

TİMUSUN GELİŞMESİ VE YAPISI

Ergin Açıklım*

Timus memelilerde embriyoner hayatın ilk lenfoid organıdır. Fötal hayatın sonunda maksimal relatif ağırlığına ulaşır (15 gr.). Doğumdan sonra gelişmesine devam ederek absölu ağırlığı 30-40 gramı bulur. Timusun kaynağı üçüncü yutak kesesinin ventralinden, orta çizginin iki yanından, dışa, toraks bölgesine doğru uzanan endodermal divertiküllerdir. Dördüncü yutak kesesinin bir bölümü de timus yapısına katılır. Her iki yandaki divertiküller ortada birleşerek timus taslağını yaparlar. Taslağın başlangıçtaki epitelyal borucukları hücre çoğalması sonucu anastomozlaşan epitel kordonlarına dönüşürler. Timusta epitelyal kökenli retikulum hücrelerinin yanı sıra kortekste kan damarları çevresinde, medullanın her tarafında mezenşimal kökenli retikulum hücrelerinin varlığını savunanlarda vardır (2,3,9).

Eskiden timus lenfositlerinin retikulum hücrelerinden farklılaşarak geliştiği kabul edilmiş ve bu lenfositleri diğer mezenşimal lenfositlerden ayırmak için Timosit ismi kullanılmıştır. Bugün timus lenfositlerinin kökeninin epitelyal olmadığı bilinmektedir. Timus lenfositleri retikulum hücrelerinin gelişmesinden önce timus taslağını saran mezenşim içinde görülür. Zamanla çoğalarak retikulum hücreleri arasına girerler ve onları birbirlerinden ayırırlar. Böylece aralarına lenfositlerin yuvalandığı, uzantıları ile birbirine tutunan retikulum hücreleri dokunun epitelyal çatısını oluşturur (4). Timus lenfositlerinin timus taslağını saran mezenşim yani intratimik kökenli oldukları görüşüne karşı bazı araştırmacılar tarafından lenfositlerin ekstratimik vitellus kesesi duvarından geldiği belirtilmiştir (10,16). Lenfositlerin ekstratimik vitellus kesesi duvarından kaynaklandığını savunanlara göre vitellus kesesi duvarında farklılaşan ana hücreler kan damarları içinden karaciğer ve kemik iliği yoluyla timusa göçüp T lenfositlerini yapabilirler veya ana hücreler vitellus kesesi duvarında lenfopoeze başlayıp çoğalmayı timus içinde sürdürürler. Hangi şekilde olursa olsun timus lenfositlerinin endodermal olmadıkları anlaşılmış ve Timosit ismi genellikle terkedilmiştir. Ancak morfofonksiyonel ayrıcalıkları nedeniyle T lenfositleri olarak isimlendirilmektedirler.

Gebeliğin 9. haftasından itibaren timus gevşek şekilde düzenlenmiş mezenşimal hücreler ve kollagenlerle çevrili olarak belirmeye başlar. Çevreleyen bağ do-

* Anadolu Ü., Tıp Fak. Histoloji ve Emriyoloji, Bilim Dalı,

kuşu içinde kan damarları görülür. Henüz lobular yapı oluşmamıştır ve Korteks-Medulla farkı belirmemiştir. Hassal cisimciklerinin öncülere bu dönemde oluşur. İnsanda 9. hafta olarak belirlenen bu süre dışında 12.5-13 gün, civivde 9 gündür.

12-14. haftalarda gelişen bağ dokusu septaları ile organ lobuler bir görünüm kazanır. Lenfositlerin miktarı artar. Kan damarları bu dönemde bağ dokusu septaları içinden timusa girerler.

16-18. haftalarda lobülleşme artar. Hassal cisimcikleri olgun şekilleriyle görülür. Korteksi lenfositlerden daha yoğun olmak üzere gelişmiş timus görünümünü kazanır (11).

TİMUSUN YAPISI :

İki lobdan oluşan timus çevreden ince bir kapsüle ile sarılmıştır. Her iki lob ortada bağ dokusu ile birleşir. Kapsüladan ayrılan sekonder dallar organın içine doğru uzanarak 0,5-2 mm. çapındaki lobülleri oluşturur. Bu bölünme tam bir bölünme olmayıp lobüller santral kısımlarından birbirleriyle devamlıdır. Timusun çoğunluğundaki hücreleri olan lenfositler lobüllerin periferik kısımlarında daha sık, santral kısımlarında daha seyrek olarak tertiplenirler. Böylece lobül daha koyu olan periferik bölge (korteks) ve daha açık renkteki santral bölge (medulla) olmak üzere iki bölgeye ayrılır. İki bölge arasında kesin bir sınır olmayıp bu kısım bazı araştırmacılara göre kortiko-medüller bölge yada kortiko-medüller bant diye isimlendirilen üçüncü bölgeyi oluşturmaktadır (2,6,7).

Timus lenfositleri diğer lenfatik organların hücre retikulumuna benzeyen bir hücre ağı içine yerleşmiştir. Diğer lenfatik organlardan farklı olarak bu hücre çatısının arasında retikulum lif ağı gelişmemiştir. Özel yöntemlerle dokuda retikulum liflerinin çok az olduğu görülür (Res. 1). Timusun hücre çatısını oluşturan retikulum hücrelerinin tek tip olmayıp farklı yapıda bazı hücrelerden meydana geldiği elektron mikroskop çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Lentz (15) e göre retikulum hücrelerinin bazıları hem medulla hemde kortekste bulunur. Bu hücrelerin santral konumda, dağınık kromatin nedeniyle soluk görülen, bir yada birkaç nükleolus içeren, iri ve oval biçimde nükleusları vardır. Sitoplazma soluk eozinofil olup uzun, düzensiz sitoplazmik uzantılar görülür. Organeller seyrekler. Bazı hücreler geniş yoğun granüller, lizozomlar ve keratohyalin granülleri içerebilir. Sitoplazmada görülen tonofilamanların komşu hücrelerle bağlantı yapan desmozomlarda bulunduğu görülür. Diğer tip retikulum hücreleri sadece medüllada bulunur. Kümeler yada kordonlar yaparlar. Düzensizden yuvarlağa değişik biçimdedirler. Farkları fazla sayıda granül, vezikül ve vakuol gibi sekresyon materyeli görünümü veren sitoplazmik oluşumlardır. Yoğun granüller küçükleri golgi yakınında görülür,



Resim 1 : Timus parankimasında lif çatisının iyi gelişmediği ve bağ dokusu bölmelerindeki lifler görülüyor. Azan X 400

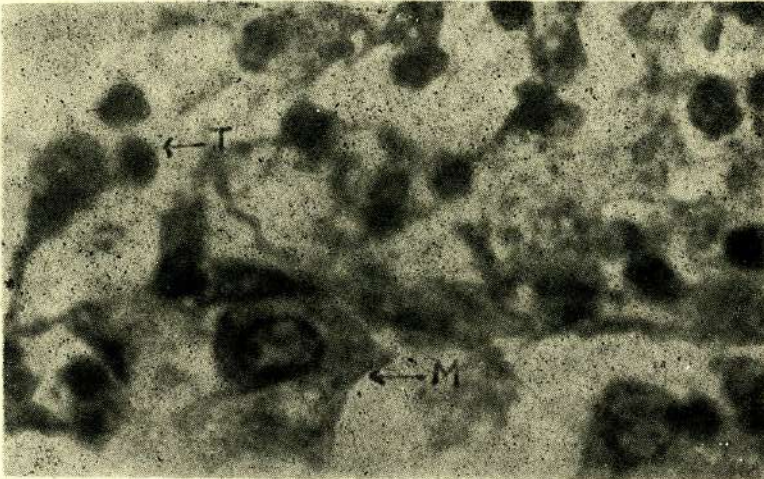
büyükleri sitoplazmaya dağılmışlardır. Sferik biçimde olabilirler. Değişen miktarda tanecik yada amorf materyel içerebilirler. Golgi yakınında ek olarak ufak veziküllerde görülür. Vakuoller az yoğunluktadır ve boşluklarına doğru mikrovilluslar uzar. Timus diğer lenfatik organlarda lenfosit proliferasyonuna neden olan materyel içerir. Bu materyelin yapımı salgı yaptıkları izlenimini veren sitoplazmik içerikleri nedeniyle bu hücrelerle ilişkili görülebilir. Sözü edilen vezikül, granül, vakuollerin stimülasyonda yada T lenfositlerinin mitotik aktivasyonunda rol oynayan hormon yapısında (timozin?) bir madde taşıdığı düşünülmüşse de bu maddenin yapısı ve kesin hareket bilinmemektedir (15). Bazı araştırmacılar timusta bulunan bir retikulum hücresi tipini daha tarif etmektedirler. Bu hücrelerin bol ve uzun uzantıları olup bu uzantıları ile çevredeki lenfositlerle yakın temastadırlar (Interdigitating Reticulum Cells). Nükleus büzülmuş bazende böbrek biçiminde görülür. Nükleus kromatini ökromatin olup periferinde, nükleus membranı altında ince bir heterokromatin bandı vardır. Sitoplazma perinükleer bölgede organelden zengin, periferik kısımlarda organelden yoksundur. Epidermisin Langerhans hücrelerinde görülen Bierbeck granülleri bu hücrelerin perinükleer sitoplazmalarında da görülmüşlerdir. Ayrıca fagolizozomlar ve yoğun cisimciklerde sitoplazmalarında bol miktarda bulunur. Timusun medüllasında, lenf nodülünün parakorteksinde, dalağın periarteriyolar bölümünde rastlanan bu hücrelerin T lenfositlerinin proliferasyonu ve olgunlaşması için antijen veren hücreler olabileceğini ileri sürenler vardır.

Timusta çoğunluğu oluşturan hücre türü lenfositlerdir. Genel olarak lenfositler toparlak şekilli hücrelerdir. Buna uygun olarak nükleuslarında toparlak ve santral konumdadır. Sitoplazma nükleus oranı nükleus tarafındadır. Bütün lenfositlerde sitoplazma bazofildir. Bazofiliinin kaynağı elektron mikroskopta serbest ribozomlar olarak görülür. Lenfositlerin büyük bir kısmında endoplazmik retikulum ve mitokondriya azdır. Giemsa ile boyamalarda ışık mikroskopta izlenen azürofil granüller elektron mikroskopta görülen az sayıdaki lizozomlara uyar. Ayrıca sitoplazmada tek tük ufak lipid damlacıklarına rastlanır. Küçük lenfositlerde nükleus kromatini heterokromatin halindedir. Bu nedenle yoğun kromatin kitlesi arasında nükleolus farkedilmez. Sitoplazma çok az olup nükleus etrafında ince bir halka oluşturur. Sitoplazma içinde az serbest ribozomlar, çok seyrek mitokondriya ve granüلالı endoplazmik retikulum dağılmıştır. Küçük Golgi bölgesinde sentriollere rastlanabilir. Ayrıca çok daha seyrek olarak multiveziküler cisimler, yoğun granüller ve lipid damarları bulunabilir. Orta ve büyük lenfositler yine yuvarlak, daha büyük, ökromatinden zengin nükleus içerirler. Bu nedenle açık boyanan nükleus içinde birkaç nükleolus seçilebilir. Sitoplazma küçük lenfositlere oranla boldur ve daha bazofil boyanır. Sitoplazmalarında elektron mikroskopta serbest ribozomlar bol görülür. Granüلالı endoplazmik retikulum çok seyrek, Küçük golgi çevresinde sentrioller, seyrek mitokondriya kümeleri vardır. Küçük lenfositlerde olduğu gibi multiveziküler cisimler, yoğun granül ve lipid damarları bulunabilir. Büyük lenfositler bir timus lobülünde korteksin en periferik kısmında, küçük lenfositlere oranla az sayıda yerleşmiş bulunurlar. Lobülün ortasına doğru giderek lenfositlerin sayıları artar. Derin korteks bölgesi çok sayıda, sıkıca paketlenmiş küçük lenfositlerden ibaret görülür. Sonuncular medüllada epitelyal retikulum hücrelerinin arasını doldururlar fakat sayıları kortekse göre daha azdır. Scanning elektron mikroskopta gözlemler küçük lenfositlerin yüzeyinin tek tük kısa mikrovilluslar dışında düz olduğunu, B lenfositlerinin ise yüzeyinin sık ve uzun mikrovilluslarla kaplı olduğu gösterir. T lenfositleri medüllanın postkapiller venülleri içine geçerek gene dolaşıma katılırlar. Bazıları dolaşıma katılmadan oluştukları yerde piknotik nükleuslu, dejenere hücrelere dönüşürler. Timus lobülünün periferik kısımlarında lenfositler sık mitoz gösterirler. Buna karşılık dejenere lenfatik hücreler daha derin bölgelerde yer alır (1,4,10,19). Çeşitli araştırmacılar işaretleme yöntemiyle T ve B lenfositlerinin yerlerini göstermişlerdir. T lenfositleri dalak beyaz pulpasının periarteriolar bölümü, lenf düğümü korteksinin medüllaya yakın kısımlarını, gastrointestinal dokuda folliküller arasındaki kısımları seçer. Lenf düğümlerinin follikül ve medülla bölümleri, gastrointestinal yolun follikülleri ve daak beyaz pulpasının periferik bölümlerinde B lenfositleri bulunur (10). Bu durum göstermektedir ki B lenfositlerinin follikül oluşturmalarına karşı T lenfositleri follikül yapmazlar. Bu nedenle timus yapısında lenf follikülüne rastlan-

maz. Ayrıca T ve B lenfositleri sabit kalmayıp dolaşırlar. T lenfositlerinin B lenfositlerine oranla daha fazla dolaştıkları tesbit edilmiştir (5,10,19).

Timusta elektron mikroskopla ayırt edilebilen bir hücre türü de myoid hücrelerdir. Hammar'ın myoid hücreleri de denir. Genellikle medüller ve kortikomedüller bölgede görülür. Seyrek olarak kortekste de görülmüşlerdir. Bu hücrelerin amfibialarda (18), sürüngenlerde (17), kuşlarda (7), değişik memelilerde ve insanda erken fetal devrede yada patolojik şartlarda bulunduğu iddia edilmişse de erişkin insan timusunda normal şartlar altında bulunduğunu bildiren çalışmalar vardır (7,8). Embriyoner gelişme esnasında myoblastların rastlantı sonucu timus içine geçmesi ile buldukları tahmin edilmektedir.

Timusta makrofajlarda sık rastlanır. Değişen miktarlarda hem korteks hemde medüllada bulunurlar. Sitoplazmalarında fagositik materyel, vakuoller, granüller bulunur. Nükleus membranı genellikle inklüzyon nedeniyle çentikli görülür. Sitoplazmalarında tonoflaman yoktur ve komşu hücrelerle bağlantı yapmazlar. Işık mikroskobunda PAS yöntemiyle tanınabilirler (Res. 2).

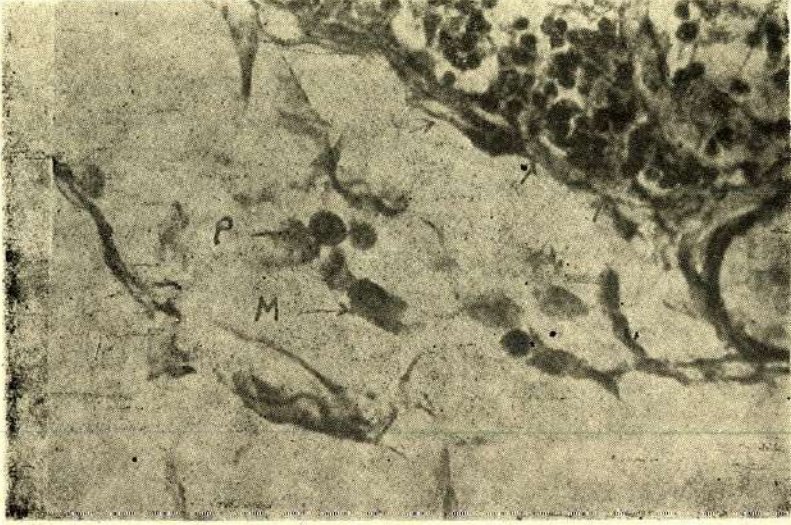


Resim 2 : Timus parankiması içinde T lenfositleri (T) ve Makrofaj (M) görülüyor. PAS + Hem.
X 750

Timusta ayrıca granülositler, mast hücreleri, plazmositlerde bulunur. Plazmositler genellikle bağ dokusu bölmelerinde ve kan damarları yakınında, yaş ile gittikçe azalan miktarlarda bulunur (Res. 3). Bazı çalışmalarda timus parankiması içinde özellikle medüller bölgede plazmositler tespit edilmiştir (7,13).

Eritrositler tek yada gruplar halinde hem korteks hemde medüllada serbest olarak civciv timusunda yapılan çalışmalarda görülmüşlerdir (7).

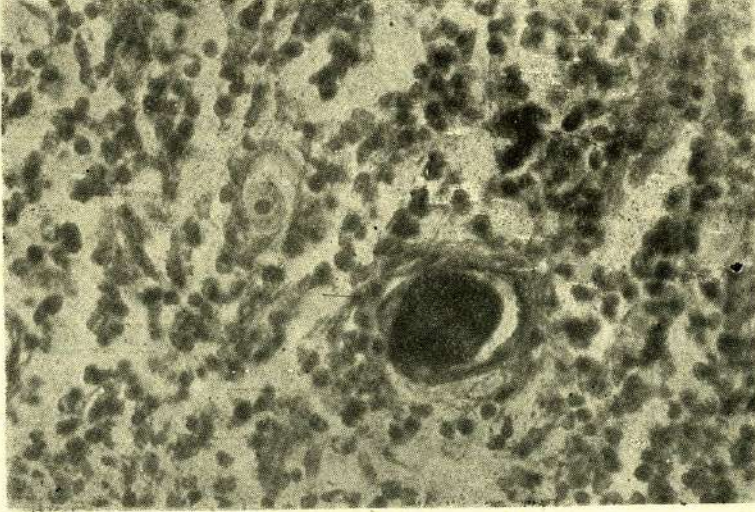
Timus medullasında görülen özel bir yapı yassı retikulum hücrelerinin kon-santrik düzenlenmeleriyle oluşan 10-100 mikron çapındaki Hassal cisimcikleridir.



Resim 3 : Timusta bağ dokusu içinde Plazmosit (P), Makrofaj (M) ve Timus engeli görü-
lüyor. PAS + Hem. X 400

Bu cisimcikler elektron mikroskopta boynuzlaşan yassı epitel yapısını sergiler. Cisimciğin dışında epidermisin bazal hücrelerine benzeyen diferansiye olmamış hücreler bulunur. Daha içeriye doğru sitoplazmalarında elektron yoğun keratohyalin granülleri ve hücre yüzeyindeki desmozomlara doğru uzanan tonofibriller içeren hücreler bulunur. Merkeze doğru yaklaşıpça dejenere olan hücrelerin çekirdekleri karyoreksis ile parçalanır. Sitoplazmaları kolloidi andırır, asidofil bir maddeyle değişir. Merkezde ise nekrotik hücre kırıntıları ile dolu kistler oluşur. Kistlerin içinde granülositler ve lenfositler bulunabilir. Timusta Hassal cisimciklerinin değişik evrelerini birarada görmek mümkündür (Res. 4). En geç şekli ile retikulum hücresinin büyüüp yuvarlaklaşmasıyla başlar (1,4,15). Bunun etrafına yassı retikulum hücreleri konsantrik olarak yığılır. Bu bilgiye göre epidermise benzetilen yapının oluşması ona göre ters yönde başlamaktadır. Özel bir işlev yada amaçla düzenlendiği kanısını doğurmaktadır. Olgunlaşmasını tamamlayan Hassal cisimciği makrofajlar yardımıyla parçalanır ve yerini lenfoid dokuya bırakır. Makrofajlar tek tek yada gruplar halinde bazanda çok nükleuslu, soluk bazofilik sitoplazmalı, dev şekilleriyle Hassal cisimciğini parçalarlar. Fötal hayatın 100. gününden evvel Hassal cisimciği parçalanması görülmez. Halen fonksiyonlarının tam olarak bilinmemesine karşın immün olayda T hücrelerinin olgunlaşmalarında rolü olabilecekleri düşünülmüştür (8,14).

Timusun arterleri arteria torasica internanın mediastinal ve perikardiofrenik dallarından gelir. Kan damarları kortiko-medüller bölgede dallanır. Burdan her



Resim 4 : Timus medullasında oluşmaya başlayan ve olgun Hassal cisimcikleri görülüyor.
Hem. Eo. X 400

iki bölgeye dağılan arterioller çıkar. İnsan timusunda kapillerlerin kanla dolmalarını düzenleyen arteriovenöz anastomozlar bulunur. Korteksin periferik kısımlarında incelmış retikulum hücre uzantıları kan damarları etrafından timus parankimasını interlobüller bağ dokusundan ayıran devamlı bir sınır tabakası oluşturur. Epitel dokudaki bazal membranın yapısına benzeyen amorf bir materyel bu sellüler kılıf ile bağ dokusu arasına girer. Bu şekilde antijen gibi makromoleküllerin timus dokusuna geçmesini önleyen kan-timus bariyeri oluşur (1,4,12,15).

Lenf damarları bağ dokusu septalarında kan damarları ile beraber seyrederek trakeobronşiyal ve mediastinal lenf düğümlerine boşalır.

Timusa az miktarda vagus ve sempatik sinirlerden dallar gelir. Sempatik lifler kan damarlarına dağılır. Vagal sonlanmalar bilinmemektedir.

Timus gelişmiş durumunu puberteye kadar korur. Puberteden sonra lenfositler azalmaya başlar. Retikulum hücreleri birbirine yaklaşır. Bu sırada bağ dokusu bölmelerinde yağ hücreleri oluşmaya başlar. Giderek timus yerini yağ dokusuna bırakır. Buna yaşlılık involüsyonu denir. Bu involüsyona steroid yapıda seks hormonları neden olur. Ayrıca bazal hastalıklar, şiddetli stres, yetersiz beslenme, radyasyon, kolloid yapıdaki maddelerin enjeksiyonu, bakteriyel endotoksin, zehirlenmeler, ACTH, sürrenal ve gonadal ketosteroidler timusta atrofiye neden olur ki buna da kaza involüsyonu denir. STH, tiroid hormonu timusun gelişmesini kamçırlar. Bu durumun timusun gelişmesinde ve işlevinde hormonal bir ilişkiyi düşündürmesine karşın bu konu şimdilik tam bir açıklığa kavuşmuş değildir.

KAYNAKLAR

1. Bloom W, Fawcett D W : Textbook of Histology, W B Saunders Comp P L T Onuncu Baskı, 1975.
2. Duijwestin A M, Hoefsmit E C M : Ultrastructure of the Rat Thymus, Cell Tis Res 218 : 279, 1981.
3. Duijwestin A M ve Ark : Interdigitating Cells and Macrophages in the Acute Involuting Rat Thymus, Cell Tis Res 224 : 291, 1982.
4. Erkoçak A : Özel Histoloji, A Ü Tıp Fak. Yay, Üçüncü Baskı 1980.
5. Ewijk W, Kvast T H : Migration of B Lymphocytes in Lymphoid Organs of Lethally Irradiated, Thymocyte-Reconstituted Mice, Cell Tis Res 212 : 497, 1980.
6. Fonfria J ve Ark : Ultrastructural Study of Interdigitating Cells in the Thymus of the Spotless Starling, Cell Tis Res 225 : 687, 1982.
7. Frazier J A : Ultrastructure of Chick Thymus, Cell Tis Res 136 : 191, 1973.
8. Gaudecker B, Schmale E M : Similarities Between Hassall's Corpuscles of the Human Thymus and the Epidermis, Cell Tis Res 151 : 347, 1974.
9. Gaudecker B, Hermelink H K M : Ontogeny and Organization of the Stationary Non-lymphoid Cells in the Human Thymus, Cell Tis Res 207 : 287, 1980.
10. Greaves M F, Owen J J T, Raff M C : T and B Lymphocytes, American Elsevier Publishing Co Inc N, İkinci baskı 1974.
11. Haar J L : Light and Electron Microscopy of the Human Fetal Thymus, Anat Rec 179 : 463, 1974.
12. Hwang W S ve Ark : Ultrastructure of the Rat Thymus, Lab Invest 31 : 473, 1974.
13. Kaiserling E ve Ark : Interdigitating Reticulum Cells in the Human Thymus, Cell Tis Res 155 : 47, 1974.
14. Kotani M, Fukumato T, Brandon M R : Destruction of Hassall's Corpuscles by Macrophages in the Sheep Thymus, Cell Tis Res 217 : 49, 1981.
15. Lentz T L : Cell Fine Structure, W B Saunders Comp. P L T 1971. z
16. Moore K L : The Developing Human, W B Saunders Comp P L T, İkinci Baskı 1977.
17. Raviola E, Raviola G : Striated Muscle Cells in the Thymus of Reptiles and Birds, 121 : 623, 1967.
18. Töro I, Röhlich P, Cragh S Z : Electron Microscopic Observation on Myoid Cells of the Frog's Thymus, Anat Rec 165 : 329, 1969.
19. Vos J G, Roholl P J M, Leene W : Ultrastructural Studies of Peripheral Blood Lymphocytes in T Cell-Depleted Rabbits, Cell Tis Res 213 : 221, 1980.