 A^0 kalınlığında filaman bantları içerir. Bu bantlar, sitoplazmik uzantılarda ve çekirdek civarında boldur (33). Epiteliyal hücreler, düz ve uzun sitoplazmik uzantılara sahiptirler (32,37). Bu uzantılar tüm perivasküler aralıklar ile lopçuğun dış yüzeylerini kuşatarak, bağdokuya doğru bazal bir lamina oluştururlar (17,32,37,70,75). İleri derecede dallanma gösteren bu sitoplazmik uzantılar, küçük bölmelerin şekillenmesine neden olur (64). Lenfoblastlar ile orta hacimli lenfositler ise, oluşan bu epiteliyal retikulum ağlarında bol miktarda bulunurlar (69). Bu uzantılar sayesinde epiteliyal retiküler hücreler korteks ve medulla'nın destekleyici ağını oluştururlar (2,20,33). Medulla'nın bu epitel ağı kalın ve hacimli olup, bölmeler korteks'ten küçüktür. Bu yüzden, daha az lenfosit içerir. Korteks'in epiteliyal ağı ise ince olup, küçük kollara ayrılır. Lenfositlerle kaplanmış olan aralıklar daha büyüktür (72). Burada, iç korteks'te farklılaşan küçük lenfositleri üretmek için çok sayıda mitoz bölünme ile karşılaşılır. Lenfositlerde görülen bu mitoz bölünme epitel hücrelerde görülmez (37). Komşu hücrelerin uzun sitoplazmik uzantıları küçük desmozomlarla birbirine bağlanırlar (43,68). Bu desmozomlar, retiküler hücreler ile lenfositler arasında yer almaz. Retikulum hücreleri ile lenfositler sadece yakın temas halindedir (6,20,31,68). Korteks'te bulunan epiteliyal retiküler hücreler, oval çekirdeklere sahiptirler (34,72). Bir çekirdekte 3 çekirdekçik görülebilirse de sıklıkla 2 mikrometrelik çapa sahip tek bir çekirdekçik görülür (12). Endoplazma retikulum'u ve Golgi aygıtı bulunmaz (17,32).

Medulla'daki epiteliyal retikulum hücrelerinin birkaçı korteks'tekilerle aynı yapıya sahiptir. Büyük çoğunluğu ise çok büyük olduğundan, kromatin yapısı daha açıktır (17,23,42). Medullar retiküler hücrelerin sitoplazması kortikal retiküler hücrelerinkinden daha kolay saptanabilir ve sıklıkla fibril veya granül içerir. Çekirdeklerin çoğu kortikal retiküler hücrelerinkine benzer. Az bir kısmı ise (özellikle Hassal cisimcikleriyle birlikte olanlar) biraz daha büyüktür. Bazen 4-6 çekirdekçik içeren çok büyük çekirdeklerle karşılaşılır (12). Bunlar daha fazla sayıda mitokondriya ile granüllü endoplazma retikulum'u, Golgi aygıtı ve sekretör özelliğine sahip granüllere sahiptirler. Medullar epiteliyal hücreler Hassal cisimciklerini oluştururlar. Bunlar merkezi kalsifiye veya dejenere olmuş büyük hücrelerden ibarettir (17). Medulla'daki epiteliyal retikulum hücreleri, büyüklükleri, solgun boyanan çekirdekleri, eozinofilik sitoplazmaları ve göze çarpan bazal membranlarıyla kolaylıkla tanınabilir (72).

Mandel (43), kobay timus'larının medulla'sındaki epiteliyal hücrelerin ultra yapısını inceleyerek, bunları 4 grupta toplamıştır. Bu hücreler; farklılaşmamış medullar epiteliyal hücreleri, yassı medullar epiteliyal hücreler, villöz medullar epiteliyal hücreler ve kistik medullar epiteliyal hücreleridir.

Farklılaşmamış Medullar Epiteliyal Hücreler: Bunlar medulla'nın her yerine dağılır. Oval bir çekirdeğe, perifer olarak dizilen kromatine ve bir çekirdekçiğe sahiptirler. Sitoplazmaları miktar bakımından değişirse de sıklıkla sitoplazma civarında dar bir bant oluşturur. Çok sayıda ribozom ile düz ve granüllü endoplazma retikulum'unu içerirler. Bu hücreler, komşu epitel hücrelere desmozomlarla bağlanırlar (9).

Yassı Medullar Epiteliyal Hücreler: Hassal cisimcikleri timus medulla'sının önemli bir özelliğidir ve desmozomlarla birbirine bağlanan yassı epitel hücreleri tarafından oluşturulur (14).

Villöz Medullar Epiteliyal Hücreler: Hassal cisimciğinin çevresinde yarık benzeri aralıklar görülür. Bu aralıkların dış kenarı bu hücreler tarafından oluşturulur.

Kistik Medullar Epiteliyal Hücreler: Sitoplazmik kist veya vakuollü hücreler, hem sayı hem de hacim bakımından değişen derecelerde medulla'da bulunurlar. Küçük kistler birkaç epiteliyal retiküler hücre tarafından oluşturulmasına rağmen, büyük kistler çok sayıda retiküler hücre tarafından oluşturulur. Cordier (14), farelerde büyük kistlerdeki epitel yapının kübik veya yassı olduğunu, küçük kistlerde ise yalancı tabakalaşma bulunduğunu, ayrıca bu kistler arasında farklılaşmamış epitel hücrenin küçük nodülleri ile müköz hücre demetlerinin yer aldığını bildirmiştir. Bu kistlerin sayısı yaşla ve farklı steroid madde enjeksiyonundan sonra artar. Kisti çevreleyen membran, kist lumenine doğru mikrovillus çıkıntıları oluşturur. Bazı kistler boş olurken, bazıları ince granüler veya homojen PAS ile pozitif reaksiyon veren bir madde içerir. Ultrasükrüktürel olarak; düz endoplazma retikulum'a ve çok sayıda mitokondriyon'lara sahip oldukları görülür. Bununla birlikte, az sayıda granüllü endoplazma retikulum'u ile serbest ribozomları içerirler. Desmozom ve sitoplazmik fibriller genel olarak az gelişmiştir. Memeli hayvanların timus'unda intrasellüler kistler genellikle küçük olup, birkaçı bir hücre içinde sınırlanır. Sayıları hidrokortizon veya bakteriyel endotoksin enjeksiyonundan sonra involüsyonu takiben artar. Kistik hücre, **sekretör** bir fonksiyon gösteren sitoplazmik özellikler gösterir ve bazı araştırmacılar tarafından timik faktör üreten hücre olarak gösterilmiştir (14,73).

Timus'ta epitelial hücrelerin yanında non-epitelial hücreler de bulunur. Bu hücreler; makrofajlar ve interdigitasyon yapan hücrelerdir (8,27,39,49).

Makrofajlar: İnsan ve diğer memelilerin timus'larındaki makrofajlar (timik makrofajlar) organa kan yoluyla gelen monositlerden köken almaktadırlar. Bu hücreler; dolaşımdaki diğer köken hücrelerle birlikte timus'a gelmekte ve korteks ile medulla sınırında, korteks'te ya da tipik olarak medulla'da bulunan ve parmak biçimi sitoplazmik uzantılarıyla ağ oluşturan (interdigitasyon yapan hücreler) hücrelerin arasındaki makrofajlara farklılaşmaktadırlar. Güçlü bir fagositoz kapasitesine sahip olan bu hücrelerin timus'ta önemli rolleri vardır. Bu hücreler, özellikle involüsyona uğramış timus'un korteks'ine hematoksilen-eozin ile boyanmış preparatlarda yıldızlı bir görünüm kazandırır (75). İnvolüsyona uğramış timus'taki makrofajların sitoplazmalarında apoptotik timositler ile hücrel artıklar gözlenmekte ve sitoplazmalarında boyanabilen partiküller içeren bu hücreler, "iri makrofajlar" olarak da isimlendirilmektedirler (45).

Makrofajlar; timus'un korteks, kortiko-medullar bölge ve medulla'sında bulunan bir hücre tipidir (32,45,49). Bunlar oldukça büyük hücreler olup, çevredeki hücrelerle desmozom oluşturmazlar. Sitoplazmaları tonofilaman içermez. Bu özellikleriyle epitel hücrelerden kolaylıkla ayırt edilebilirler (23,42,43,49).

Tipik korteks makrofajları korteks'in her tarafına dağılır. Bu hücreler, ışık mikroskobuyla fagosit olmuş lenfositlerin intrasitoplazmik çekirdek kalıntılarının varlığı sayesinde kolaylıkla tanınırlar (42,45). Lundin ve Schelin (42), makrofajların sitoplazmalarında lenfositlerin dışında değişen hacim ve yoğunluklarda çok sayıda inklüzyonların bulunduğunu, Mandel (43), biraz dağılmış fibril, sindirilmiş hücre

artığı, çok sayıda pinositik vezikül ve yoğun granüllerin olduğunu, Nabarra ve Andrianarison (49) ise, lipid gövdeleri içerdiğini belirtmişlerdir. Sitoplazma ve organeller çok azdır (45). Mitokondriya, endoplazma retikulum'u, Golgi aygıtı ve ribozomlar gibi hücresel organeller içerirler (49). Kortikal makrofajlar, oldukça büyük hücrelerdir. Çekirdekleri de büyük olup, çekirdek zarının iç yüzeyinde heterokromatin demetlerine sahiptirler. Çekirdekler düzensiz ve yuvarlak şekillidir. Sitoplazma düzensiz ve villöz bir şekle sahiptir. İyi gelişmiş bir Golgi aygıtı, düz ve granüllü endoplazma retikulum'u ile çok sayıda mitokondriyonlar içerirler (27).

Medulla'da bulunan makrofajlar korteks'tekilere benzerdir (32). Bu hücreler, kan damarları civarında ve nadiren parenşimada dağılmış olarak bulunurlar. Çok büyük hücreler olmasına rağmen, çekirdekleri oran olarak küçük, solgun ve düzensizdir. Sitoplazmaları değişebilir şekilde inklüzyonlarla doludur (27).

Kortiko-medullar bölgede bulunan makrofajlar, korteks ve medulla'da bulunan makrofajlardan farklı ultrasüruktürel özellikler gösterirler. Bu hücreler, korteks ve medulla arasında bir kümelenme oluştururlar. Değişen hacimde çok sayıda sitoplazmik granül içerirler. Bu granüller bazen çok büyük olup, çekirdeğe baskı yaparlar. Bunun sonunda da çekirdek düzensiz bir şekil alır. Fakat belirgin bir şekilde ökromatik olup, bir çekirdekçiğe sahiptir. Ayrıca, çok sayıda ribozom kortiko-medullar bölgenin makrofajlarının sitoplazmasında dağılır. Granüler endoplazma retikulum'u ve az sayıda mitokondriyonlar bulunur (45).

Erişkin kobay timus'unda bulunan makrofajların aktivitesini inceleyen Blau (3), karbon dağılımı ile antijen ve antikor seviyesinin normal ve involü olan timus'ta

benzer olduğunu gözlemleyerek, puberteden sonra erişkin kobay timus'unda devamlı bir makrofaj aktivitesi olduğu sonucuna varmıştır.

İnterdigitasyon Yapan Hücreler: İnterdigitasyon yapan hücreler; timus'ta bulunan non-lenfoid hücreler olup, medulla ve kortiko-medullar bölgede bulunurlar (20,39,45,49). Epitel hücrelere benzemeyen bu hücreler, komşu hücrelerle desmozom oluşturmazlar. Sitoplazmaları hacimli olup, tonofilaman içermez. Hücre gövdesinden veya sitoplazmadan çıkan uzantılarla düzensiz bir şekle sahiptirler (8). Sitoplazmanın merkezinde küçük veziküller ile mikrotubuller bulunur. Çekirdek, çok düzensiz veya bükülmüş bir şekle sahiptir (39). Golgi aygıtı, düzensiz şekilli olan çekirdeğin bir çentiğinde bulunur. Plazma membranına bitişik olan sitoplazmik bölge bazen herhangi bir bileşik veya ribozom olmadan, tamamen boş olarak görülür (70).

Sitoplazmanın hacmi, çok açık görünümü, lizozomların eksikliği ve düzensiz şekli bu hücreyi bir makrofajdan ayırır. Bu hücreler, ancak ultrasüruktürel görünümüleriyle teşhis edilebilirler. İlk olarak insan timus'unda tanımlanan bu hücreler daha sonra, rat, kobay ve kuşlarda incelenmiş olup, farelerde nadiren görülmüştür (49).

Myoid Hücreler: Myoid hücre adı verilen kas hücreleri, timus'un tüm bölgelerinde görülebilen bir hücre tipidir. Bu hücreler iskelet kaslarıyla ortak özellikler gösterir (5). Genel olarak uzun formlar halinde bulunurlarsa da yaşın ilerlemesiyle yuvarlak bir görünüm kazanırlar. Sitoplazma, longitudinal olarak uzanan myofibrillere sahiptir (5,14,30). Ribozom ve mitokondriyonlar ise bu myofibriller arasına serpilmiştir. Düz ve kaba endoplazma retikulum'u bol miktarda

mevcuttur. Desmozomal bağlantılar nadirdir. Çekirdek düzensiz olup, çıkıntılı bir çekirdekçiğe sahiptir (5).

Mast Hücreleri: Timus'ta bulunan mast hücreleri, genellikle kapsül ve interlobuler septa içinde, nadiren de timik parenşimde görülürler. Çekirdek; hücrenin merkezinde olup, yuvarlak veya oval şekillidir. Golgi aygıtı ve endoplazma retikulum göze çarpmaz. Ribozom ve mitokondriyonlar ile sıklıkla karşılaşılır (63).

Hassal Cisimcikleri: Timus'taki bu hücreler, ilk olarak Hassal adında bir araştırmacı tarafından 1851 yılında tanımlanmıştır. Hassal cisimciklerinin kökeni ve fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (40). Medulla'da yer alan Hassal cisimcikleri timus için karakteristik olup, bunlar retikulum hücrelerinin sıklaşıp bir araya toplanmasıyla şekillenen 10-100 mikron çapında küresel yapılardır (19). En genç Hassal cisimciği, bir retikulum hücresinin büyüyüp yuvarlaklaşması ile gelişmeye başlar, daha sonra komşu retikulum hücreleri bunun etrafında soğan zarı şeklinde toplanırlar. Yani lamelli bir yapı gösterirler (6,72).

Cisimciğin merkezindeki epitel hücreler, dejenerasyon (hiyalinize, kistik veya kalsifiye) işaretleri gösterirler. Bazen, ortada küçük bir kist meydana gelir. Bu kistler Hassal cisimciğinin son kademesidir. Büyüklükleri hacim bakımından değişiklik gösterir. Bazı literatürler (32,53,72), çaplarının 0,1 mikrondan 3 mikrona kadar değiştiğini bildirmişlerdir. Hassal cisimciğinin içinde nekrotik hücre kalıntılarına, çevreden gelen granulositler ile lenfositlere de rastlanabilir. Kalsiyum toplanması görülebilir. Bunun dışında çekirdeksel dejenerasyon, şişmiş sitoplazma ve intrasellüler fibriller karakteristik bulgulardır. Desmozomlar oldukça çok olabilir ve hücre yüzeyinin büyük bir kısmını kaplayabilirler. İntrasellüler fibriller özellikle

membranöz yerlerde yoğundur ve desmozomlarla bağlantı kurmamıştır. Burada bulunan retiküler hücreler, protein sentezi ve aktif transportta görev alan organelleri içerirler. Bu fibriller, fare timus'unun retiküler hücrelerinde mevcuttur. Kobayda ise daha fazla sayıda olup, özellikle Hassal cisimciklerinde bulunurlar (40).

Hassal cisimciklerinin merkezinin görünümü değişkendir. Fakat genellikle yoğun fibril birikimleri, az sayıda mitokondriyonlar, yoğunluğu azalmış sulu bir sitoplazma veya 1-2 retiküler hücreye sahiptir. Çekirdekler, çevreye yakın bir şekilde dağılan kromatin ile çekirdekçik içerirler (40).

Hassal cisimciklerinin sayısı, yaşam süresince ve çeşitli faktörlerin etkisiyle değişiklik gösterir. Bu cisimcikler, kısa ömürlüdürler (50). Bazen yeni Hassal cisimcikleri oluşur, bazen de daha önce meydana gelmiş olanlar ortadan kalkar. Hassal cisimciklerinin büyüklüğü oluşma evresine bağlı olarak değişkenlik gösterir (34). Artan yaşla birlikte küçülürler (3). Bunlar, genellikle involüsyonun ilerleyen devrelerinde daha az görülürler (2). Bunun dışında, akut enfeksiyonlarda da sayıları 1 milyondan fazladır (50).

Hassal cisimcikleri, memeliler arasında büyük farklılıklar gösterir. Bu cisimcikler, fare ve rat'ta küçük ve seyrek olmasına karşın, kobayda çok sayıda ve büyüktür. Bunun sonucu olarak da kobayda 3mm'lik kare şeklindeki bir histolojik kesit genellikle iyi gelişmiş bir kaç Hassal cisimciği içerirken, farede bu cisimcikleri bulmak zordur (40).

Hassal cisimciğinin fonksiyonuyla ilgili bilgiler henüz açıklık kazanmamıştır. Bazı incelemelerde, rollerinin fagositoz ve farklı maddelerin depolanması olabildiği

fikrine varmıştır (6). Bununla birlikte bazı araştırmacılar da bu hücrelerin antitoksin veya antikor üretiminde rol oynadığını bildirmişlerdir (40).

3.3. Timus'un Fonksiyonu ve İmmunolojik Önemi

Timus, yapısı itibarıyla bir lenfoid organ olarak kabul edilir. Bir iç salgı organının karakteristik yapısına sahip değildir. Fakat glandula suprarenalis ve gonadların fonksiyon durumu ile ilgili olarak değişiklikler göstermesi ve puberteye kadar kuvvetli bir gelişme gösterdiği halde, seksüel olgunluğun başlamasından sonra gerilemesi bu organın gelişim üzerine etkisi olan bir iç salgı fonksiyonu gösterdiği kanısını uyandırmaktadır (34,50,73).

Kemik iliğinden timus'a sürekli olarak progenitor T hücreleri göç ederler (2,17,44,72,73). Bu ana hücreler timus'ta T lenfositleri oluşturacak biçimde çoğalıp, farklılaşmaya başlarlar. Ancak hücreler timus'u terkedip kan dolaşımına girdiklerinde bu farklılaşmalarını henüz bitirmemiş, tam olgunluğa erişmemiş hücrelerdir. Timus'u terkeden lenfositler kan yoluyla diğer lenfoid organların belli bölgelerinde yoğunlaşıp toplanırlar ve farklılaşmalarını tamamlarlar (57,60,67,75). T lenfositlerinin toplandığı bu alanlar, o organların timus bağımlı lenfoid doku bölgelerini oluşturur. Lenf düğümlerinin parakortikal bölgesi, peyer plaklarının bazı bölümleri ve dalakta arteriyel lenfatik kılıf memelilerde en iyi bilinen timus bağımlı bölgelerdir. T lenfositlerinin bu sekonder lenf organlarına hareketi hücre sel bağışıklığın temelini oluşturur (34).

Timus, T lenfositlerinin çoğalma ve farklılaşmasını uyarıp düzenleyen çeşitli protein yapıda büyüme faktörleri salgılar. Bunlar; alfa timozin, timopoetin, timolin ve timik humoral faktördür (2,17,34,68,75) Timus ekstreleri fareye enjekte edildiğinde,

lenfosit yapımının hızlandığı, periferik lenf düğümlerinde total proteinin arttığı görülmüştür. Birçok hormonun timus üzerine etkisi bulunmaktadır. Örneğin; adrenokortikosteroidler mitozu yavaşlatıp, lenfositleri sayıca azaltarak korteks'in atrofisine neden olurlar. Ön hipofizden salgılanan ACTH böbreküstü bezi korteks'inden steroid salınımını uyarak aynı etkiyi oluşturur. Ayrıca erkek ve dişi cinsiyet hormonları timus'un gerilemesine neden olur. Kastrasyon ise aksi tesir yapar (34,63).

Genç kemirgenlerde timus'un alınması; lenfatik dokularda, lenf sıvısında ve kanda T lenfositlerinin azalmasına, bunun sonucu olarak da birtakım immunolojik bozuklukların şekillenmesine neden olur (17,46). Bununla birlikte lenfosit sayısındaki bu azalma yaşlı hayvanlarda, gençlerdeki kadar belirgin değildir. Yeni doğan farelerin timus'ları çıkarıldığında birkaç ay içinde lenfosit yapan dokunun gelişmemesi sonucu, immunolojik dayanıklılık azalmakta ve hayvan ölmektedir. Doğumda timus büyük bir organ olup, önemli fonksiyonlara sahiptir. İlerleyen yaşlarda ise T lenfositlerinin çoğalarak, diğer lenfoid organlarda yer alması nedeniyle timektominin etkileri daha azdır (50,71).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, kobayların postnatal olarak farklı gelişme dönemlerinde timus'larında meydana gelen makroskobik, mikroskobik ve ultrasütrüktürel değişimler incelendi.

Çalışmada; bir günlük, bir, iki, dört, altı, sekiz, oniki, onaltı, yirmi ve yirmidört haftalık olmak üzere 10 grup oluşturuldu ve her grupta 3 erkek, 3 dişi toplam 60 kobay kullanıldı.

Elazığ Kontrol ve Araştırma Enstitü'sünden temin edilen dişi kobaylar aynı koşullar altında beslendiler. Çoğaltılan kobaylardan elde edilen yavruların kayıtları tutuldu. Her gün yem yeme ve fiziki durumları kontrol edilerek, sağlık durumları izlendi ve sadece tam olarak sağlıklı görünenler çalışmada kullanıldı. Kobayların canlı ağırlıkları çeker otuz kg, taksimatı 2 gr olan Baster marka terazi ile tartıldı. Cinsiyet, yaş ve ağırlıkları kaydedilen kobaylar ether inhalasyonu ile anestezi edildi ve öldürüldü. Hayvanlar usulüne uygun bir şekilde diseke edilerek, boyun bölgesinde sağlı sollu iki lop halinde bulunan timus bezi alındı. Timus'a morfometrik ölçümler ile anatomik ve histolojik inceleme yöntemleri uygulandı. Şekillerin değerlendirilmesinde histoloji atlaslarından (25,26,75), histolojik terimlerin yazımında ise Nomina Histologica (51)'dan yararlanıldı.

4.1 Anatomik

Usulüne uygun olarak yapılan diseksiyondan sonra, timus'un topografik durumu, şekli ve pozisyonları incelenerek morfometrik ölçümler yapıldı. Bu ölçümler yapılırken organların doğal boyutlarını kaybetmemeleri için basınç ve

çekmelerden sakınıldı. Ağırlık 0,01mg'a duyarlı (AND) digital terazi yardımıyla ölçüldü.

4.2. Işık Mikroskopik

Timus'tan usulüne uygun olarak alınan 0.5-1cm'lik doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonunda tesbit edildi. Alkol ve ksilol serilerinden geçirildikten sonra parafinde gömüldü. Hazırlanan parafin bloklarından 5-7 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Alınan bu kesitlere aşağıdaki boya metotları uygulandı.

- a. Mayer'in hematoksilen-eozin boyaması (41).
- b. Üçlü boyama (15).
- c. P.A.S. (periyodik asit-Schiff) boyaması (41).
- d. Toluidin blue boyaması (41).

Gerekli görülen yerlerin fotoğrafları Nikon marka araştırma mikroskopuyla çekildi.

4.3. Elektron Mikroskopik

Timus'tan alınan doku örnekleri, elektron mikroskobu yöntemleri (13,36,64,65) esas alınarak; gluteraldehit, paraformaldehit ve 0,1 M kakodilat tamponundan oluşan pH'sı 7,2'ye ayarlanmış prefikzasyon solüsyonuyla tespit edildi. Tesbit edilen dokular kakodilat tamponuyla yıkandı. Ozmiyum solüsyonuyla 2 saat süreyle postfikzasyon işlemi uygulandıktan sonra, kakodilat tamponuyla ikinci kez yıkandı. Dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidre edildi. Uranil asetat boyamasını takiben 90⁰, 100⁰ alkollerde ve propilen oksitte bir saat bekletildi. Dokular araldit CY 212'den 5 ml., Dodesenil suksinik anhidrit'ten 5 ml., benzildimetilamin (BDMA)' den 0,2 ml. ve dibütil fitalat (DP)'tan 0,2 ml. alınarak

aynı oranda propilen oksit ile karıştırılmış solüsyon içerisinde bir gece buzdolabında bırakıldı. Diğer yöntemleri takiben embeddings molds'ta bloklama yapıldı.

Elektron mikroskop için hazırlanan bloklardan 1 mikrometre kalınlığında yarı ince kesitler alındı. Toluidin blue ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu yardımıyla uygun bölge seçildi. Ultramikrotomda cam bıçaklar kullanarak 300-700 Å kalınlıkta ince kesitler alındı. Formvar kaplı bakır gridlere alınan dokulara uranil asetat ve kurşun sitrat boyaması (55) uygulandı. Hazırlanan gridler Em 9 Carl Zeiss marka elektron mikroskobunda incelenerek istenilen yerlerden fotoğraflama yapıldı.



5. BULGULAR

5.1. Anatomik

Kobaylarda timus, boyun bölgesinde yüzeysel olarak yer almış ve derinin hemen altında sağlı sollu iki lop halinde göze çarpmaktaydı. Her bir lobun medial kenarı trake, m. sternohiyoideus ve m. sternotiroideus'a, kraniyal kenarı glandula mandibularis'e, lateral kenarı glandula parotis'e komşu olup, kaudal kenarı serbestti.

Lopların şekilleri oval ve yassı idi. Loplar, üzerleri ayrı ayrı bağdokusu ile sarılı iki organ görünümündeydi. Genellikle her iki lop eşit ağırlıkta ve simetrik olarak yerleşmişti. Yeni doğmuş bir kobayda timus, pembe-gri renkte ve kapsuladan içeri giren bağdoku bölmelerinin sınırladığı lopçuklar çıplak gözle kolaylıkla ayırt edilebilmekteydi. Lopçuklar arasında tam kaynaşma yoktu. Kıvamı oldukça yumuşak olduğundan, özellikle bu devrede glandula mandibularis'e büyük ölçüde benzerlik göstermekteydi. 6. haftada timus glandula mandibularis'e kıyasla daha sert, lenf düğümlerine göre ise daha yumuşak kıvamdaydı. İlk günlerde çıplak gözle kolaylıkla farkedilebilen lopçuklar bu devrede farkedilmedi. 16. haftadan itibaren timus hacminin küçülmesi daha belirgin bir hal aldı. Hacimle birlikte renginde ve kıvamında da değişme olduğu makroskobik olarak gözlemlendi. 20. haftadan itibaren ise renk daha sarı ve kıvamı daha sertti. Bu görünümüyle de tipik bir lenf yumrusuna benzemekteydi.

Timus'ta yaşa bağlı olarak elde edilen ağırlık ölçümleri tablo 1'de gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi yeni doğmuş bir kobayın vücut ağırlığı 100-126 gr. olup, timus 0,35-0,49 gr ağırlığında idi. Doğumdan sonra vücut ağırlığı

artışına paralel olarak timus ağırlığı da artarak, 6. haftada en yüksek düzeye ulaştı. Bu dönemde vücut ağırlığı 450-540gr, timus ağırlığı ise 0,86-1,07 gr idi.

Dişi kobaylar 4-6. haftalar arasında, erkek kobaylar ise 6-8. haftalar arasında puberteye erişirler. Yapılan incelemeler sonucunda, puberteye erişme zamanları farklı olmakla birlikte, erkek ve dişilerin timus'larında aynı zamanda involüsyon meydana geldiği tespit edildi.

6. haftaya kadar oldukça hızlı bir şekilde artan vücut ağırlığının, 6. haftadan itibaren önceki dönemlere göre az bir artış kaydettiği görüldü.. Daha sonra artan vücut ağırlığına karşılık, timus ağırlığı azaldı. Erişkin bir kobaydaki timus ağırlığı ise hemen hemen yeni doğmuş bir kobayla aynı seviyede idi.

Yeni doğmuş bir kobayda timus ağırlığı vücut ağırlığının %0,38'ine, bir haftalıklarda %0,32, iki haftalıklarda %0,23, dört haftalıklarda %0,17, altı haftalıklarda %0,21, sekiz haftalıklarda %0,15, oniki haftalıklarda %0,12, onaltı haftalıklarda %0,08, yirmi haftalıklarda %0,09'una sahip iken, yirmidört haftalıklarda bu oranın %0,06'ya kadar önemli bir düşüş kaydettiği saptandı.

5.2. Işık Mikroskobik

Yeni doğan kobaylarda, tam gelişmiş bir timus (thymus) gözlemlendi. Yüksek ve yaygın bir hücre topluluğu olmasına rağmen, renk farklılığı nedeniyle korteks (cortex) ve medulla kolaylıkla ayırt edildi. Mitotik aktivite gösteren lenfositlerin (thymocytus) fazlalığı da renk ayırımını belirginleştirmişti. Korteks (cortex) ve medulla arasındaki kortiko-medullar sınır da belirgindi (şekil 3). Timus'ta tüm hücrelerin bulunduğu görüldü. Bu da prenatal hayatta timus gelişiminin

tamamlandığını ortaya koymaktaydı. Korteks ve medulla'daki lenfosit popülasyonundaki hücrelerin büyük çoğunluğunu küçük lenfositlerin oluşturdukları dikkati çekti. Hassal cisimcikleri (*Corpusculum thymicum*), oldukça büyük ve fazla sayıda idi. Bu cisimciklerin bir kısmı, açık ve lamelli bir görünüme sahipti. Periferinde ise koyu renkli granüller bulunmaktaydı (şekil 4). Buna ilaveten, lumenleri dejenere olmuş lenfositler, dejenere olmuş hücresel yapılar ve koyu renkte granüler yapılarla dolu çok sayıda ve büyüklükleri birbirinden farklı kistik yapıda Hassal cisimcikleri (*Corpusculum thymicum*) görüldü. Ayrıca, birkaç Hassal cisimciğinin bir araya gelmesiyle oluşan büyük ve düzensiz şekilli cisimciklerin bulunduğu da tespit edildi. Organı lopçuklara (*lobulus thymi*) ayıran septulalar (*septum corticale*) oldukça belirgindi (şekil 3). Loplara saran kapsülün (*capsula*) dağınık ve geniş olduğu gözlemlendi. Korteks ve medulla'da yer yer kan damarları mevcuttu. Bununla birlikte lenf sinüsleri ve lenf damarları görülmedi.

Bir haftalık kobay timus'larının korteks'inde, çok sayıda mitotik aktivite gösteren lenfositler (*thymocytus*) bulunmaktaydı. Bu bölgede ayrıca; çekirdekleri koyulaşmış ve muhtemelen apoptosis'e uğrayacak olan az sayıda lenfositler saptandı. Lenfositler arasında yassı ve yıldız şeklinde epitelial retiküler hücreler tespit edildi (şekil 5).

İki haftalıklarda, hücre sayısının arttığı, bunun sonucu olarak da korteks ve medulla'nın daha yoğun bir görünüm aldığı gözlemlendi. Hücreden zengin olan korteks, çoğunlukla küçük tipteki lenfositlerle doluydu. Bu nedenle, bu bölgedeki epitelial retiküler hücreler (*Epithelioreticulocytus thymi*) güçlükle seçilebilmekteydi. Ayrıca, korteks'teki küçük lenfositlerin bir kısmının dejenerasyona uğrayan piknotik

çekirdeklere sahip olduğu saptandı. Piknotik hücreler genellikle, yuvarlak, düzenli bir şekilde sınırlanmış ve koyu renkli idi (şekil 6). Hassal cisimleri sayıca çok olmakla birlikte, görünüm bakımından bir önceki devreye benzerlik göstermekteydi.

Dört haftalık kobay timus'larında, interlobuler septa (septum corticale) kalınlaşmıştı. Hücreden zengin olan korteks; değişik hacimlerde ve çok sayıda görülen lenfositlerin yanısıra, çekirdekleri koyulaşmış apoptotik lenfositleri de içermekteydi. Bu hücreler arasında, az sayıda dejenere durumunda retikulum hücreleri görüldü (şekil 8). Hassal cisimciklerinin (Corpusculum thymicum) yoğunluğu artmış olup, bol miktarda koyu renkli granül içerdikleri tespit edildi. Bunun sonucu olarak da, ilk devrelerde görülen açık ve lamelli yapı bu devrede kaybolmuştu. PAS boyamasında, Hassal cisimciklerinin merkezi kısımlarının PAS ile pozitif reaksiyon veren şekilsiz bir maddeyle dolu oldukları gözlemlendi (şekil 7).

Altı haftalık kobaylarda, involüsyon belirtileri olarak yağ hücrelerinin görülmesi dikkat çekici idi. Bu hücreler, lopçuklar arası bağdokuda lokalize olup, sayıca azdı. Korteks'te görülen apoptotik lenfosit sayılarının, bir önceki döneme kıyasla arttığı görüldü (şekil 10). Medulla'da; çok sayıda ve değişik hacimlerde, lumenleri koyu renkte granül ve dejenere hücrelerle dolu olan yuvarlak yada oval şekillerde Hassal cisimcikleri saptandı (şekil 9).

Sekiz haftalık kobaylarda, lopçuklar arası bağdokusundaki yağ hücre sayısının artmış olduğu dikkati çekmekteydi. Hacim bakımından korteks'in daraldığı medulla'nın ise aynı hacimde kaldığı saptandı. Hassal cisimciklerinde belirgin bir küçülme vardı. Bu devrede görülen Hassal cisimciklerinin çoğu, içi dejenere olmuş lenfosit ve koyu granüler maddeyle dolu kistik yapılar olarak göze çarptı. Az bir

kısmı ise, çevresinde granüller bulunan az lamelli bir görünümde idi. Merkezi kısımlarının diğer dönemlere göre daha koyu eozinofilik boyandığı görüldü (şekil 11). Medulla'da yer yer eozinofilik sitoplazmalı epiteliyal retiküler hücreler (Epithelioreticulocytus thymi) dikkati çekmekteydi. Bu bölgede az sayıda kan damarları da tespit edildi (şekil 11).

Oniki haftalık kobayların medulla'sında damarlaşmanın artmış olduğu görüldü (şekil 12). Bunun dışındaki bulgular önceki döneme benzerlik göstermekteydi.

Onaltı haftalıklerde, timus lopçuklarının korteks bölümleri, ince bir bağdoku kapsülüyle sarılmıştı. Yağ hücrelerinin hacmi ve sayısı oldukça artmış, yağ hücreleri interlobuler septa'dan korteks'in içine doğru yayılmıştı. Buna bağlı olarak da korteks parenşiminin azalarak, lopçuklar arası mesafenin arttığı görüldü. Korteks'teki lenfositler, yağ infiltrasyonu sonucu sayıca azalmıştı. Hassal cisimcikleri hem sayı bakımından azalmış hem de hacim bakımından küçülmüştü. Damarlaşma oldukça fazla idi. Medulla'da dejenere olmuş ve gruplaşmış epiteliyal retiküler hücrelerin yoğunluklarında diğer dönemlere göre belirgin bir artış olduğu gözlemlendi. Medulla'da görülen bu dejenere epiteliyal retiküler hücrelere korteks'te rastlanmadı (şekil 13).

20 haftalık kobaylarda, timus lopçuklarının şeklinin bozulduğu ve korteks'in büyük bir kısmının yağ hücreleri tarafından istila edildiği gözlemlendi. Lopçuklar arası bağ dokusundaki yağ hücrelerinde belirgin bir artış mevcuttu (şekil 14). Bütünlüğünü koruyan tam bir korteks görülmemekle birlikte, medulla'da herhangi bir değişiklik yoktu. Korteks oldukça koyu boyanırken, medulla daha açık renkte idi. Korteks'te bulunan apoptotik lenfosit sayısı azalmıştı (şekil 16). Hassal cisimcikleri küçüktü ve

az sayıda granüler madde içermekteydi. Korteks ve medulla kolaylıkla ayırt ediliyordu. Medulla'da bağdokunun daha da belirginleştiği görüldü (şekil 15). Organın interlobuler bağdoku bölmelerinde kan damarları kesitleri gözlemlendi.

Yirmidört haftalıklerde timus lopçukları birbirinden tamamen ayrıldığı halde, timus lobuler görünümünü korumaktaydı. Artan yağ dokusuna rağmen timus kolaylıkla tanındı. Kortikal sellülarite önemli derecede azalmıştı. Bununla birlikte, korteks ve medulla'nın mikroskobik görünümünü korudukları ve renk farkı nedeniyle korteks, medulla ayırımının kolayca yapıldığı görüldü (şekil 18). Korteks'in oldukça koyu boyandığı tespit edildi. Lopçukları saran bağdoku kalınlaşmıştı. Yine lopçuklar arası bağdokuda kan damarları gözlemlendi. Yağ hücre hakimiyeti dikkat çekici idi. Hassal cisimcikleri az sayıda olup, çevresi dejenere, yassı retikulum hücreleri ve koyu renkli granüller ile sınırlandırılmış içi boş kistler halinde idi (şekil 19). Kapsül, involüsyon esnasında hiç kaybolmadı. Korteks'te birkaç mitotik figürler görüldü.

5.2.1. Timus'ta Bulunan Bazı Hücrelerin Işık Mikroskobik Özellikleri

Lenfositler: Orta derecedeki bir büyütme altında bile lenfositler kolaylıkla identifiye edildi. Farklı hacimde olan bu hücreler, korteks'te daha yoğun bir şekilde bulundular. Küçük tip lenfositler sayıca daha fazla olup, şekilleri genellikle yuvarlaklı. Kromatinden zengin, koyu bazofil boyanan, küresel bir çekirdeğe sahiplerdi. Büyük tip lenfositler ise daha çok oval şekilli olup, küçük tip lenfositlere nazaran kromatinden daha fakir ve nispeten daha zayıf bazofil boyanmakta idi. Bunun sonucu olarak da çekirdeğin çevresinde yer alan hilal şeklindeki sitoplazmayı ayırt etmek nispeten kolay oldu.

Gerek korteks, gerekse medulla'da mitoz halinde lenfositlere rastlanıldı.

Epiteliyal Retikulum Hücreleri (Epithelioreticulocytus Thymi): Bu hücreler, korteks'e göre medulla'da daha fazla sayıdaydılar. Şekilleri çoğunlukla yıldız biçiminde idi. Oval şekilli, büyük bir çekirdeğe sahiplerdi ve çekirdek oldukça soluk boyanmıştı.

Hassal Cisimcikleri (Corpusculum Thymicum): Medulla'da düzgün şekilli Hassal cisimciklerinin yanı sıra, düzgün olmayan, birkaçı bir araya gelmiş ve kümeler oluşturmuş büyük Hassal cisimciklerine de rastlandı.

Preparatlarda farklı görünümde 2 tip Hassal cisimciği görüldü. Birinci tip, Hassal cisimciğinin merkezinde yumak tarzında birbirini üzerine sarılmış eozinofil kistik madde bulunmakta ve etrafını birkaç sıra retikulum hücreleri çevirmekteydi. İkinci tip Hassal cisimciği daha büyük olup, içi yabancı cisimlerle doluydu. Bu tip Hassal cisimciklerinin etrafı ise genellikle tek sıralı retikulum hücreleriyle çevrilmişti.

Yaşlı kobaylarda, Hassal cisimciklerinin daha küçük çapta olduğu ve merkezi kısımlarının daha koyu boyandığı tespit edildi.

Dişi ve erkek kobaylarının karşılaştırmalı incelenmesinde, timus'ta sütüktürel olarak cinsiyete bağlı herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

5.3. Elektron Mikroskopik

Yeni doğmuş bir kobayın timus'unun ultra yapısı incelendiğinde, hücreler içinde organellerin tam olarak bulunduğu saptandı. Bu devredeki lenfositler, oldukça hacimli bir sitoplazmaya sahip olup, sitoplazma içinde çok sayıda, farklı büyüklükte ve farklı şekillerde mitokondriyonlar ile az gelişmiş granüllü endoplazma retikulum'una sahiplerdi. Yuvarlak, oval, ortası çentikli çekirdeklerin yanısıra, düzensiz şekillerde çekirdeğe sahip lenfositler de gözlemlendi. Hücre sınırları belirgindi. Bunun yanısıra büyük ve solgun çekirdekli epitelial retiküler hücreler de gözlemlendi. Bunların sitoplazmik uzantıları lenfositler arasına sokulmuştu. Hem korteks hem de medulla'da bulunan epitelial hücre sitoplazmalarında; çok sayıda mitokondriyonlar ile bir kaç yoğun granül saptanırken, granüllü endoplazma retikulum'unun az gelişmiş olduğu dikkati çekti. Bu hücrelere ilaveten, az sayıda makrofajlar gözlemlendi. Çekirdeğin ortası çentikli olup, düzensiz sınırlara sahipti. Sitoplazmada, çok sayıda ve oldukça büyük mitokondriyonlar bulunmaktaydı. Bunun yanısıra, sitoplazmada az sayıda koyu renkli granül olduğu görüldü. Çekirdek yapısı gözlenmeyen bazı hücrelerin sitoplazmalarında ozmiyofilik cisimciklerin bulunduğu tespit edildi (şekil 20). Medulla'da kollagen ipliklerin sınırladığı Hassal cisimciği gözlemlendi (şekil 21).

Bir haftalık kobayın korteks'inde, büyük çekirdekli lenfositlerin yanısıra küçük çekirdekli lenfositlerin de bol miktarda bulunduğu gözlemlendi. Korteks'teki lenfositler sayıca fazla olduğundan çoğu yerlerde lenfosit kenarları birbirleriyle temas halinde idi. Bazı yerlerde ise epitelial hücre uzantılarının lenfositler arasındaki aralığa girmiş olduğu saptandı. Görülen lenfositlerin çekirdekleri düzensiz şekillerde idi. Bazı lenfositlerin irileştikleri ve çekirdeklerinde bulunan kromatin yapılarının

belirginleştği dikkati çekmekteydi (şekil 22). Bunlar, muhtemelen mitoz bölünme geçiren lenfositlerdi. Sitoplazma bazı lenfositlerde daha hacimli ve daha açık renkli olurken, bazılarında daha koyu renkte ve daha az bir hacime sahipti. Kobayın timus korteks'inde, lenfositlerle epitelial-retiküler hücrelerin yakın teması görüldü (şekil 23). Bu durum timik mikroçevreyi oluşturması açısından bir öneme sahipti.

İki haftalık kobay timus'u bir haftalık kobay timus'una benzemekteydi (şekil 24).

Dört haftalık kobay timus'unda, küçük lenfositlerin bir kaçının hem çekirdek hem de sitoplazmalarının oldukça koyu boyandığı görüldü. Bunun yanısıra, bir kısım lenfositin çekirdek ve sitoplazması daha açık renkte idi. Bu çekirdekler, muhtemelen dejenerasyona uğramış elektron yoğunluklu piknotik çekirdekler idi. Bunların yanısıra, bol ve açık renkte sitoplazmaya sahip lenfositler de tespit edildi. Bir önceki devrelere göre sitoplazmalarındaki mitokondriya sayısı azalmıştı. Hücreler arasında, çok sayıda yuvarlak membransel yapıların bulunduğu gözlemlendi (şekil 25).

Altı haftalık kobay timus'unun korteks'inde; koyulaşmış, dejenere lenfositler görüldü. Lenfosit sitoplazmalarında mitokondriyonların yoğun olduğu görüldü. Mitotik figür gösteren lenfositler tespit edildi (şekil 27). Epitelial retiküler hücre sitoplazmasında, çok sayıda irili ufaklı vakuoller görüldü. Vakuol içinde orta derecede yoğun bir madde ile birkaç yoğun granül bulunmaktaydı. Bunların yanısıra, sitoplazmalarında lizozom yapılarıyla ayırt edilen makrofaj dikkati çekti (şekil 26).

Sekiz haftalık kobayın korteks'inde, çeşitli büyüklüklerde lenfositler bulunmaktaydı. Bu lenfositler az bir sitoplazmaya sahiplerdi ve sitoplazma çekirdek etrafında dar bir halka oluşturmuştu. Bir önceki devrede oldukça belirgin olan plazma

membranının bu devrede belirginliği azalmıştı. Bazı lenfositlerde çekirdek yapısının küçüldüğü, sitoplazmalarındaki mitokondriyonların kristallarının belirginleştiği tespit edildi (şekil 28). Çekirdek ve kromatin yapısı diğer lenfositlerden farklı görülen, oldukça büyük mitokondriyon, sentriyol ve Golgi aygıtına sahip olan lenfositler de bulunmaktaydı. Epitelial hücre sitoplazmalarının uzantıları arasında desmozom bulunduğu gözlemlendi (şekil 29).

Oniki haftalık kobayların timus'larında bulunan lenfositlerin sitoplazmaları organel bakımından fakirdi. Diğer dönemlerde fazla sayıda görülen mitokondriyonların daha az görülmesi dikkati çekti. Bunun yanı sıra, bazı lenfositlerin sitoplazmasında, sitoplazmik bleb görüldü. Lenfositler arasında açık renkte epitelial hücre uzantıları bulunmaktaydı (şekil 30).

Onaltı haftalık kobay timus'unda bulunan lenfositlerin bir kısmının, plazma membranları belirgin değildi. Kromatin, özellikle çekirdek membranı civarında yoğun bir şekilde bulunmaktaydı. Lenfosit sitoplazmasında bir sentriyol ile büyük ve kristalları belirgin mitokondriyonlar görülürken, bazı mitokondriyonların şişerek irileştikleri gözlemlendi. Lenfositler arasında bulunan makrofaj sitoplazması, lizozom ve büyük mitokondriyonlar içermekteydi (şekil 31).

Yirmi haftalık kobayın timus'unda bulunan bazı lenfositlerin plazma membranlarının belirgin olmadıkları görüldü. Bu yüzden, komşu lenfositlerin sitoplazmaları arasındaki sınırı tam olarak saptamak zor oldu. Lenfosit sitoplazmaları organel bakımından fakirdi. Bu dönemdeki lenfositlerin kromatin yapılarının oldukça belirginleştiği gözlemlendi (şekil 32). Apoptotik cisimciklerin bulunduğu makrofaj hücresi belirgin olarak seçiliyordu. Makrofaj sitoplazmalarında, çok sayıda çeşitli

aplarda ve yoğunlukta koyu renkli granüller bulunmaktaydı. Bulunan bu yoğun granüllere ilaveten sitoplazma; granüllü endoplazma retikulum'u ve çok sayıda lizozom içermekteydi. Makrofajın hücre membranı ile lenfosit membranları arasında sıkı bir ilişki tespit edildi (şekil 32). Hücre sınırları çok belirgin olmayan, uzantılı ve düzensiz şekilli çekirdek yapısına sahip epitelial retiküler hücreler ile aralarında kollagen liflerin bulunduğu alanlar dikkat çekiciydi (şekil 33).

Yirmidört haftalık kobayın elektron mikroskobik yapısı yirmi haftalıklara benzerlik göstermekteydi.

5.3.1. Timus'ta Bulunan Bazı Hücrelerin Elektron Mikroskobik zellikleri

Lenfositler: Elektron mikroskobunda da bu hücreler tipik görünümleriyle kolayca identifiye edildiler. şekilleri yuvarlak, oval veya poligonal idi. Lenfositler, oldukça büyük bir çekirdek ile bunun etrafında halka şeklinde dar bir sitoplazmaya sahiplerdi. Çekirdek koyu boyanmıştı ve kromatin çekirdek zarı etrafında daha fazla idi. Çekirdek düzensiz bir sınıra sahipti. Bunun yanısıra ince olarak dağılan fibriler madde, çekirdek içinde homojen bir şekilde dağılmıştı. Sitoplazma, organel bakımından fakirdi. Mitokondriyonlar birbirine yakın olarak bulundu ve sayı bakımından farklılık gösterdiği tespit edildi. Çekirdekçik, genellikle çekirdeğin ortasında ve bir tane idi. Bununla birlikte, yoğun granüllerden dolayı çekirdekçiği tespit etmek çoğu kez zor oldu. Çekirdek zarı iki tabakadan oluşmuştu. Bu iki tabaka arasındaki aralık genellikle boş veya düşük elektron yoğunluklu bir maddeyle dolu idi.

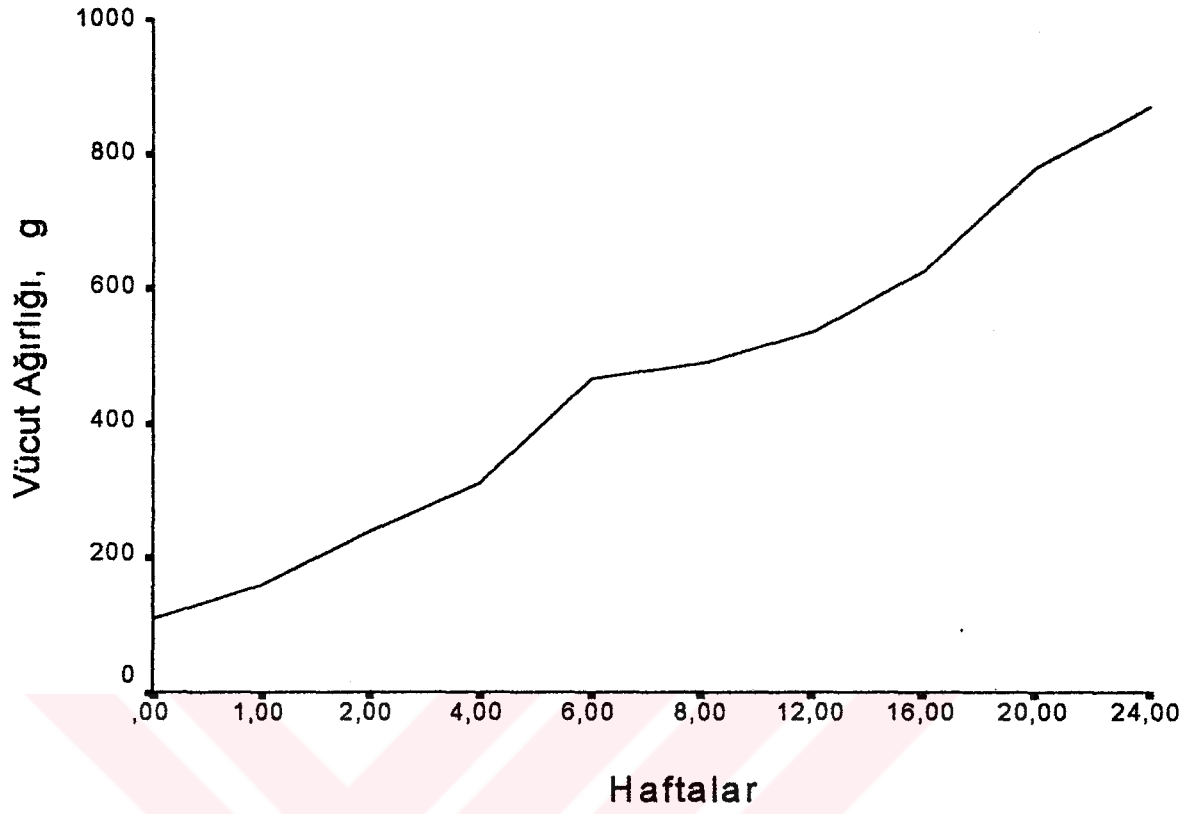
Lenfositlerin yoğun olduğu yerlerde lenfosit kenarları birbirine yaklaşmıştı ve çoğu yerde birbirleriyle temas halindeydi. Bazen, lenfositler arasındaki aralığa epitelial retikulum hücre uzantılarının girmiş olduğu görüldü (şekil 27). Plazma membranında mikrovilluslara rastlanılmadı.

Epitelial-Retikulum Hücreleri (Epithelioreticulocytus Thymi): Bu hücreler oldukça büyüktü. Şekilsiz sınırlara sahip büyük bir çekirdek ile çekirdeğin merkezinde gelişmiş bir çekirdekçik görüldü. Çekirdek içinde homojen bir şekilde dağılmış kromatin mevcuttu. Sitoplazma hacimli olup, organel bakımından zengindi. Bazı epitelial hücrelerin sitoplazmalarında çok sayıda vakuol bulunduğu saptandı. Vakuol dışında sitoplazmada, bazen yuvarlak şekilli yoğun granüllere de rastlandı. Epitelial retiküler hücreler, uzun sitoplazmik uzantılara sahiplerdi. Epitel hücreler arasında bunları birbirine bağlayan desmozomlar (desmosoma) görüldü.

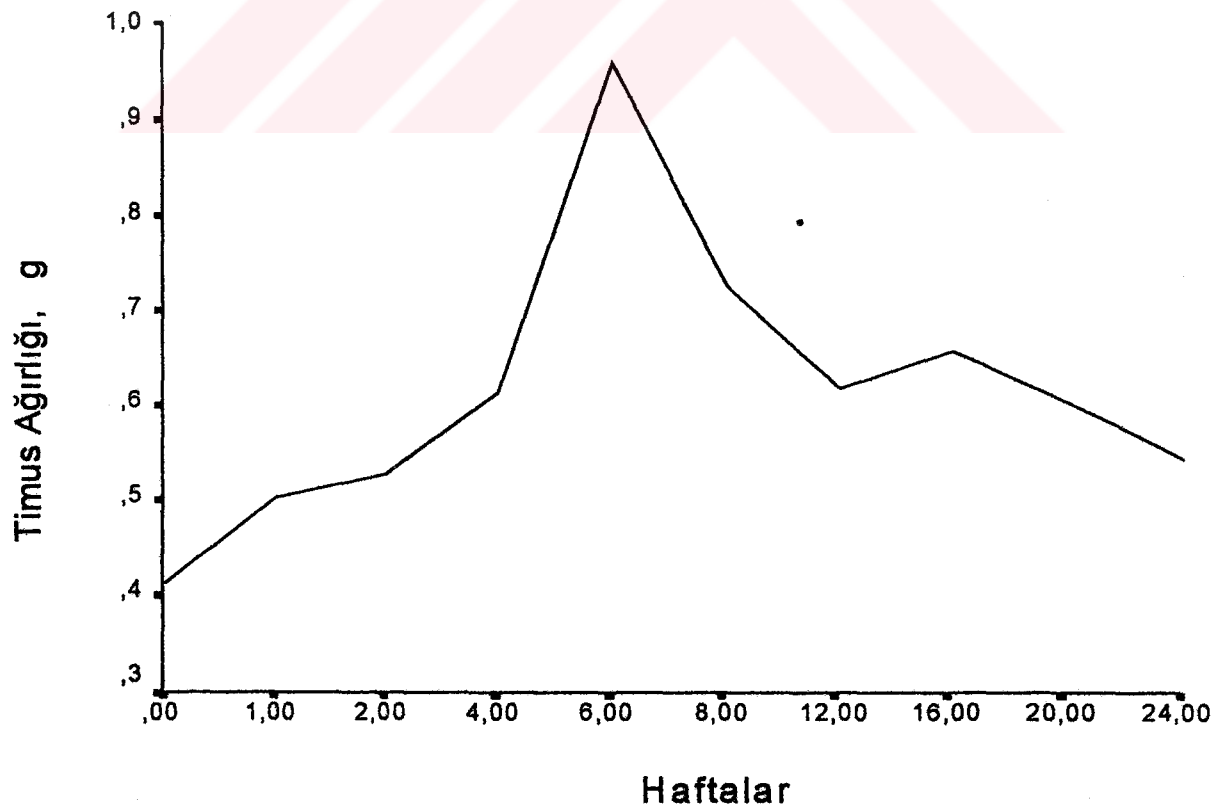
Makrofajlar: Yapılan incelemelerde, makrofajların büyük hücreler olduğu gözlemlendi. Çekirdek büyük, çoğunlukla ortası çentikli ve düzensizdi. Sitoplazma bol ve geniş olup, içinde koyu renkte granüller mevcuttu. Bunun dışında hücre artıkları ve sindirilmiş lenfositler de göze çarptı. Makrofajlar, sitoplazmalarında bulunan bu koyu cisimler sayesinde kolayca tanındılar.

Tablo 1. Hayvanların Yaş Gruplarına Göre Gram Cinsinden Vücut ve Timus Ağırlıkları.

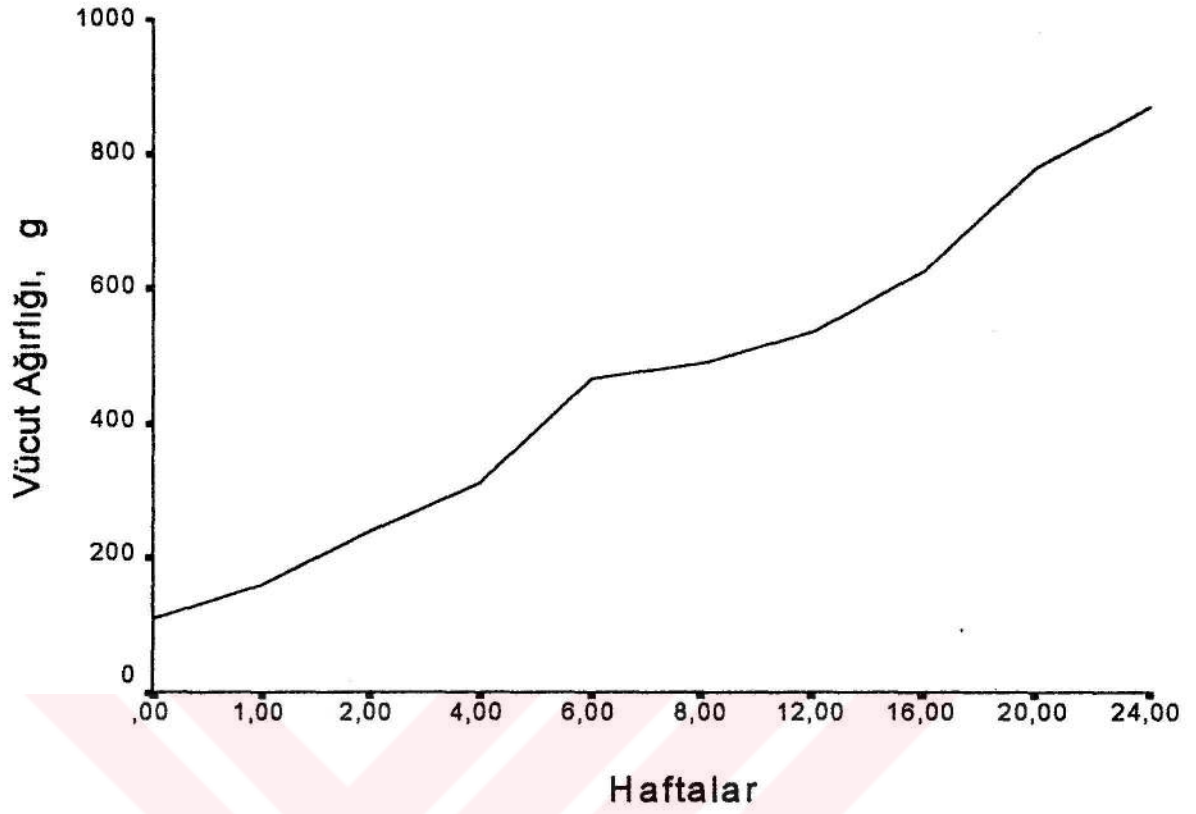
Hayvan Yaşı	1 Gün	1 Hafta	2 Hafta	4 Hafta	6 Hafta	8 Hafta	12 Hafta	16 Hafta	20 Hafta	24 Hafta
Vücut Ağırlığı (g)	92±126	153±165	224±251	270±350	391±540	427±555	435±637	500±750	660±905	816±925
Timus Ağırlığı (g)	0,35±0,49	0,50±0,52	0,52±0,55	0,60±0,64	0,86±1,07	0,50±0,68	0,46±0,66	0,50±0,69	0,45±0,65	0,44±0,56



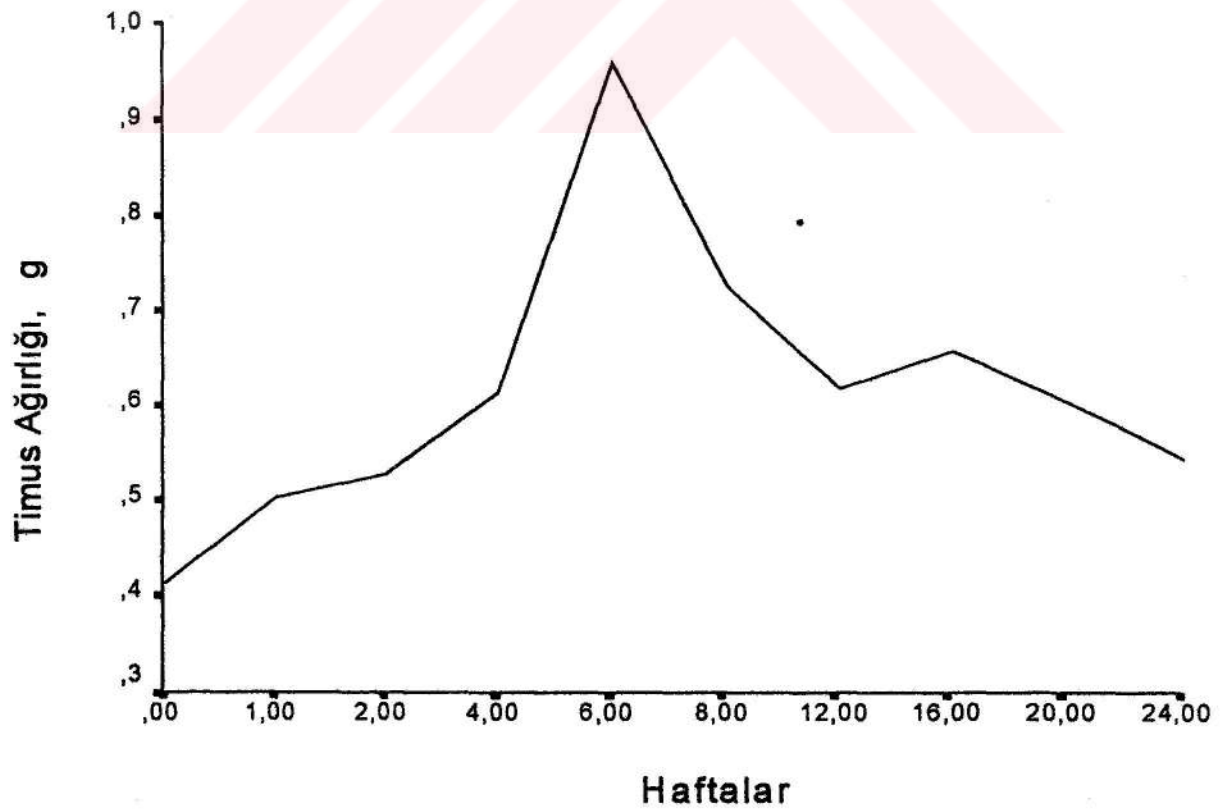
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



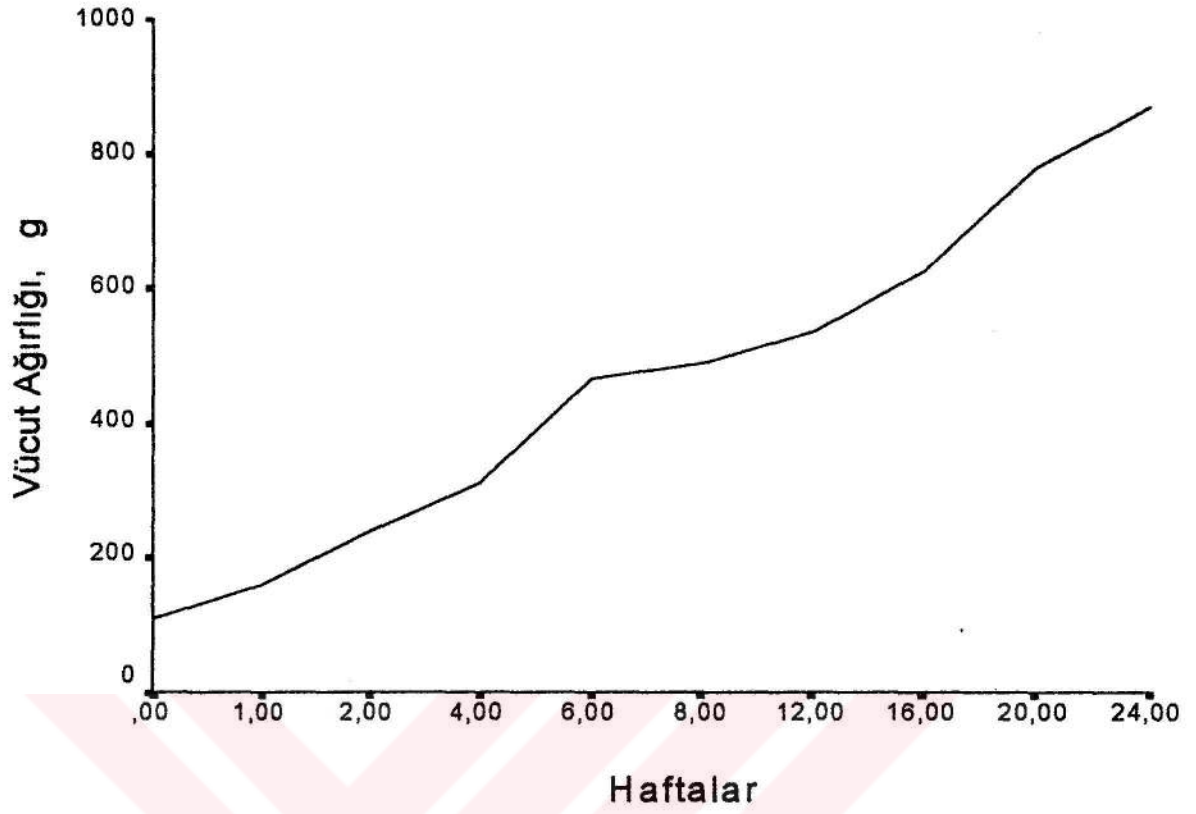
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



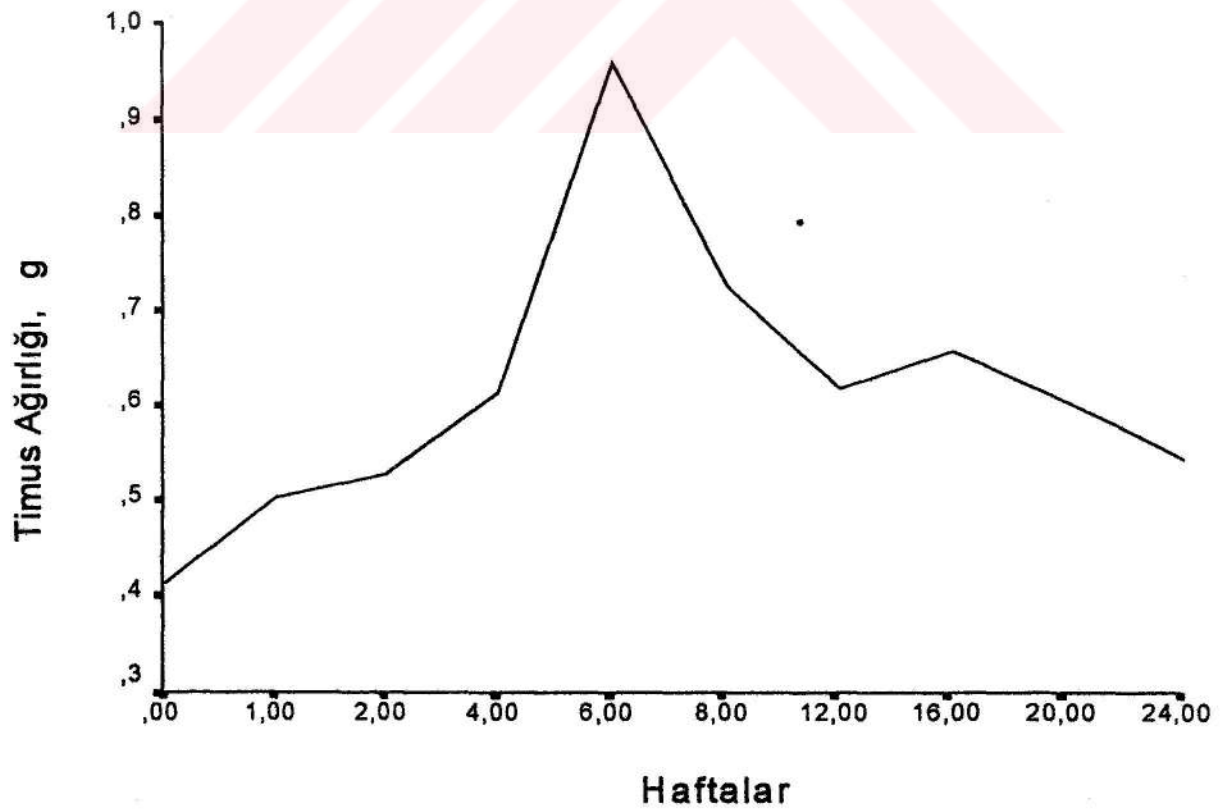
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



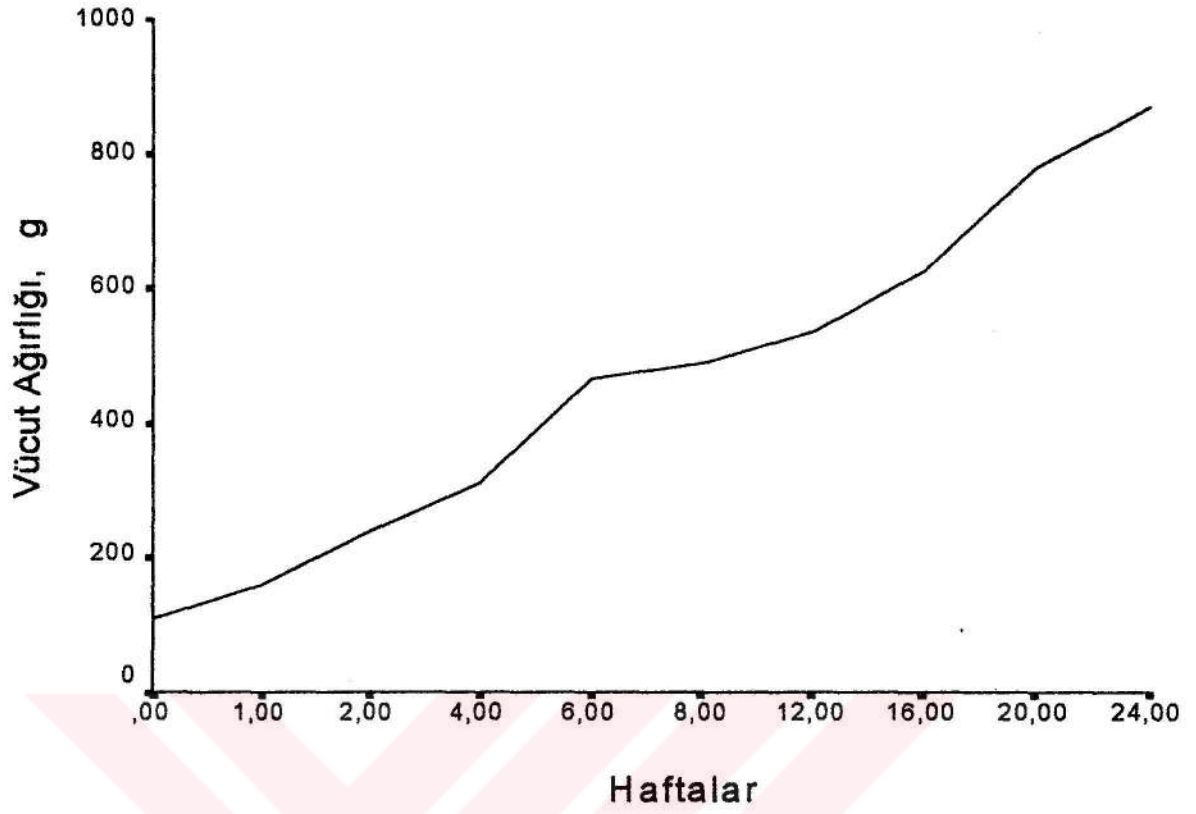
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



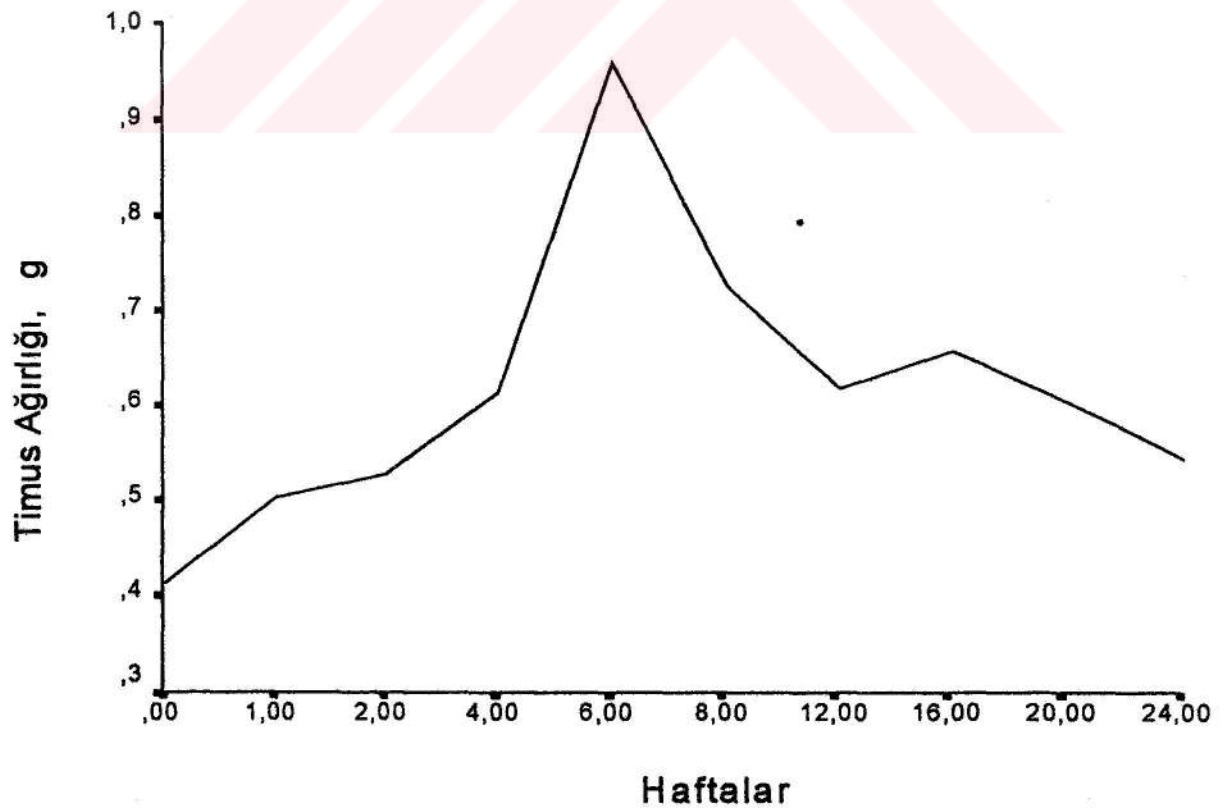
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



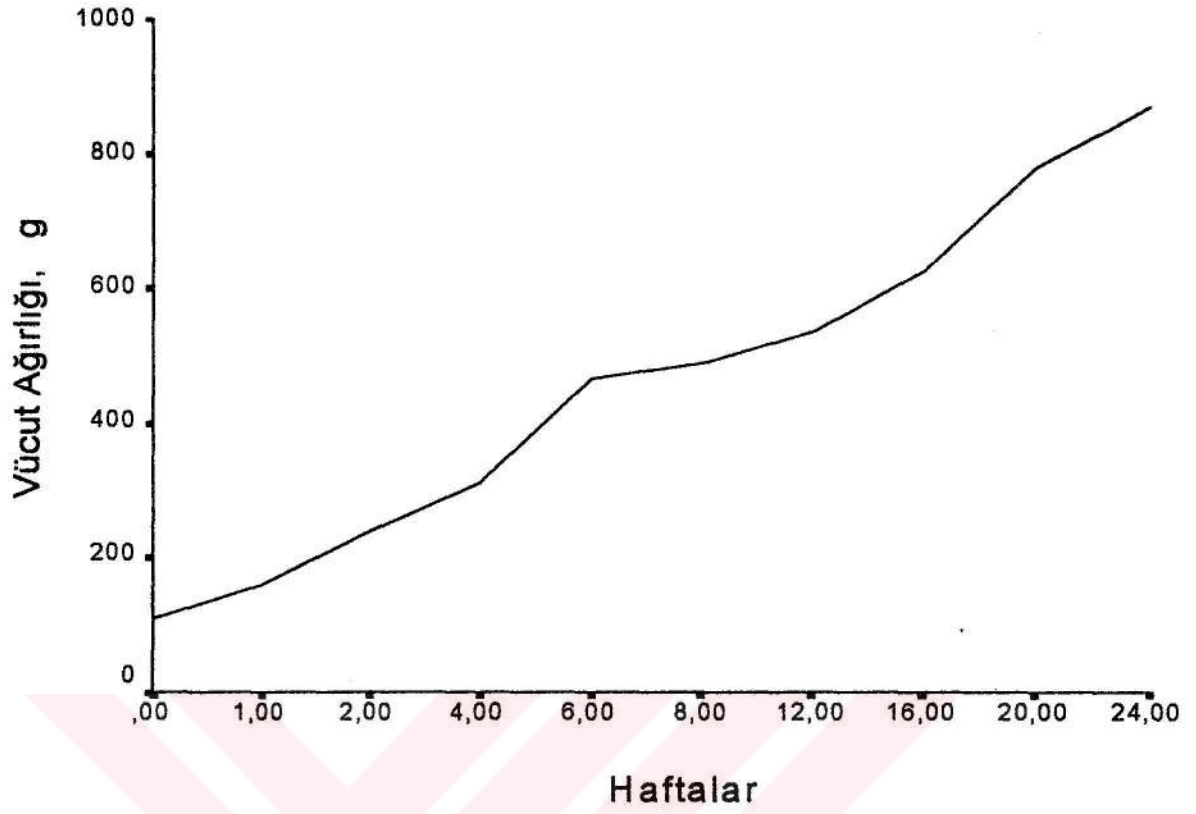
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



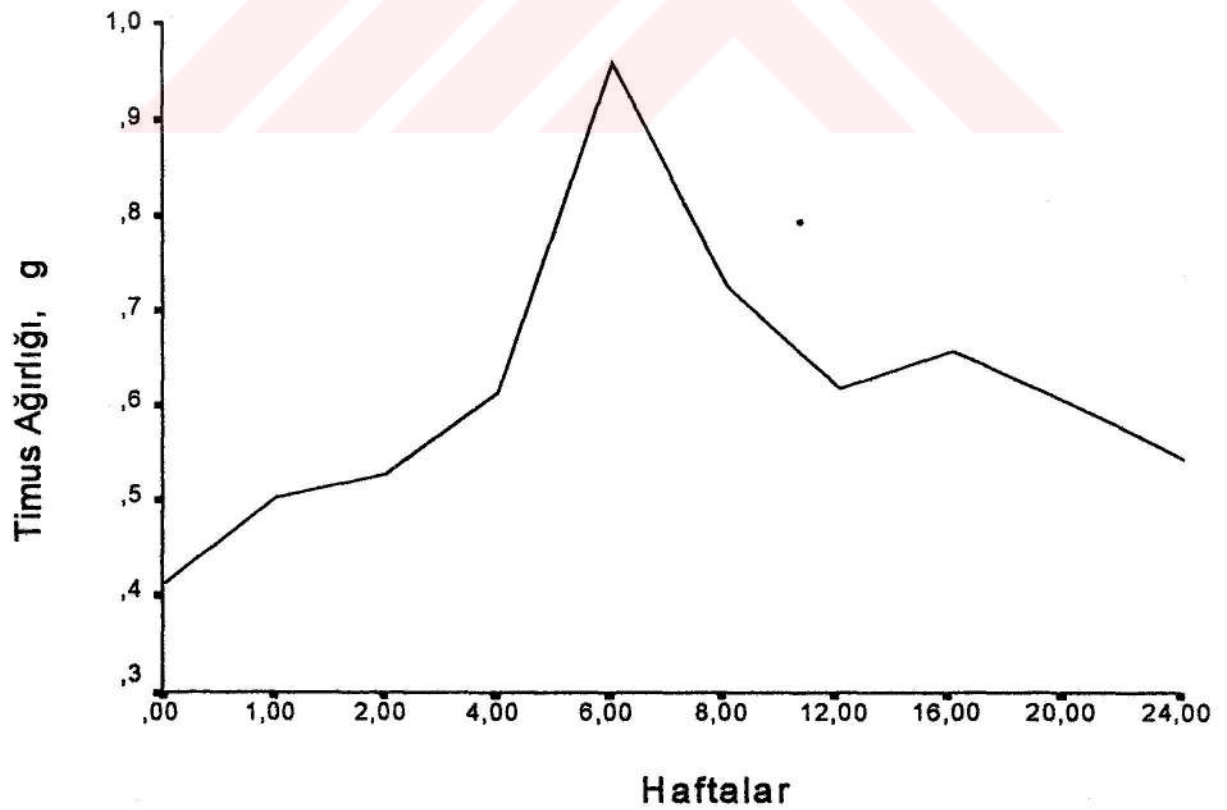
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



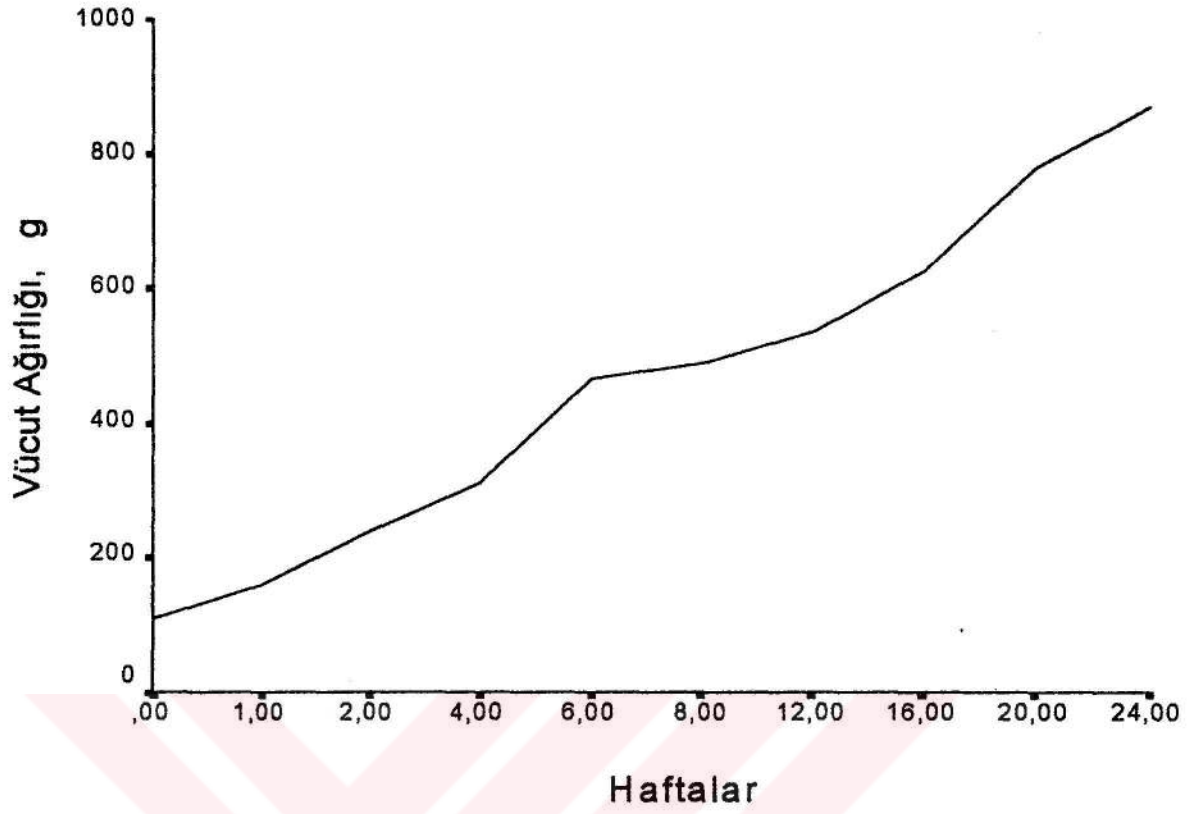
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



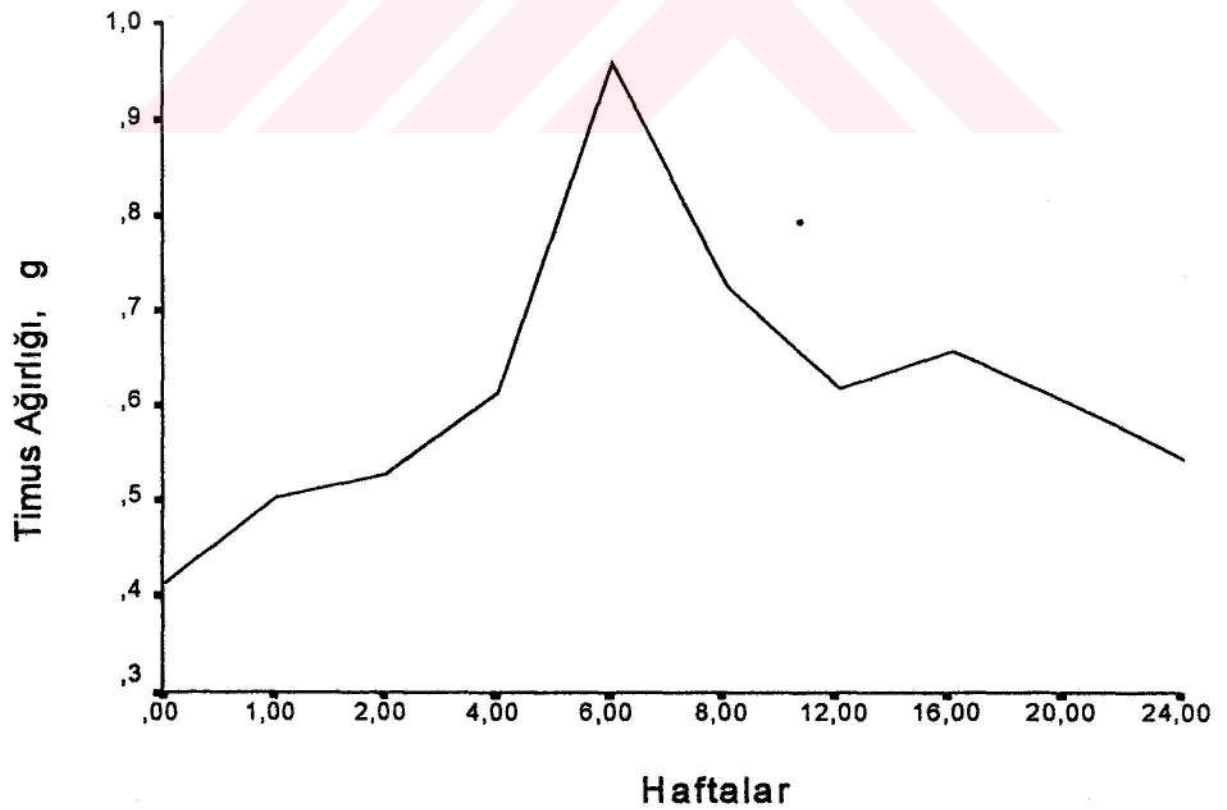
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



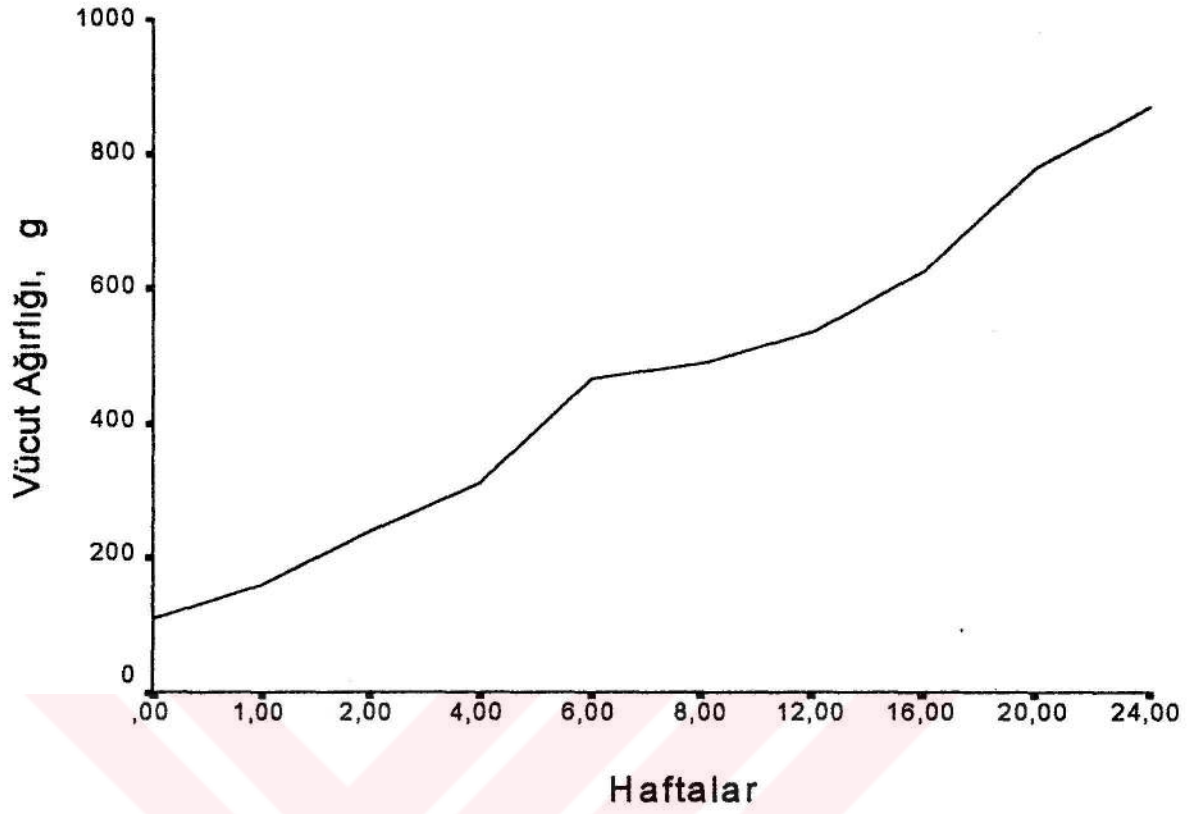
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



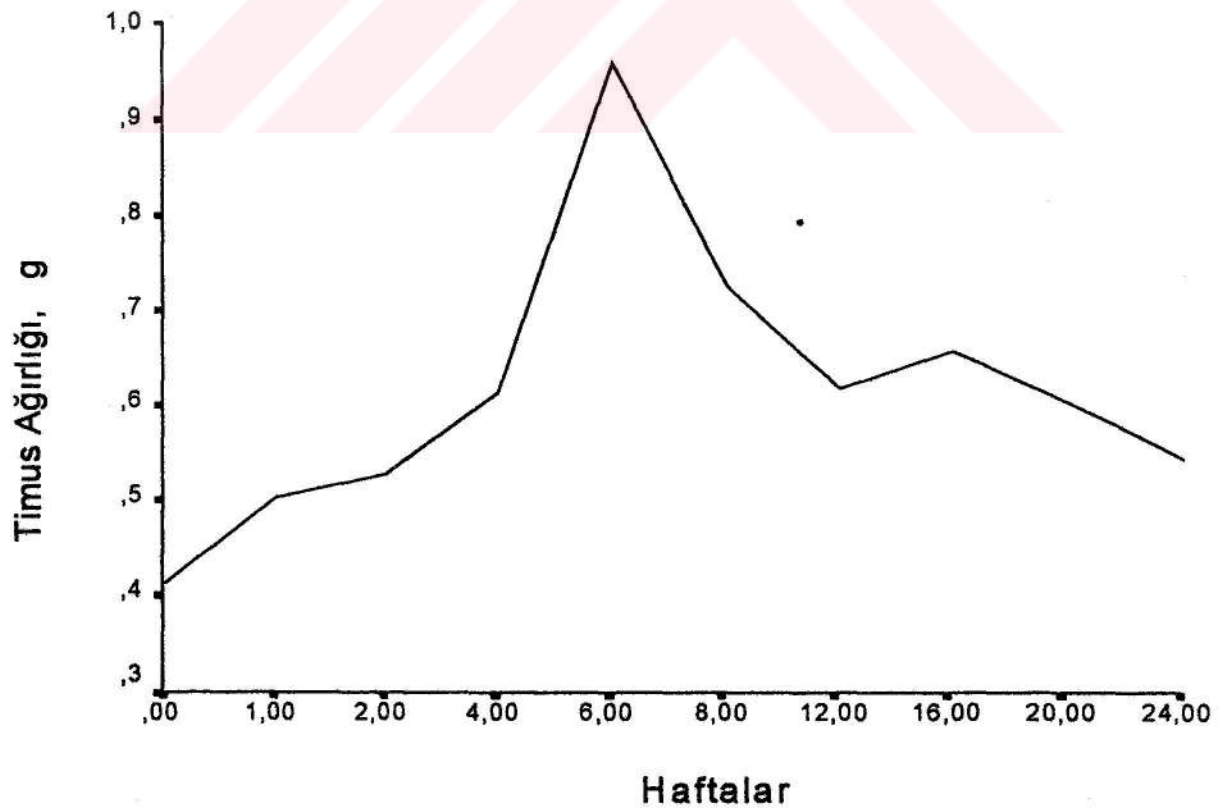
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



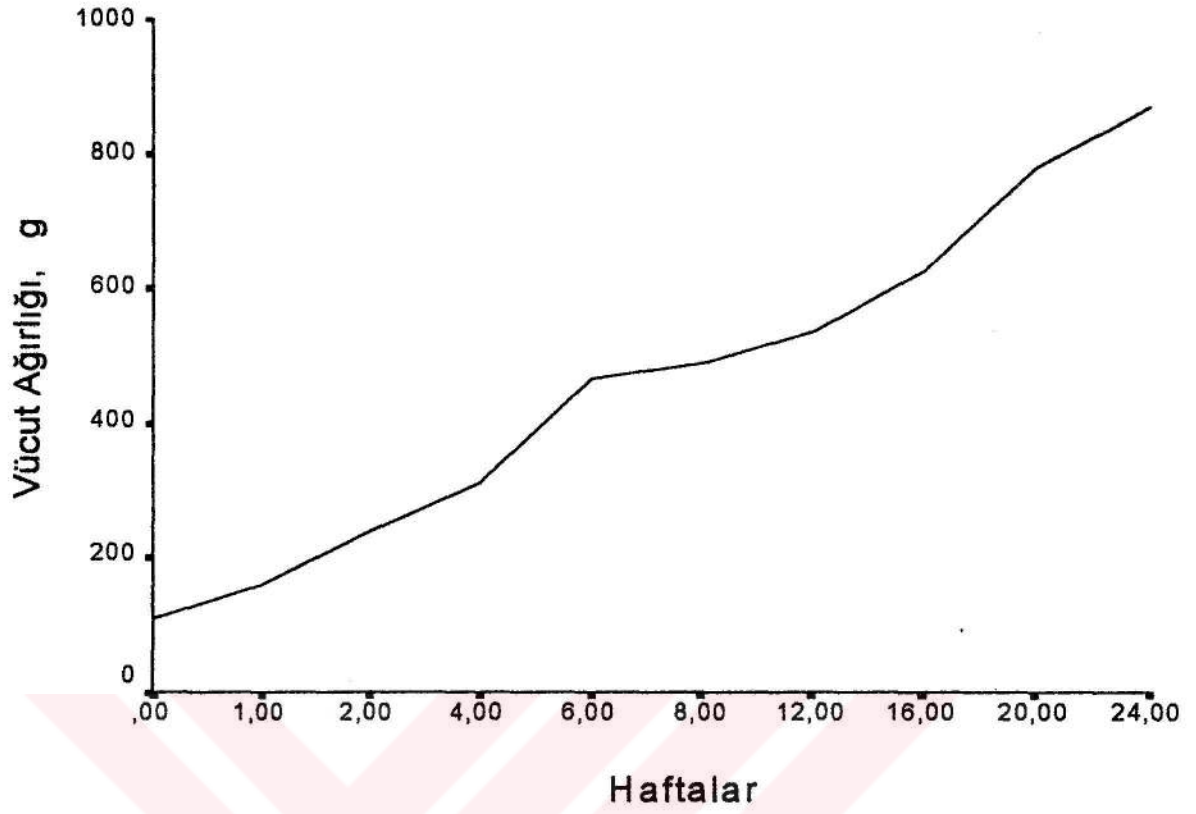
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



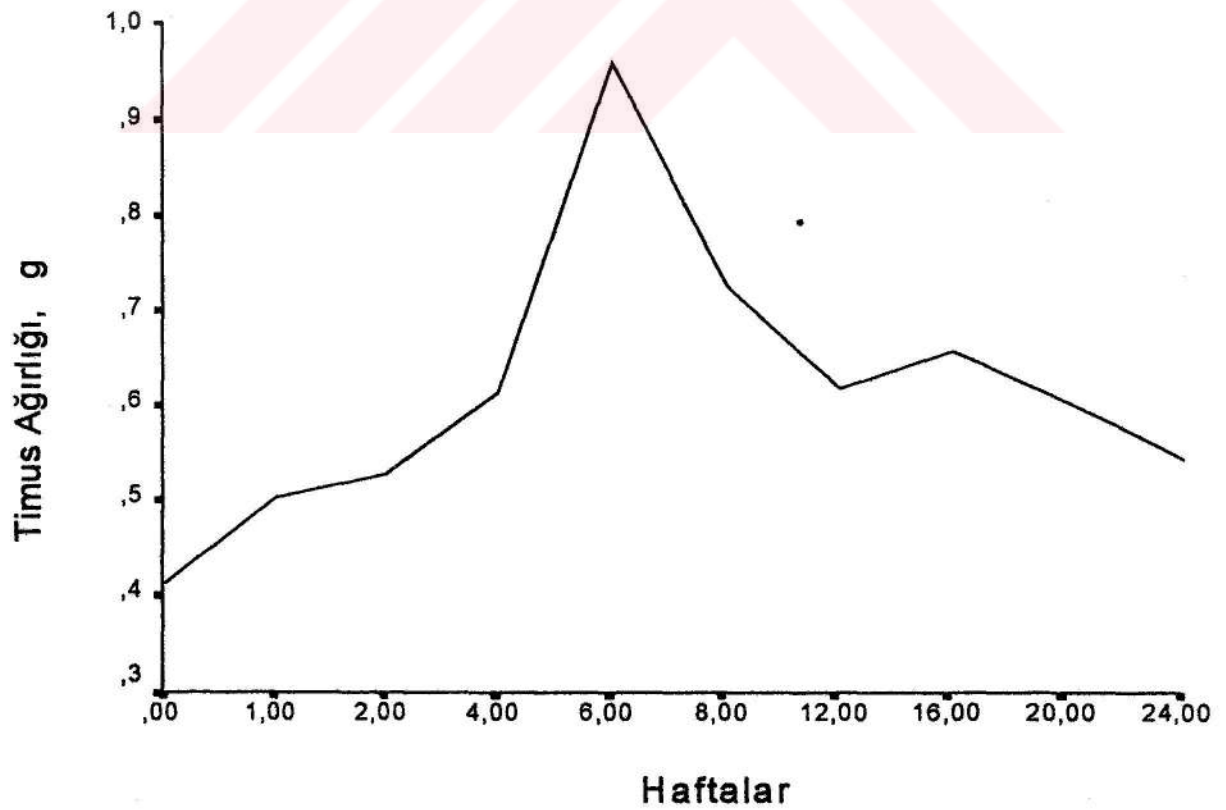
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



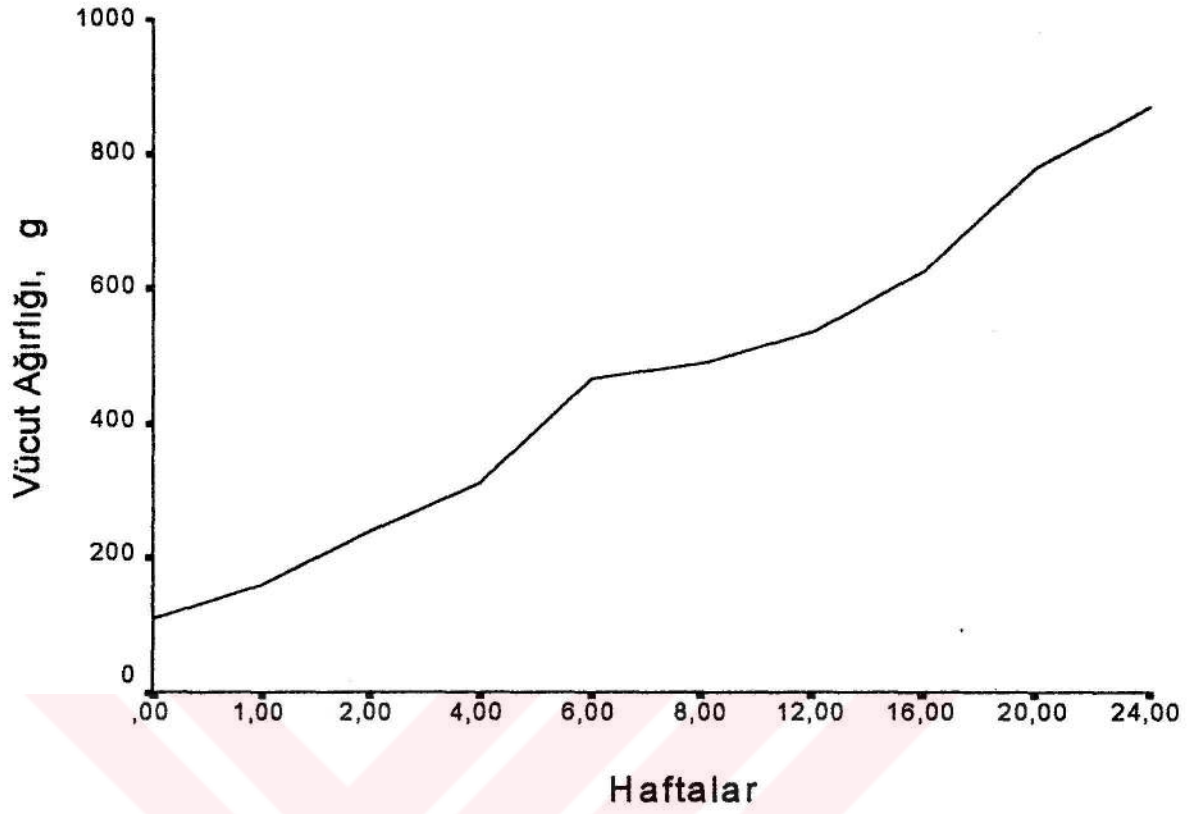
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



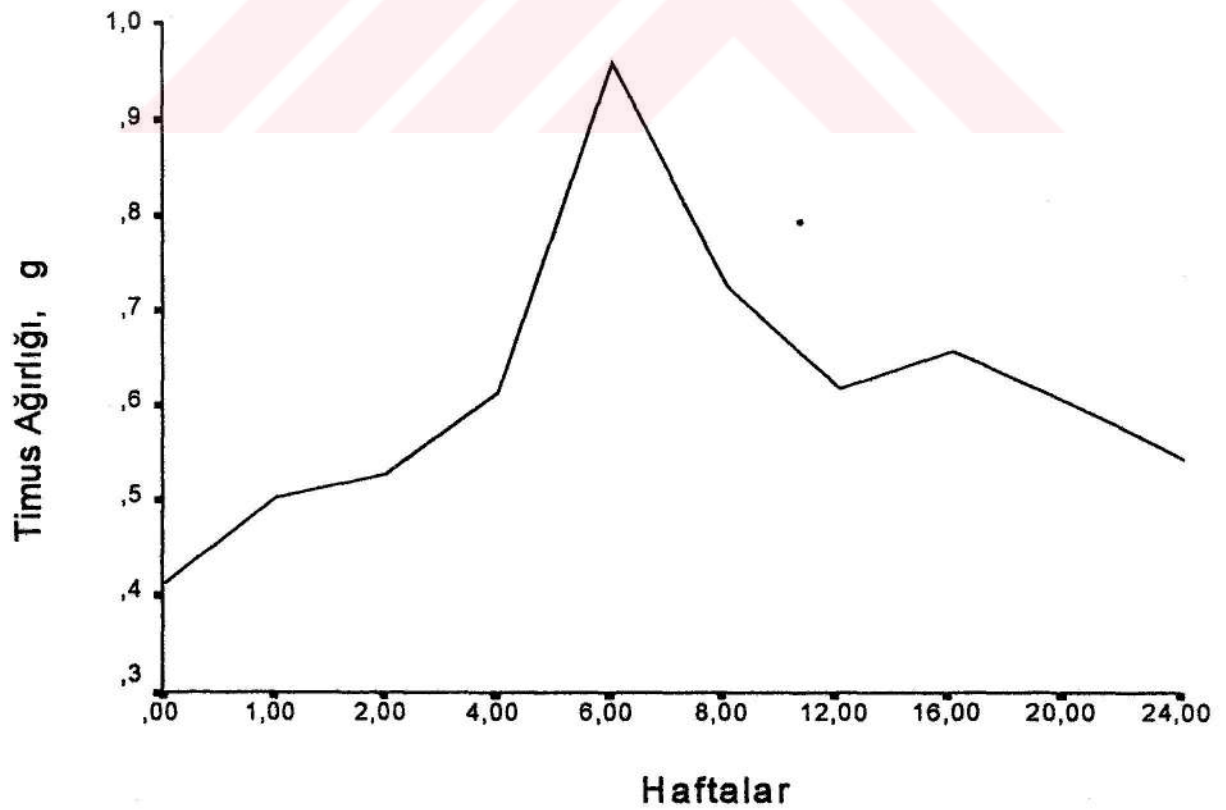
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



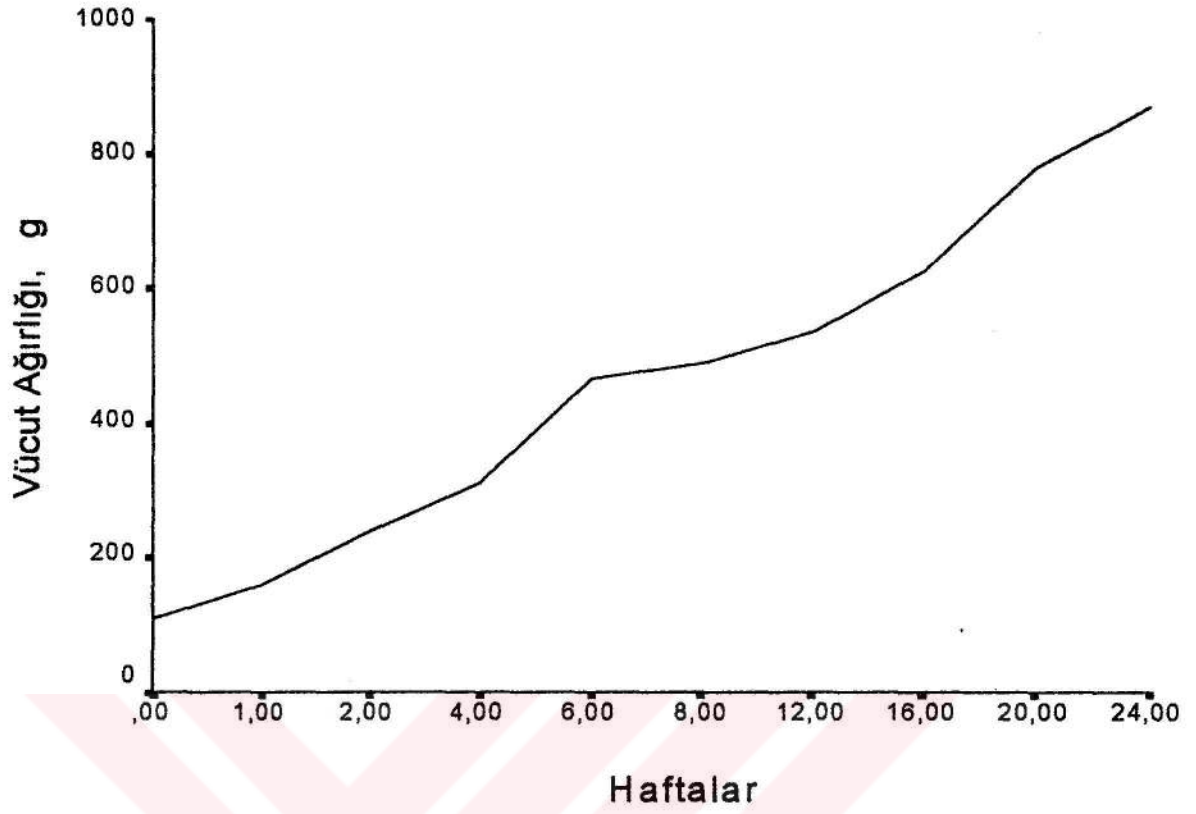
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



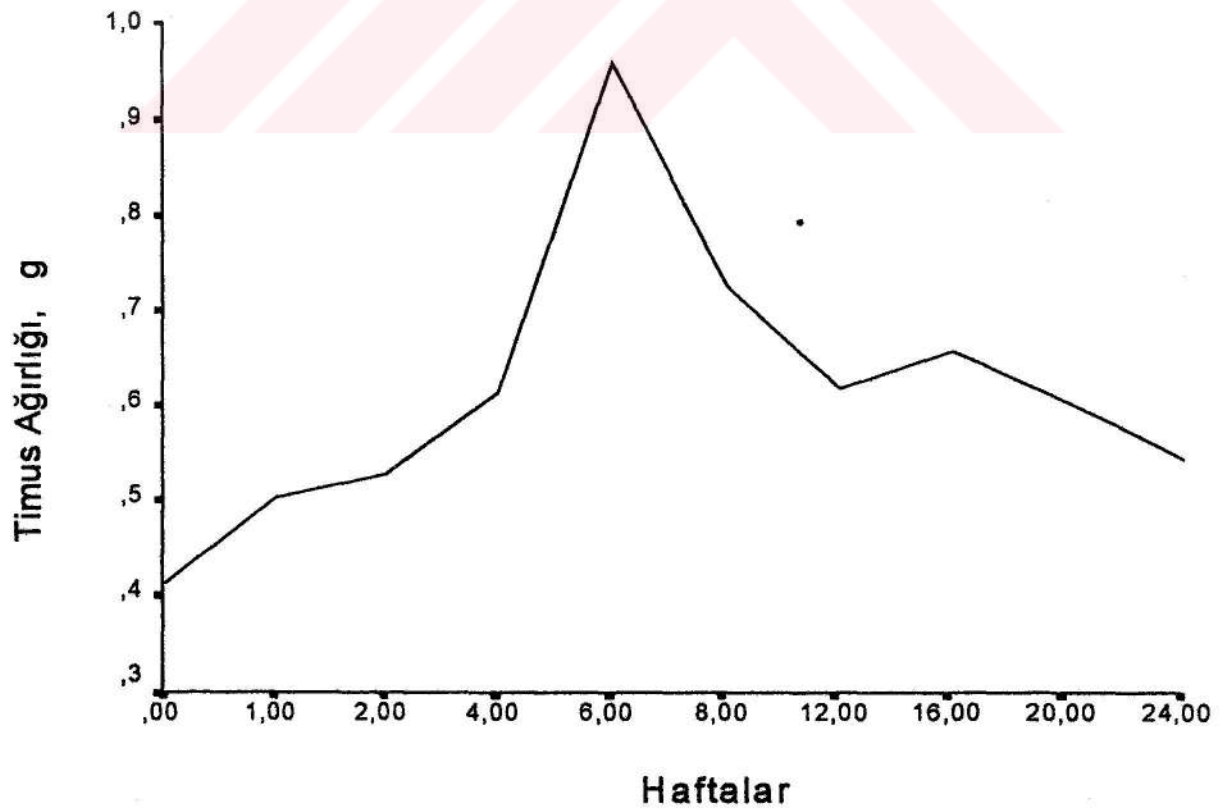
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



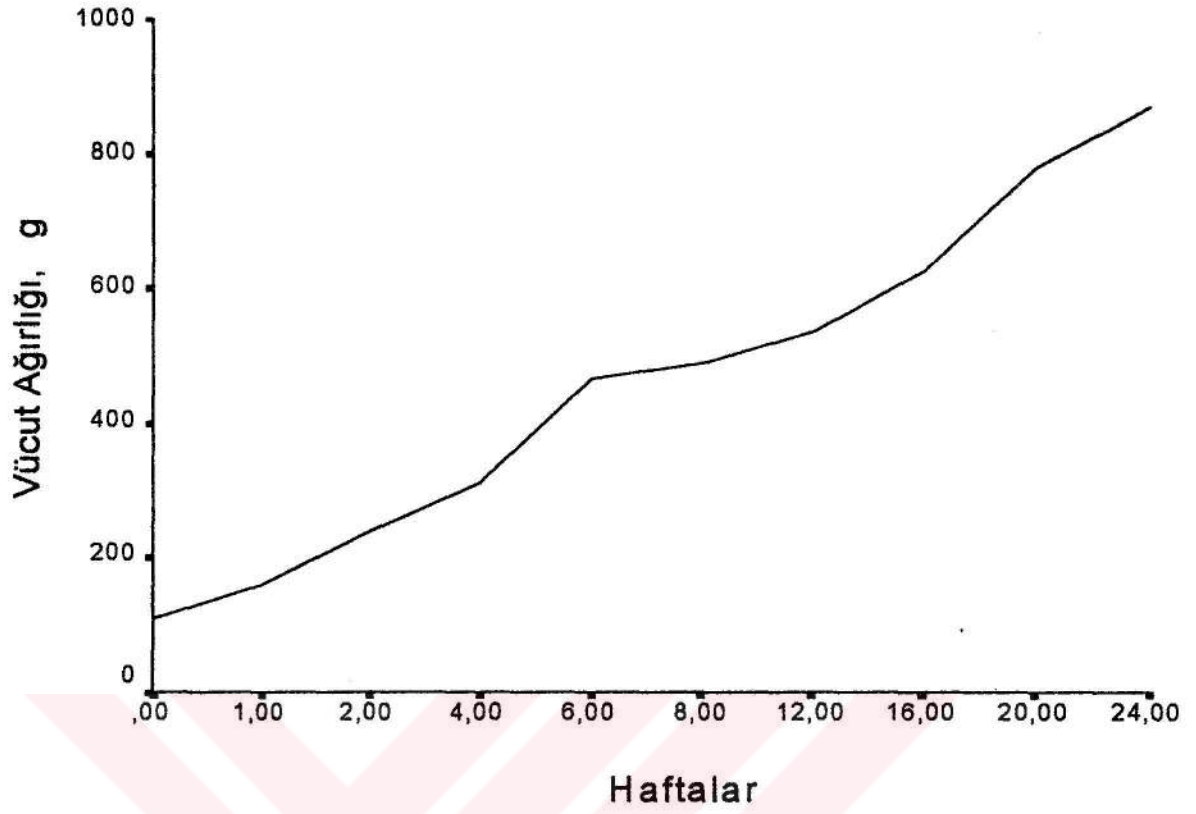
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



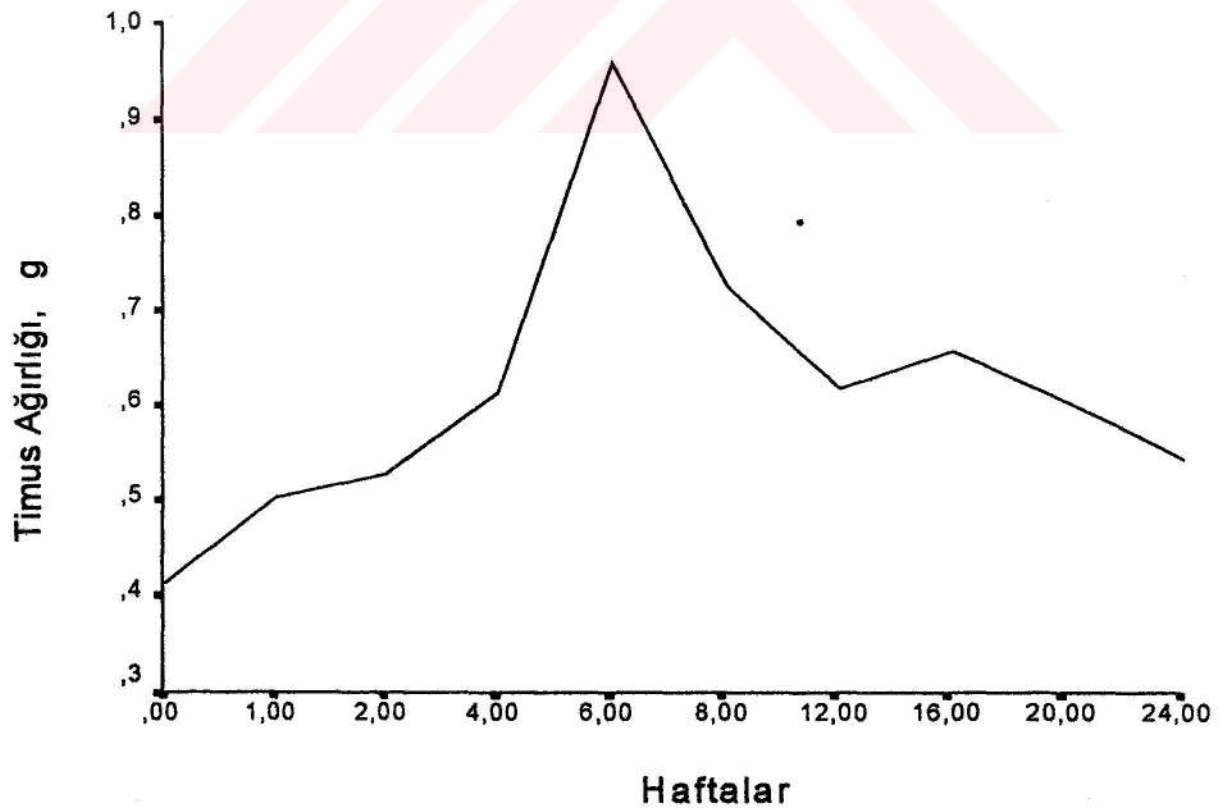
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



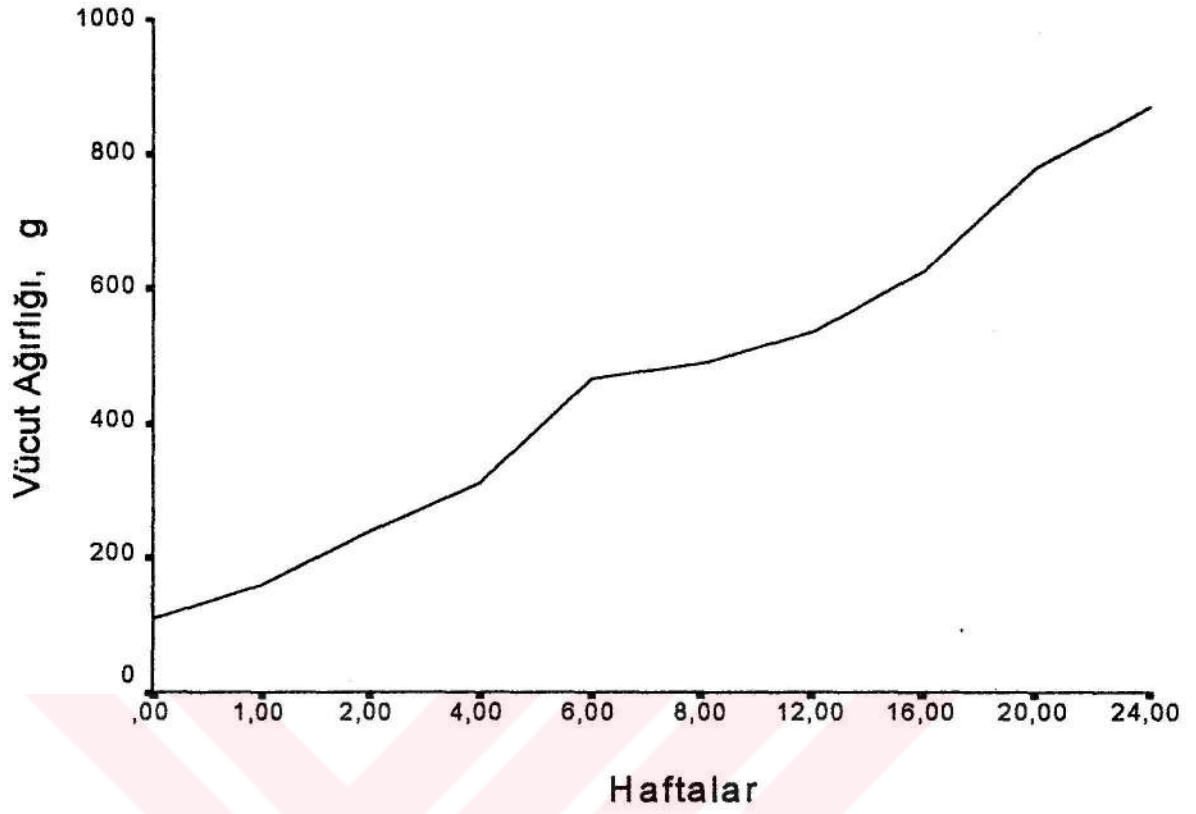
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



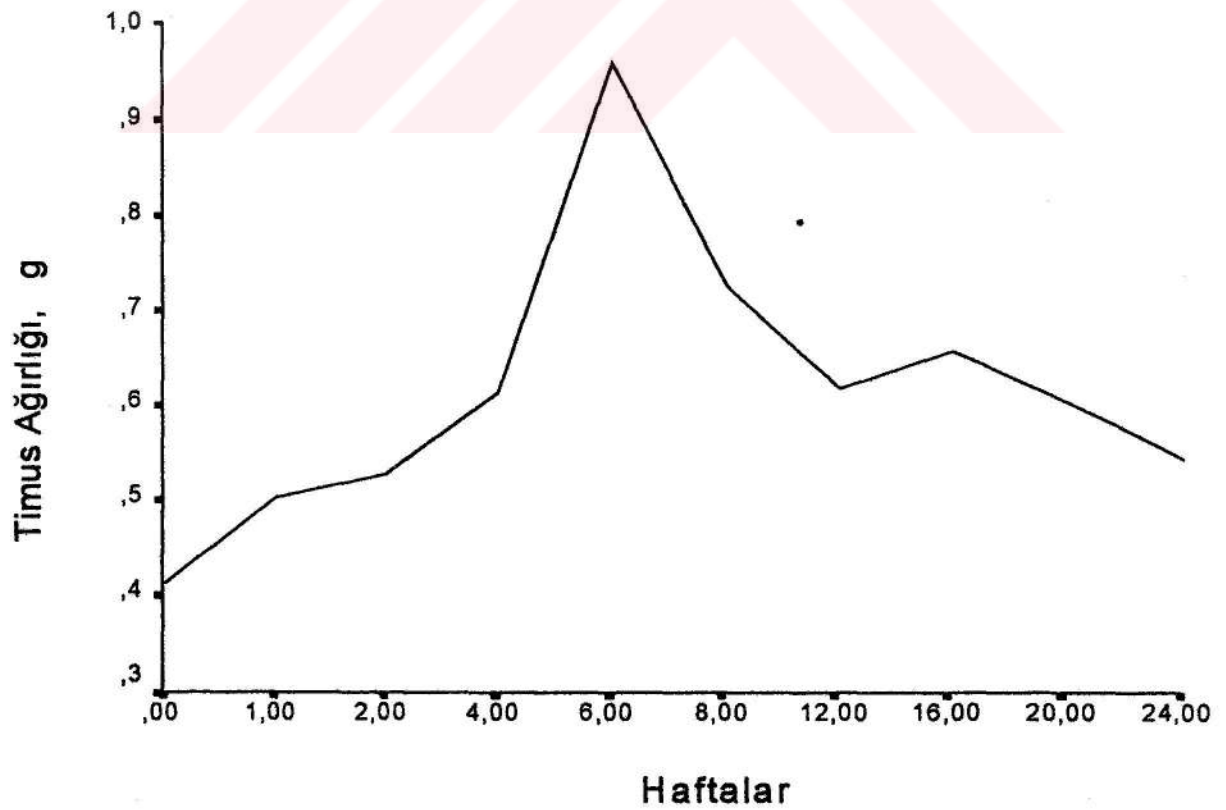
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



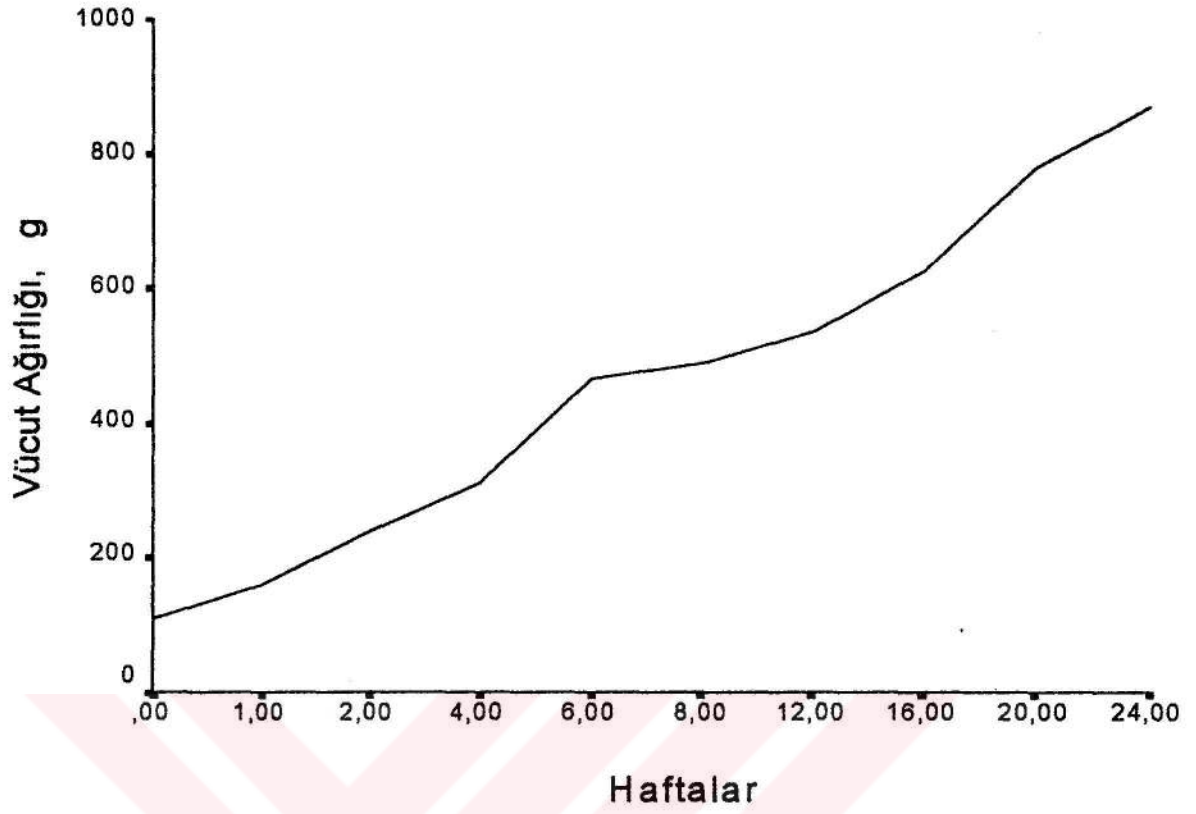
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



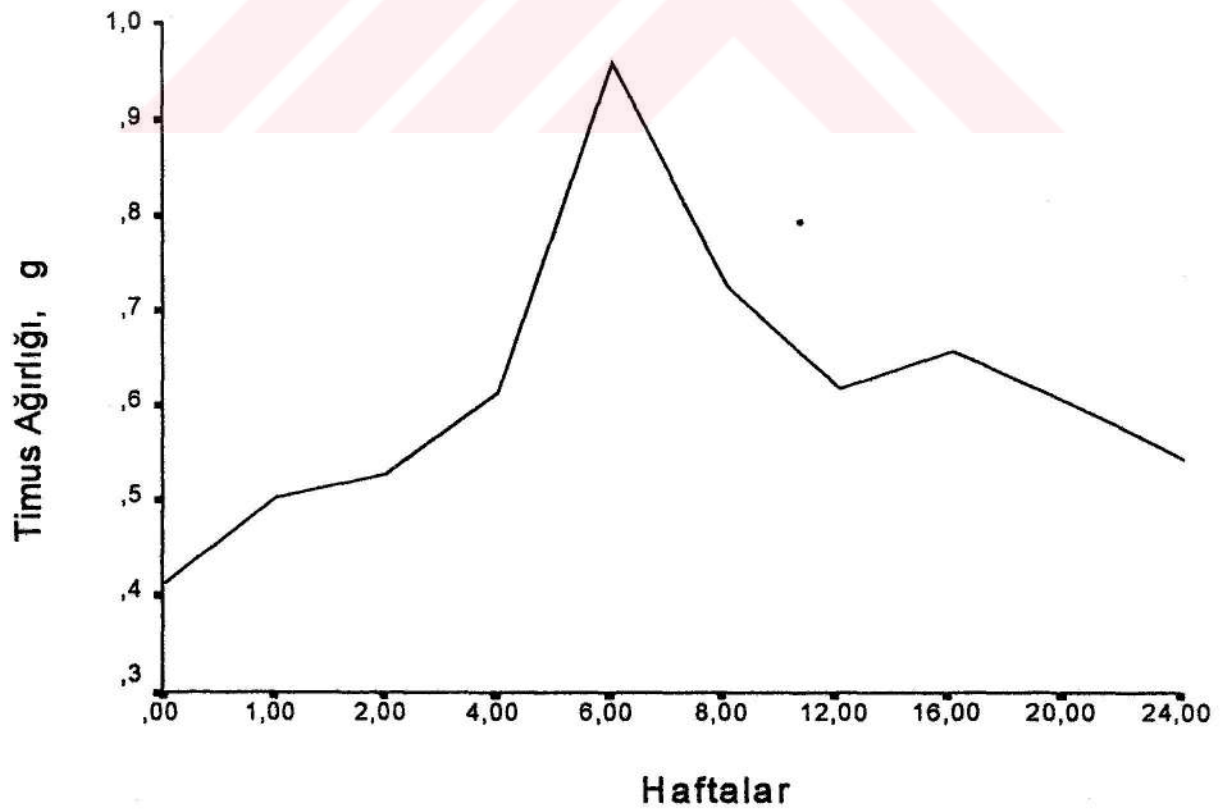
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



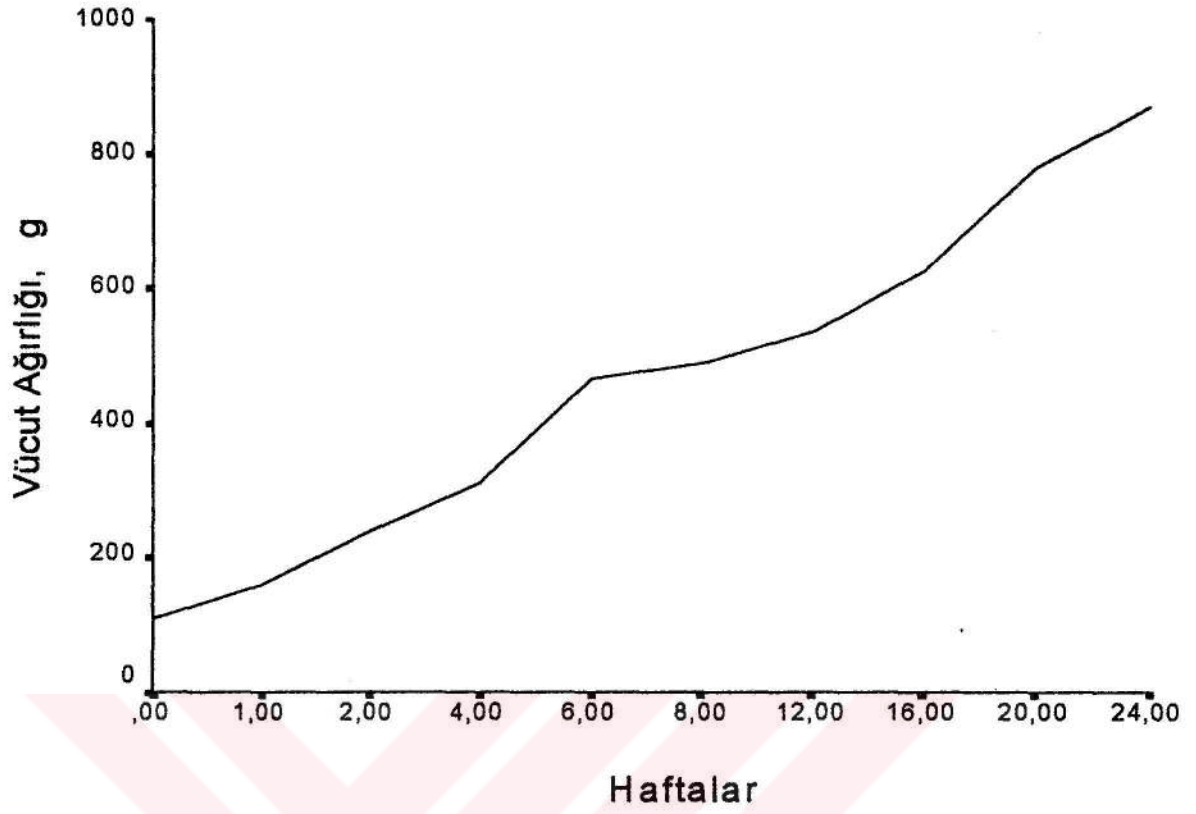
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



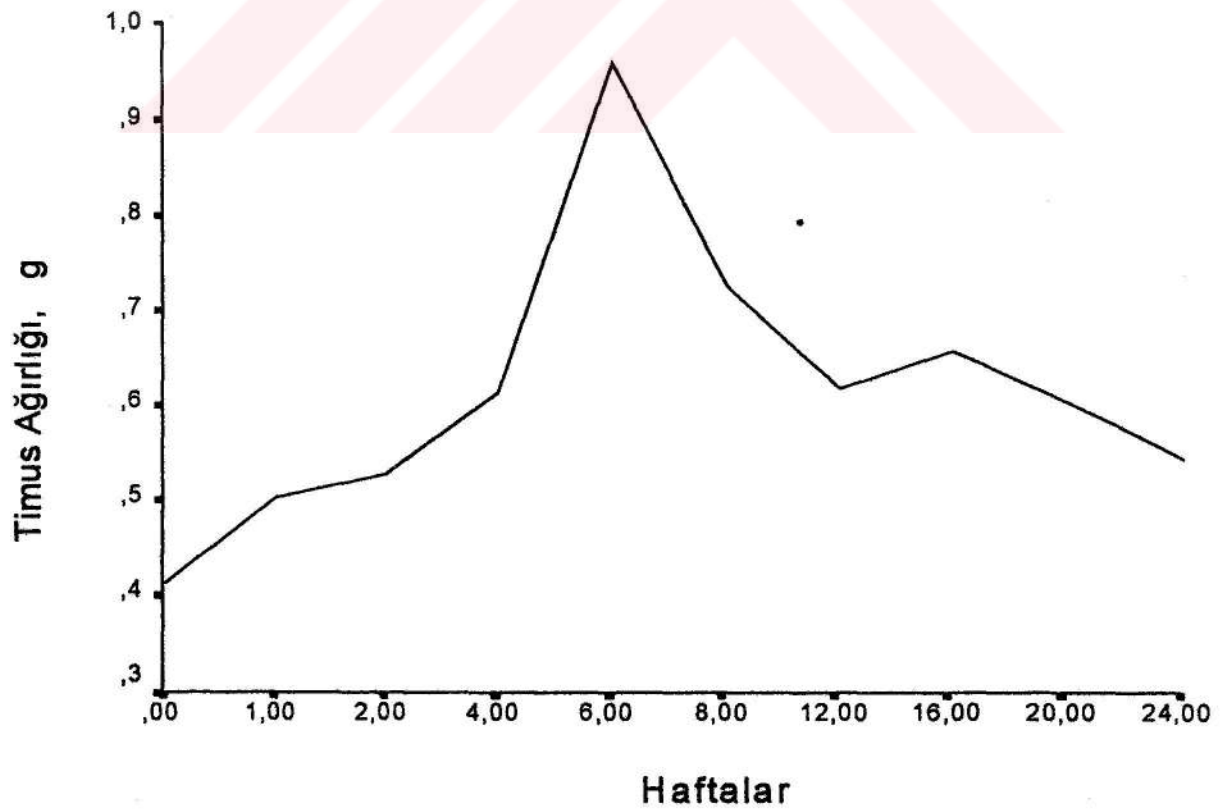
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



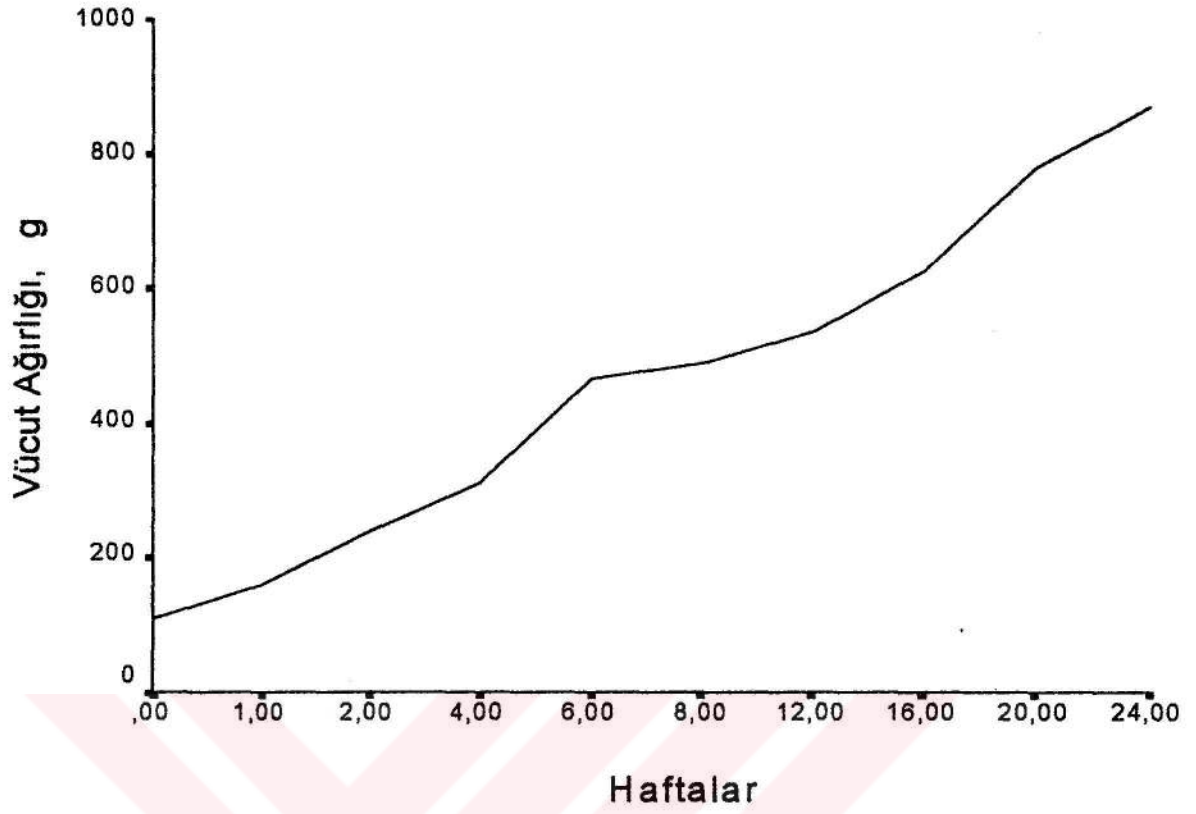
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



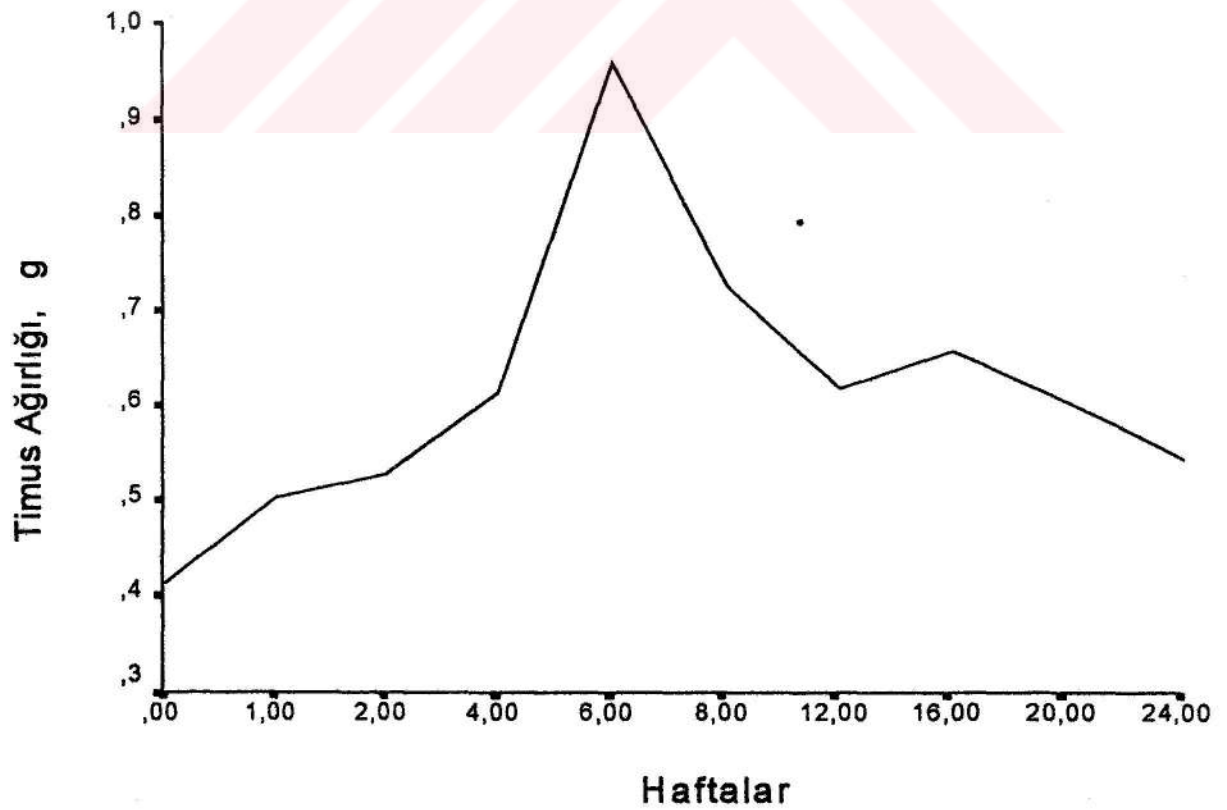
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



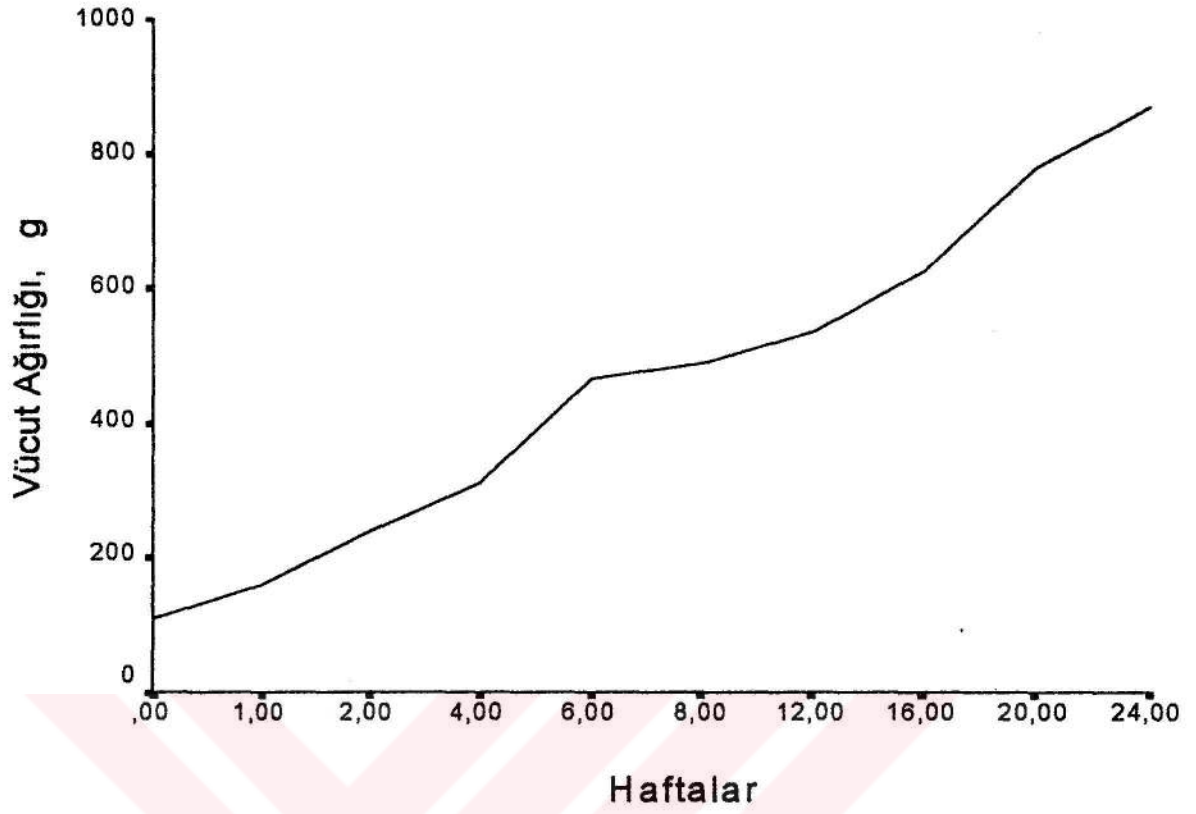
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



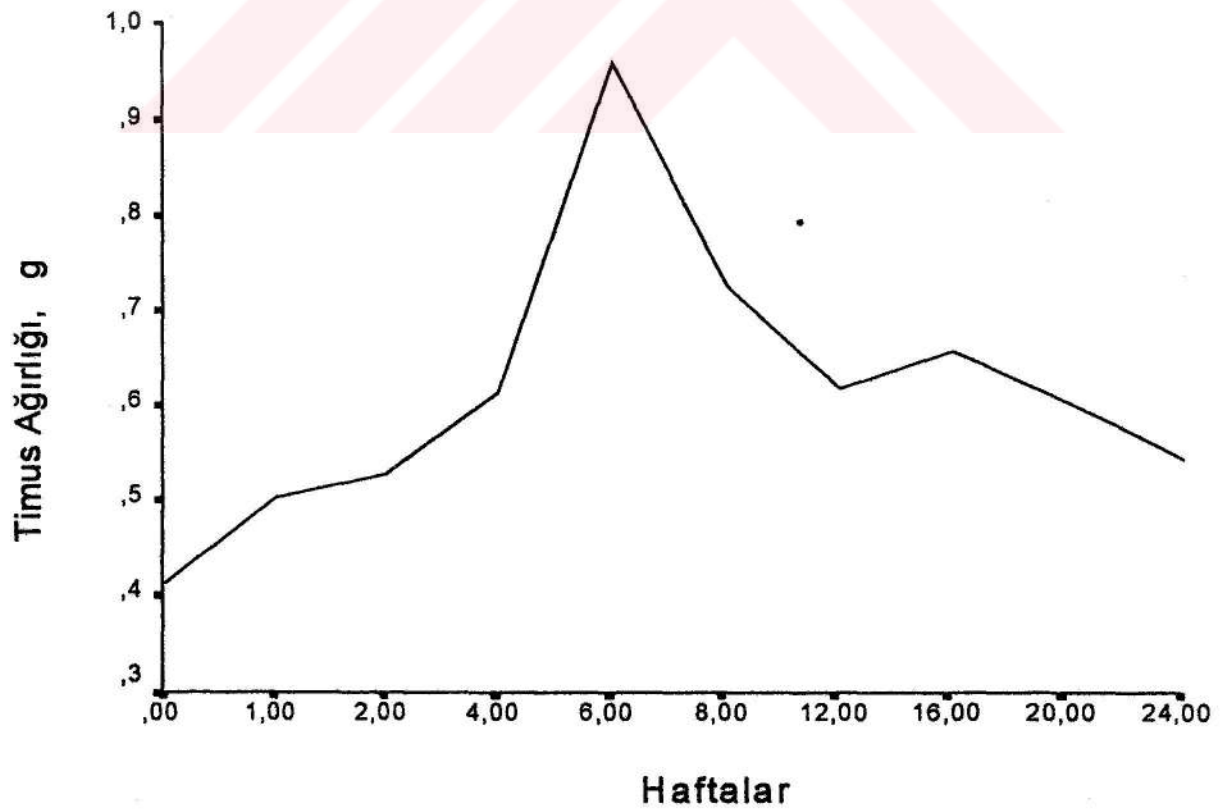
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



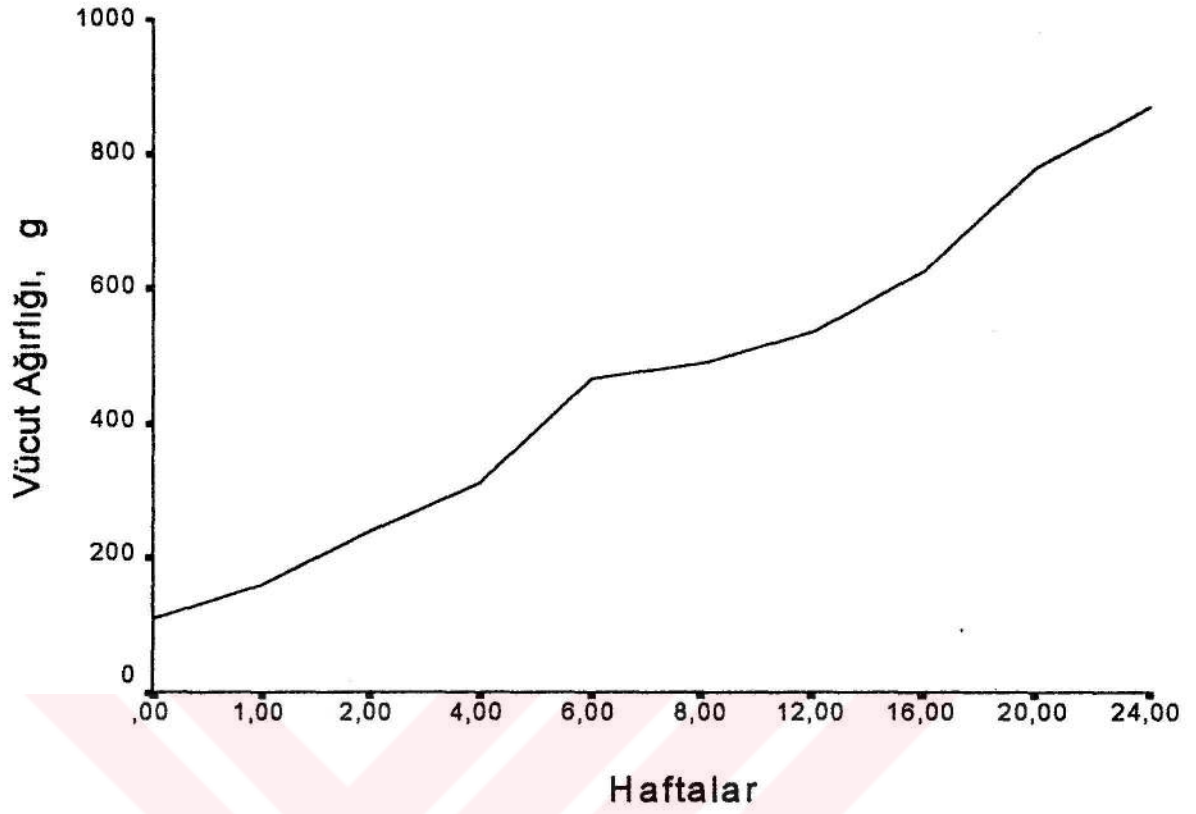
Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



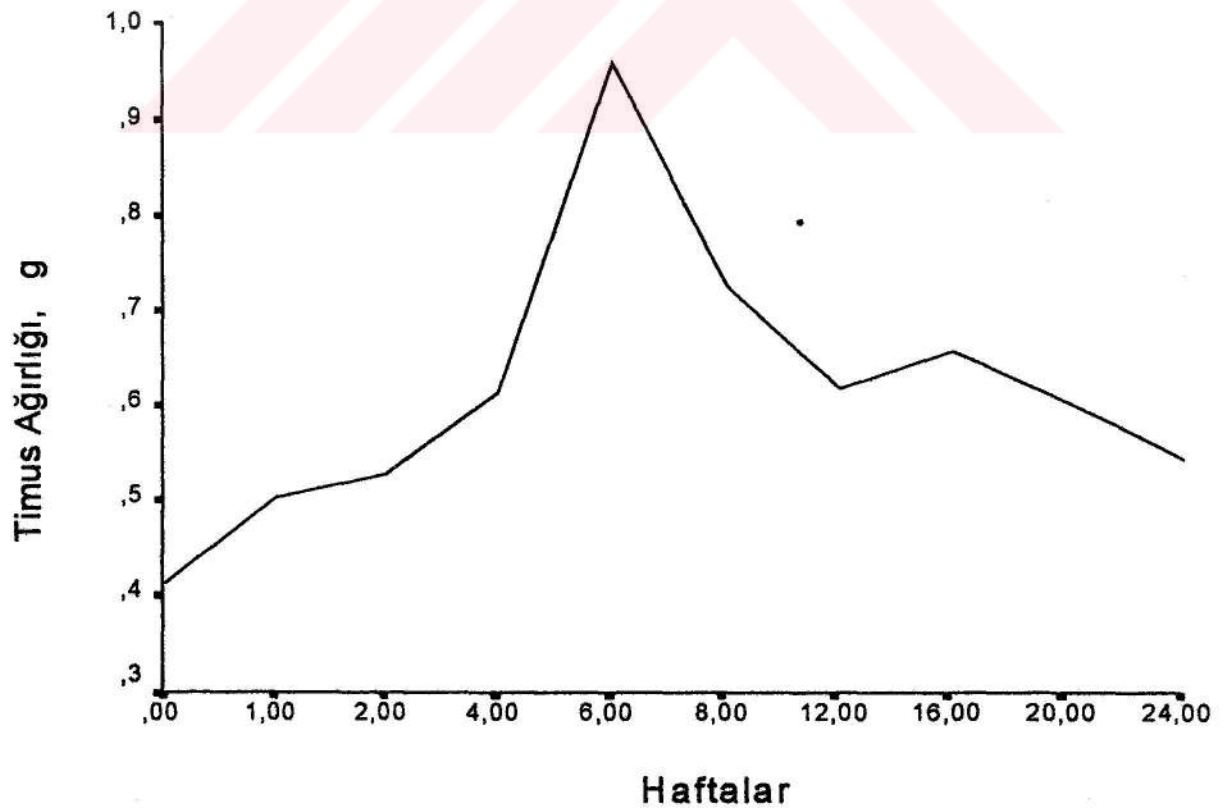
Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.



Şekil 1: Kobay Yaşı ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki.



Şekil 2: Kobay Yaşı ile Timus Ağırlığı Arasındaki İlişki.

6. TARTIŞMA

Araştırmacılar (4,10,11,35); timus'un servikal, serviko-torakal ve torakal olmak üzere 3 farklı yerde yerleşmiş loplardan oluştuğunu bildirmişlerdir. Timus, chinchilla (11), köpek (6,19,50,74), at, insan, tavşan, kunduz (50) fare (14,16) ve hamsterde (16) torakal; sığır, koyun, keçi, maymun ve domuzda (50) serviko-torakal; köstebek (4) ve kobayda (35,76) servikal bölgede bulunur. Bu çalışmada, kobay timus'unun servikal bölgede yer aldığı tespit edildiğinden, sonuçlar literatür (4,35,76) ile uyumlu, diğer literatürler (4,6,11,14,19,50,74) ile uyumsuzdur.

Zağyapan (76) ve Kaman (35); kobaylarda timus'un trake'nin her iki yanında bulunan iki yassı-oval loptan oluştuğunu, Hashimoto ve Sugimura (30); pekin ördeklerinde timus loplarının her bir tarafta 5-6 olmak üzere toplam 10-12 loptan meydana geldiğini, Nickel (50); tavuklarda 3-8 lop bulunduğunu, kedilerde, timus'un pembe-gri renkte, uzun ve loplu bir yapıya sahip olduğunu, ruminantlarda ise tek bir gövde ile buna kraniyal olarak uzanan V şeklinde kollardan oluştuğunu bildirmişlerdir. Çalışma sonuçları, kobay timus'unun makroskopik olarak diğer hayvanlardan farklı olduğunu, bununla birlikte kobay timus'u ile ilgili bildirimlerle de (35,76) uyumlu olduğunu göstermiştir.

Hashimoto ve Sugimura (30); yeni doğan ördeklerde vücut ağırlığının doğumdan itibaren 11 haftalığa kadar hızlı bir artış, 13. haftada çok az bir azalış gösterdiğini, daha sonraki devrelerde sabit kaldığını tespit etmiştir. Salinas ve ark. (59); farelerde timus ağırlığının ilk postnatal ayda arttığını, 6. haftada maksimum seviyeye ulaştığını, erişkin bir farede ise timus'un bir haftalık farede kaydedilen ağırlığa kadar düştüğünü bildirmiştir. Sainte-Marie ve Leblond (58); erkek ratlarda

timus'un 10 haftalık olduğunda maksimum ağırlığına ulaştığını rapor etmiştir. Bu araştırmada, kobayda timus ağırlığının altıncı haftada maksimum seviyeye ulaştığı saptandığından, bulgular Salinas ve ark. (59) ile uyumlu, diğer bildirimler (30,58,59) ile uyumsuzdur.

Literatür (76); kobaylarda timus'un doğumla birlikte gelişimini tamamladığını, puberte çağına kadar ağırlık ve hacminde herhangi bir değişiklik olmadığını ve puberteyle birlikte ağırlık azalmaları tespit ettiğini bildirmiştir. Çalışmada, timus'un doğumla birlikte gelişimini tamamlamakla birlikte, puberteye kadar ağırlık artışı kaydettiği saptanmıştır.

Cartee (11); chinchilla'ların ortalama vücut ağırlıklarının genç ve yaşlı gruplar arasında önemli ölçüde yükseldiğini ve timus ağırlığının da buna paralel olarak arttığını; yaşlı chinchilla'lardan alınan timik dokunun daha büyük, daha açık renkli ve daha loplu olduğunu bildirmiştir. Çalışma sonuçları, yaşlı kobaylardan alınan timik dokunun hemen hemen yeni doğmuş bir kobayla aynı ağırlıkta, sarımsak renkte ve tek bir parça halinde olduğunu göstermiştir.

Young ve Heath (75) çocuklarda korteks ve medulla arasındaki renk farkının belirgin olduğunu, Canfield ve ark (10); genç koala'larda yaygın bir sellülarite bulunmakla birlikte korteks ve medulla arasındaki renk farkının zayıf olduğunu, Cordier (14); fare timus'unda bulunan lenfositlerin az sayıda olmaları nedeniyle korteks ve medulla arasındaki ayırımın zor olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada; kobaylarda, doğumdan hemen sonra timus'un histolojik gelişiminin tamamlandığı, yaygın bir sellülarite olmakla birlikte, korteks-medulla ayırımının kolaylıkla yapıldığı tespit edilmiştir.

Pereira ve Clermont (52); rat timus'unun medulla'sını iç ve dış olmak üzere iki kısma ayırarak, dış medulla'nın iç medulla'dan daha koyu boyandığını, bu bölgede bol miktarda epiteliyal retiküler hücrelerin bulunduğunu, iç medulla'nın ise lenfositlerden zengin olduğunu bildirmişlerdir. Araştırma sonucunda, medulla'da farklı renklerde boyanan bölgeler tespit edilememiştir.

Timus korteks'inin koyu çekirdekli lenfositlerden, medulla'nın ise retikulum hücrelerinden zengin oluşu ve her iki tabakanın renk farkı ile kolaylıkla ayırt edilebildiği şeklindeki bildirimler (3,53,58,70) çalışma sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Gad ve Clark'ın (23); fare timus'unda bulunan küçük lenfositlerin çoğunlukta olup, korteks'te medulla'dakinin iki katı kadar olduğu, büyük lenfositlerin ise dış korteks'te en fazla sayıda bulunarak, bunların mitotik hücreler olduğu şeklindeki bildirimleri çalışma sonuçlarımızla uyumludur.

Literatür (58); medulla'daki epiteliyal retiküler hücrelerin çekirdek ve sitoplazmalarında, sıklıkla dejenerasyon belirtileri gösterdiklerini, bazı dejenere epiteliyal hücrelerin ise bir araya gelerek gruplar oluşturduklarını ve korteks'te bulunan epiteliyal hücrelerde böyle bir durumun söz konusu olmadığını bildirmiştir. Araştırmada da benzer bulgular tespit edilmiştir.

Sainte-Marie ve Leblond (58); ratlarda, Gad ve Clark (23) ise; farelerde mitotik aktivitenin subkapsüler bölgede yoğun olduğunu bildirirken, Poste (54); kobaylarda kortiko-medullar bölgedeki mitozun, subkapsüler bölgeden daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada; mitotik aktivitenin kortiko-medullar

bölgede daha yoğun olduğu tespit edildiğinden, literatür (54) ile uyumlu, literatür (23,58) ile uyumsuzdur.

Köpek (6), fare (59) ve rat (21) timus'larında mitotik aktivitenin ilk haftada oldukça yüksek olduğu, buna bağlı olarak da timus sellüleritesinin belirgin derecede arttığı şeklindeki bildirimler çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Hassal cisimciği, farklı hayvanlarda farklı yazarlar tarafından değişik şekillerde tanımlanmıştır. Zağyapan (76); kobay timus'larının medulla'larında iki tip Hassal cisimciği tanımlamıştır. Birinci tip Hassal cisimciğinin merkezinde yumak tarzında birbirine sarılmış eozinofil kistik yapının bulunduğunu ve etrafını birkaç sıra retikulum hücreleri çevirdiğini, ikinci tip Hassal cisimciğinin ise; makrofaj, lenfosit ve granulositlerle dolu büyük yapılar olduğunu bildirmiştir. Benzer tanımlama, Bodey ve ark. (6); tarafından köpeklerde de yapılmıştır. Hashimoto ve Sugimura (30); pekin ördekleri üzerine yaptıkları araştırmalarında tek tip Hassal cisimciği tanımlarken, kobay timus'larında tanımlanan ikinci tip Hassal cisimciğini kistik yapılar olarak değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda, farklı şekillerde tanımlanan bu iki hücre tipi de tespit edilmiştir.

Kohnen ve Weiss (40); farelerde Hassal cisimciklerini oluşturan lamellerin az sayıda hücre tarafından oluşturulduğunu, küçük ve az sayıda olduklarını, kobaylarda ise Hassal cisimciklerinin fazla sayıda, büyük ve oldukça lamelli olduklarını bildirmişlerdir. Kobay ile ilgili olan bildirimler çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Köpeklerde Hassal cisimciklerinin merkezinde PAS ile pozitif reaksiyon veren bir madde olduğu şeklindeki bildirim (6) çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

Canfield ve ark. (10); lenfosit ve Hassal cisimciklerinin genç koala'larda belirgin olmadıklarını bildirmişlerdir. Yapılan incelemelerde, yeni doğan bir kobayda lenfosit ve Hassal cisimciklerinin tamamen gelişmiş ve belirgin oldukları tespit edildiğinden literatür (10) ile uyumsuzdur.

Timus involüsyonunun, pekin ördeklerinde 11. (30), köpekte 4. (50), farelerde 6. (59) haftada; kobay (76) ve rat'larda ise 2. ayda (32) başladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, kobaylarda involüsyonun 6. haftada başladığı saptandığından, literatür (59) ile uyumlu, diğerleri (30,32,50,76) ile uyumsuzdur.

İnvolüsyonun, aşırı lenfosit yıkımı sonucu, kortikal bölgedeki lenfosit yoğunluğunun azalması ve takiben bu bölgenin daralıp tamamen ortadan kalkması şeklinde önce korteks'te görüldüğü ve alınan kesitlerde bölgenin daha soluk boyandığı, retikulum hücrelerinin yerlerini, artan bağ ve özellikle de yağ dokusunun aldığı bildirilmiştir (48,70). Cartee (11); erişkin bir chinchilla'nın timus medulla'larındaki lenfosit konsantrasyonunun, genç olanlardan farklı olmadığını, Hwang ve ark. (32) ile Murray ve ark. (48); ratlarda involüsyonla birlikte dış korteks hacminin azaldığı halde, medulla'nın aynı hacimde kaldığını bildirmişlerdir. Kendall'ın (38); çalışması da bunu destekler nitelikte olup, yağ infiltrasyonu nedeniyle korteks'in azaldığını, medulla'nın ise aktif bir şekilde kaldığını belirtmiştir. Bu araştırma, korteks'teki lenfosit yoğunluğunun yağ infiltrasyonu nedeniyle 16. haftadan itibaren oldukça azaldığını, medulla'daki lenfosit konsantrasyonunun ise aynı kalarak, diğer çalışma sonuçlarıyla (11,32,38) uyumlu olduğunu göstermiştir.

Kaman (35); erişkin kobaylarda yağ dokusunun lopçuklar arası bağdokuda bulunmakla birlikte, medulla'da da yağ hücreleri bulunabileceği ve yağ doku

oluşumunun yaşa bağlı olmadığını, Young ve Heath (75) insanlarda yağ dokusunun doğumdan hemen sonra görüldüğünü ve puberteye kadar sayılarının arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, yağ doku oluşumunun involüsyonla beraber başladığı saptanmış ve medulla'da yağ dokusu görülmediğinden, bulgular literatürler (35,75) ile uyumsuzdur.

Young ve Heath (75); insanda involüsyonla birlikte yağ infiltrasyonunun ilk olarak lopçuklar arası bağdokuda oluştuğunu, ilerleyen devrelerde korteks'e yayıldığını, Von Gaudecker (70); erişkin insanlarda, bazı yerlerde medulla'nın tamamen korteks tarafından kuşatılmadığını ve bu yerlerde medullar bölgelerin yağ dokusuyla direk temas ettiğini, Cartee (11) ise; yaşlı chinchilla'larda timik parenşim miktarının genç hayvanlardakinden az olduğunu, bununla birlikte daha fazla yağ dokusuna sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bu bulgular, çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir.

Ördeklerde timik involüsyonun ilk histolojik belirtisinin, kuluçkadan çıkışı takiben 13. haftada timus korteks'indeki lenfositlerin sayılarında ortaya çıkan belirgin bir azalma şeklinde ortaya çıktığı; bu azalmayı takiben epitelial retiküler hücrelerin oluşturduğu medullar kistlerin sayılarının ve büyüklüklerinin arttığı, 22. haftada ise oldukça küçülmüş haldeki timus loplarının yağ dokusuna gömülmüş olduğunu ve histolojik kesitlerinin hiç birinde kortikal bölgenin bulunmadığı (30) bildirilmiştir. Yapılan incelemelerde, involüsyonun ilk belirtisinin lopçuklar arası bağdokuda yağ hücrelerinin görülmesi şeklinde altıncı haftada başladığı ve ilerleyen devrelerde bu yağ dokusunun korteks içine girdiği tespit edilmiştir.

Von Gaudecker (70); erişkin insan timus'unda korteks ve medulla'nın tanındığını, Zağyapan (76) ise; 4-6 aylık kobaylarda korteks medulla ayırımının güçlkle yapıldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, erişkin kobaylarda korteks ve medulla ayırımının kolaylıkla yapıldığı tespit edilmiştir.

Zağyapan (76); kobaylarda doğumdan hemen sonra Hassal cisimciklerinin oldukça gelişmiş olduğunu, artan yaşla birlikte sayılarının azaldığını ve hacim bakımından küçüldüklerini, Blau (3); kobaylarda Hassal cisimciklerinin yaşla birlikte daha küçük, daha az sayıda, daha az hücrel ve daha fazla hiyalin lamelli maddeyle dolu olduklarını bildirmişlerdir. Hashimoto ve Sugimura (30); Hassal cisimcikleri ile kistik yapıların yaşla beraber arttığını, Banks (2); involüsyonun ilerleyen devrelerinde Hassal cisimciklerinin daha iyi gözlendiğini ve sayı bakımından artış olduğunu, Shier (61); timus ağırlığındaki azalmaya karşın Hassal cisimciklerinin hacim bakımından arttığını bildirmişlerdir. Canfield ve ark. (10); koalalarda artan yaşla birlikte Hassal cisimciklerinin sayısında azalma olduğunu, ilerleyen yaşlarda ise bu cisimciklerin mevcut olmadığını belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda, artan yaşla beraber Hassal cisimciklerinin sayı ve hacim bakımından geriledikleri, fakat ilerleyen yaşlarda bile Hassal cisimciklerinin mevcut olduğu saptanmıştır.

Gad ve Clark (23); fare, Hwang ve ark. (32), Falakali ve Bellamy (21), ile Murray ve ark. (48) ise; rat timus'unda mitotik aktivitenin involüsyon esnasında azaldığını, Cartee (11); en yaşlı chinchilla'larda bile mitozun bulunduğunu, Von Gaudecker (70); erişkin insanlarda mitozun sık olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, involüsyon esnasında mitozun azaldığını tespit edildiğinden, bulgular literatür (70) ile uyumsuz, diğer literatürler (11,23,32) ile uyumludur.

Erkek ve dişi kobay timus'larının aynı yöntemlerle karşılaştırmalı olarak incelenmesinde, her iki cinsiyet arasında s tr kt rel olarak bir fark görülmediği şeklindeki bildirim (76)  alışma sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Bazı araştırıcıların (32,42,48,69); ratlarda epiteliyal retikulum hücrelerinin bir kaçının sitoplazmik vakuoller gösterdiği ve vakuollerin az yoğun bir maddeyle dolu olduğu şeklindeki bildirimleri çalışma sonuçlarıyla aynı doğrultudadır.

Bodey ve ark. (6) köpek, Lundin ve Schelin (42) ile Vicente ve ark. (69) rat, Brelinska ve ark. (8); fare, Van de Wijngaert ve ark. (68)'nın ise insan timus'u üzerine yaptığı elektron mikroskopik incelemelerde, epiteliyal retikulum hücreleri ile lenfositler arasında desmozomal ilişki bulunmadığı, bununla birlikte korteks'te epiteliyal hücreler ile lenfositlerin yakın temas halinde oldukları bildirilmiştir. Bildirimler  alışma sonuçlarını desteklemektedir.

İnsan (70) ve rat (69) timus'unda bulunan epiteliyal hücrelerin ultra yapısının genel özellikleri bakımından genç ve erişkin kobaylar arasında değişmediği ve bu hücrelerin, sitoplazmik uzantılarıyla küçük ve orta lenfositleri saran bir ağ oluşturdukları şeklindeki bildirimler çalışma sonuçlarıyla benzerdir.

Kobay timus'larının medulla'sında elektron mikroskopik seviyede 4 tip epiteliyal retikulum hücresi olduğunu belirten Mandel (43); bunlardan birinin PAS ile pozitif reaksiyon verdiğine işaret etmiştir. Çalışmada, farklı yapıda epiteliyal retikulum hücreleri tespit edilememiştir.

Mandel (43); kobay timus'larının elektron mikroskopik incelemelerinde, bölünen epiteliyal hücrelerinin identifiye edilmediğini, ışık mikroskopunda ise medulla'da görülen mitotik figürlerin epiteliyal hücre olarak isimlendirilemediğini

bildirmiş, timus'ta epitelial hücre bölünme oranının yavaş olduğu ve epitelial hücrelerin az mitotik figürü mevcut olduğu sonucuna varmıştır. Van de Wijngaert ve ark. (68); incelenen insan timus'larında, sadece bir mitotik figür gösteren epitelial hücreye rastladıklarını, Sainte-Marie ve Leblond (58); ratlarda hem korteks hem de medulla'da çok sayıda mitotik aktivite gösteren epitelial retiküler hücre tespit ettiklerini, Gad ve ark. (23); fare ,Kendall (37) ise; insan timus'unda mitotik epitelial hücresi veya makrofaj'a rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Bu araştırmada, elektron mikroskopik incelemelerle, mitoz halinde bulunan ve lenfosit olarak tanımladığımız, bazı yazarlar (43) tarafından ise, farklılaşmamış epitelial hücre olarak isimlendirilen bir hücre görülmekle birlikte, bu hücrenin epitelial hücre olabileceği konusunda kesin bir yargıya varılamamıştır.

Rat timus'unun korteks'inde bulunan epitelial hücrelerin yassı ve yıldız şeklinde olmak üzere iki tipte olduğu, yassı epitelial hücrelerin, kapsülün iç yüzeyinde ve lopçuklar arası bölmede bulunduğu, yıldız şeklindeki epitelial hücrelerin ise iç korteks'te mevcut olduğu (52) bildirilmiştir. Araştırmada, hem yıldız hem de yassı epitelial hücelere timus'un her yerinde eşit oranda rastlanıldığından literatür (52) ile uyumlu değildir.

Rat timus'unda bulunan küçük lenfositlerin elektron mikroskopik yapısıyla ilgili tanımlanan büyük bir çekirdek ve bu çekirdeği çevreleyen çift katlı çekirdek zarı, dar ve halka şeklindeki sitoplazma ve az sayıda bulunan organeller çalışma sonuçlarımızı doğrular niteliktedir.

Bazı yazarlar (42,43); rat ve kobaylarda büyük lenfositlerin elektron mikroskopik seviyede, kromatin yapıları ve büyük çekirdekleriyle epitelial hücelere

benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, bildirimlerle uyum içindedir.

Bazı lenfositlerde, çok sayıda mitokondriyon, hacimli sitoplazma, endoplazma retikulum'u ve çekirdekçik bulunurken, bazı lenfositlerde de organellerin daha az sayıda mevcut olduğu ve çekirdekçik bulunmadığı şeklindeki bildirim (53) çalışma bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Murray ve ark. (48), lenfosit sitoplazmalarında bulunan bazı mitokondriyonların krista'ları içinde vakuolizasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, böyle bir bulguya rastlanılmadığından literatür (48) ile uyumsuzdur.

Çalışmada; lenfosit sitoplazmalarında çok sayıda mitokondriya ve sentriyol bulunurken, endoplazma retikulum'unun fazla gelişmediği görüldü. Bulgular, diğer araştırmacıların bildirimleriyle (32,48) aynı doğrultudadır.

Murray ve ark.'nın (48); rat timus'unda bulunan lenfositlerin bir kaçının plazma membranlarında sitoplazmik bleb görüldüğü şeklindeki bildirimleri çalışma sonuçlarıyla benzerdir.

Hwang ve ark. (32); ratların korteks'inde bulunan epitelial hücrelerin sitoplazmalarında, endoplazma retikulum'unun önemli olmadığını, Murray ve ark. (48); rat, Gad ve Clark (23) ise; farelerin epitelial hücre sitoplazmalarında endoplazma retikulum'unun bol miktarda bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, korteks'teki epitelial hücre sitoplazmalarında endoplazma retikulum'u fazla gelişmiş olmamakla birlikte tespit edildiğinden literatür (32) ile uyumlu, literatür (23,48) ile uyumsuzdur.

Milicevic ve ark. (45); rat timus'unda bulunan makrofajların, sitoplazma ve organel bakımından fakir olduklarını, Nabarra ve Andrianarison (49) fare timus'unda makrofaj sitoplazmalarının; mitokondriyon, endoplazma retikulum'u, Golgi aygıtı, ribozom, çok sayıda inklüzyonlar ve lipid damlacıkları içerdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, makrofaj sitoplazmalarının hacimli ve organel bakımından zengin oldukları tespit edildiğinden literatür (45) ile uyumsuz, literatür (49) ile uyumludur.

Sonuç olarak; kobaylarda timus'un makroskobik, mikroskobik ve ultrasütrüktürel değişimleri incelenmiş, timus'un prenatal hayatta gelişimini tamamladığı, doğumdan altıncı haftaya kadar ağırlığının arttığı, ilerleyen devrelerde ise involü olmakla birlikte fonksiyonel aktivitesini sürdürdüğü görülmüştür. Bu bulguların bir kısmının kemiricilere benzerlik gösterdiği, bir kısmının ise kobaylara özgü ayrıcalıklar sergilediği tespit edilmiştir.

Timus'un postnatal gelişiminin bilinmesi; hem timus'un fonksiyonunun tam olarak anlaşılması, hem de timus anomalilerinin tespit edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ackerman A, Knouff R A. (1965). The Epithelial Origin of the Lymphocytes in the Thymus of the Embryonic Hamster. *Anat Rec.* 152: 35-54.
2. Banks W J. (1992). *Applied Veterinary Histology*. Third Ed. Toronto. Sayfa 289-292.
3. Blau J N. (1971). Histological Changes and Macrophage Activity in the Adult Guinea Pig Thymus. *Br J Exp Pathol.* 52 (2), 142-146.
4. Blin P C. (1973). Postnatal Growth of the Thymus and It's Involution in Domestic Mammals. *Recueil de medicine Veterinaire*. No: 3, 301-314.
5. Bockman D E, and Winborn W B. (1969). Ultrastructure of Thymic Myoid Cells. *J Morphol.* 129 (2), 201-210.
6. Bodey B, Calvo W, Prummer O, Flidner T M, Borysenko M. (1987). Development and Histogenesis of the Thymus in Dog. *Developmental and Comparative Immunology* 11 (1), 227-238.
7. Breazile J E, Brown E M. (1976). *The Biology of the Guinea Pig*. Academic Press 57.
8. Brelinska R, Houben-Defresne M P, and Boniver J. (1986). Multicellular Complexes of Thymocytes and Different Types of Thymic Stromal Cells in the Mouse. *Cell Tissue Res.* 244, 673-679.
9. Brelinska R, Kaczmarck E, Warchol J, Jaroszenski J. (1985). Distribution of Different Cell Types within the Rat Thymus in the Neonatal Period of Life. *Cell Tissue Res.* 240, 473-478.
10. Canfield P, Hemsley S, Connolly J. (1996). Histological and Immunohistological Study of the Developing and Involuting Superficial Cervical Thymus in the Koala. *Journal of Anatomy* 189 (1), 159-169.
11. Cartee R E. (1979). Anatomic Location and Age-Related Changes in the Chinchilla Thymus. *American Journal of Veterinary Research.* 40 (4), 537-540.
12. Chan C and Sainte-Marie G. (1968). Distribution and Morphology of the Subcapsular and Reticular Cells of the Ten-Week Old Rat Thymus. *J Anat.* 102, 477-491.
13. Cireli E. (1967). Elektron Mikroskopik Çalışmalarda Preparasyon Tekniği ve Özellikle Epon Bloklama Metodunun Farklı Dokulara Tatbiki. *Ege Üniversitesi. Tıp Fakültesi Mecmuası.* 6 (3): 319-337.
14. Cordier A C. (1974). Ultrastructure of the Thymus in "Nude" Mice. *J Ultrastruct Res.* 47 (20), 26-40.
15. Crossmon G. (1937). A Modification of Malloy's Connective Tissue Stain with A Discussion of the Principles Involved. *Anat Rec.* 69: 33-38.
16. Çalışlar T. (1978). Laboratuvar Hayvanları Anatomisi. F. Ü. Veteriner Fak. Yayınları. No: 14 Ankara. Sayfa 29-40.

17. Delman H D, Brown E M. (1993). Textbook of Veterinary Histology. Fourth Ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 120-122.
18. Elizabeth N, Hillyer D V M. (1989). Exotic Animals. A Veterinary Handbook. Published by Veterinary Learning System. Toronto, New Jersey. Sayfa 34-38.
19. Evans H E, Christensen G C (1979). Miller's Anatomy of the Dog. Second ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. Sayfa 461-462.
20. Ewijk V W. (1988). Cell Surface Topography of Thymic Microenvironments. Lab Invest Vol. 59 No. 5 579-590.
21. Falakali B, Bellamy D. (1976). Cellular Proliferation and Density in Relation to Age Involution of the Rat Thymus. Exp Geront. 11, 187-192.
22. Farris E J. (1967). The Care and Breeding of Laboratory Animals Inc New York. Sayfa 97-117.
23. Gad P, and Clark S L. (1968). Involution and Regeneration of the Thymus in Mice, Induced by Bacterial Endotoxin and Studied by Quantitative Histology and Electron Microscopy. Am.J Anat. 122, 573-606.
24. Gadre K M, Malik M R, Shrivastava A M. (1987). Changes in the Histological Structure of Thymus of Crossbred Male Calves with Age. Indian Journal of Animal Sciences 57 (2), 124-126.
25. Gartner L P and Hiatt J L. (1990). Color Atlas of Histology. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland.
26. Gartner L P and Hiatt J L. (1997). Color Textbook of Histology. W. B. Saunders Company U.S.A.
27. Gorgollon P, Ottone-Anaya M. (1978). Fine structure of canine thymus. Acta Anat. 100 (1), 136-152.
28. Haar J L. (1974). Light and Electron Microscopy of the Human Fetal Thymus. Anat Rec. 179, 463-476.
29. Harkness J E, Wagner J E. (1995). The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents Philadelphia, Lea and Febiger. Sayfa 30-40.
30. Hashimoto Y, Sugimura M. (1976). Histological and Quantitative Studies on the Postnatal Growth of the Thymus and the Bursa of Fabricius of White Pekin Ducks. Jap J Vet Res. 24, 65-76.
31. Hoshino T, Takeda M, Abe K, Ito T. (1968). Early Development of Thymic Lymphocytes in Mice, Studied by Light and Electron Microscopy. Anat Rec. 164: 47-66.
32. Hwang W S, Ho T Y, Luk S C, Simon G T. (1974). Ultrastructure of the Rat Thymus. A Transmission, Scanning Electron Microscope, and Morphometric Study. Laboratory Investigation 31 (5), 473-487.
33. Jarplid B. (1974). Dark Reticular Cells in the Thymus of Mice. Acta Radiol. 13, 319-328.
34. Jungueira L C, Carneira J, Kelley R O. (1993). Temel histoloji 7. Ed Banış Kitap Evi İstanbul. 317-321.

35. Kaman J. (1987). Incidence and Morphology of the Thymus in Hairless Guinea Pigs. *Acta Veterinaria Brno*. 56 (1-2), 19-30.
36. Kaya M. (1984). Elektron Mikroskobu Teknikleri. *Ç. Ü. Tıp Fak. Dergisi*. 9 (1) Sayfa 1-21.
37. Kendall M D. (1986). The Syncytial Nature of Epithelial Cells in the Thymic Cortex. *J Anat*. 147, 95-106.
38. Kendall M D. (1996). Thymic Involution Why Bother? *Immunol Today*. 17 (10), 492-493.
39. Klug H, Mager B. (1979). Ultrastructure and Function of Interdigitating Cells in the Guinea Pig Thymus. *Acta Morphol Acad Sci Hung*. 27 (1-2): 9-11.
40. Kohnen P, Weiss L. (1964). An Electron Microscopic Study of Thymic Corpuscles in the Guinea Pig and the Mouse. *Anat Rec*. 148,29-58.
41. Luna L G. (1968). *Manuel of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. Third Ed. Mc. Graw-Hill Book Company. Toronto, London.
42. Lundin P M, Schelin U. (1965). Ultrastructure of the Rat Thymus. *Acta Pathol Microbial Scand*. 65 (3), 379-394.
43. Mandel T. (1968). Ultrastructure of Epithelial Cells in the Medulla of the Guinea Pig Thymus. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 46 (6), 755-767.
44. Marrack P, Kushnir E, Born W, Mcduffie M, and Kappler J. (1988). The Development of Helper T Precursors in Mouse Thymus. *The Journal of Immunology*. 140;8 2508-2514.
45. Milicevic N M, Milicevic Z, Colic M, Mujovic S. (1987). Ultrastructural Study of Macrophages in the Rat Thymus, with Special Reference to the Cortico-Medullary Zone. *J Anat*. 150, 89-98.
46. Miller J F A P. (1961). Immunological Function of the Thymus. *Lancet*. 2, 748-749.
47. Moore M A S, Owen J J T. (1967). Experimental Studies on the Development of the Thymus. *J Exp Med*. 26, 715-725.
48. Murray R , Murray A, Pizzo A. (1965). The Fine Structure of the Thymocytes of Young Rats. *Anat Rec*. 151:17-40
49. Nabarra B, Andrianarison I. (1991). Ultrastructural Studies of Mouse Thymic Reticulum. Non Epithelial Component Thymus. 17 (1), 39-61.
50. Nickel R, Schummer H, Serferle E. (1981). *The Anatomy of the Domestic Animals*. Volume 3 Berlin-Hamburg. 283-292.
51. *Nomina Histologica Veterinaria* (1992). Revised Second Ed. Revised by the International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature and Authorized by the Eighteenth General Assembly of the World Association of Veterinary Anatomists. Gent (Belgium).
52. Pereira G, Clermont Y. (1971). Distribution of Cell Web-Containing Epithelial Reticular Cells in the Rat Thymus. *Anat Rec*. 169: 613-626.
53. Pinkel D. (1968). Ultrastructure of Human Fetal Thymus. *Amer J Dis Child*. 115, 222-238.

54. Poste M E. (1969). A Quantitative Study of Mitotic Activity in the Guinea Pig Thymus; The Importance of the Corticomedullary Junction. *J Anat.* 104 (3), 582-583.
55. Reynolds E S. (1963). The use of Lead Citrate at High PH As an Electron Opaque Stain in Electron Microscopy. *J Cell Biol.* 17: 83-102.
56. Ritter M A, Rozing J, Schuurman H J. (1988). The True Function of the Thymus. *Immunology Today* . 9 (7-8) 189-193.
57. Ritter M A. (1978). Embryonic Mouse Thymus Development; Stem Cell Entry and Differentiation. *Immunology.* 34, 69-75.
58. Sainte-Marie G, Leblond C P. (1964). Cytological Features and Cellular Migration in the cortex and Medulla of Thymus in the Young Adult Rat Blood. 23: 275-299.
59. Salinas F A, Smith L H, Goodman J W. (1972). Cell sSize Distribution in the Thymus as a Function of Age. *J Cell Physiol.* 80 (3), 339-45.
60. Screpanti I, Modesti A, Gulino A. (1993). Heterogeneity of Thymic Stromal Cells and Thymocyte Differentiation; A Cell Culture Approach. *J Cell Sci.* 105 (p+3), 601-6.
61. Shier K J. (1962). The Morphology of the Epithelial Thymus. Observations on lymphocyte-depleted and fetal thymus. *Lab Invest.* 12: 316-326.
62. Smith C. (1969). Studies on the Thymus of the Mammal XVI. Lipopigment Cells in the Cortex of the Thymus of the Mouse. *Am J Anat.* 124 (3), 389-409.
63. Taichman N S. (1970). Ultrastructure of Guinea Pig Mast Cells. *J Ultrastruct Res.* 32 (3): 284-292.
64. Tanyolaç A. (1993). Özel Histoloji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. Yorum Basım Yayın Sanayi Ltd Şti Ankara 41-44.
65. Tarakçı B, Girgin A. (2000). Elektron Mikroskop Teknikleri. F. Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi. 14 (1) 227-236.
66. Tekin M E. (1998). Laboratuvar Hayvanları Yetiştiriciliği. Selçuk Üniversitesi Basımevi, Konya. Sayfa 2-10.
67. Toro I, Olah I. (1966). Nuclear Blebs in the Cells of the Guinea Pig Thymus. *Nature.* 212 (59), 315-317.
68. Van de Wijngaert F P, Kendall M D, Schuurman H-J, Rademakers L H P M, Kater L. (1984). Heterogeneity of Epithelial Cells in the Human Thymus. An Ultrastructural Study. *Cell Tissue Res.* 237 (2), 227-237.
69. Vicente A, Varas A, Sacedon R, Zapata, A. G. (1996). Histogenesis of the Epithelial Component of Rat Thymus. An Ultrastructural and Immunohistological Analysis. *Anatomical Record.* 244, 506-519.
70. Von Gaudecker B. (1978). Ultrastructure of the Age-Involuted Adult Human Thymus. *Cell Tissue Res.* 31; 186 (3), 507-525.

71. Weksler M E, Innes J B, Goldstein G. (1978). İmmunological Studies of Aging. J Exp Med. 148: 996-1006.
72. Wheater P R, Burkitt H G, Daniels V G. (1987). Functional Histology. A Text and Colour Atlas. Secod ed. Churchill Livingstone. Sayfa 164-165.
73. Xuxx. (1983). The Thymus and Aging. Shang Li Ko Hsueh Chin Chan. 14 (3), 275-277.
74. Yılmaz S, Girgin A, Dinç G, Özkan Z E. (1993). Postnatal Dönemde Köpek Timus'u Üzerine Araştırmalar. F. Ü. Sağlık Bil Dergisi. 7 (2), 30-35.
75. Young B, Heath W. (2000). Wheater's Functional Histology. A text and colour atlas. Fourth Edition Toronto. 202-204.
76. Zağyapan R. (1975). Fötal, Neonatal Genç, Ergin ve Yaşlı Kobaylarda Timus'un Evolusyon ve Envolusyonu ile Bu Peryotlarda Gelen Değişikliklerin Makroskopik, Mikroskopik ve Histokimyasal Metodlarla Araştırılması. Bilim Uzmanlığı Tezi, Erzurum.



8. ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi aynı ilde tamamladım. 1989 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandım ve 1994 yılında bu fakülteden mezun oldum. 1996 yılı Güz döneminde F. Ü. Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim dalında doktora başladım. 1997'de araştırma görevlisi olarak atandım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

