

TİMUSUN İMMÜNOLOJİK FONKSİYONU

Dr. Şermin KALAYCI (x)

ÖZET:

İmmün sisteme kısaca göz atılarak, timusun immünitedeki rolünden bahsedilmiş ve timusa bağlanan immünolojik hastalıklara da değinilmiştir.

Civcivlerde yapılan gözlemler sonucu immün sistemin: sellüler immünite (timusa bağlı) ve humoral immünite (Bursa fabricusa bağlı) şeklinde iki kısma ayrıldığı kabul edilmektedir (1).

Humoral immünitede esas; antijene karşı vücutta antikor yapımıdır. Sentitif reaksiyonların çabuk cevabı bahis konusudur. Civcivlerde bulunan Bursa fabricius son barsakta yerleşik lenfo-epitelial bir organdır, kolaylıkla yerinden çıkarılabilir. Ayrıca Bursa gelişiminin kimyasal olarak testosteron enjeksiyonu ile durdurulması veya sub-letal irradiasyon ile işlevsiz duruma getirilmesi mümkündür. Böylelikle Bursa'nın immün sistemdeki rolü incelenmiştir. Bu araştırmalardan fonksiyonunun; lenfatik dokulardaki centrum germinativumların; plasma hücresi ve İgM, İgG'nin yapımının indüksiyon ve vitellus kesesi orijinli primordial ana hücrelerin (stem cell) özel farklılanmasının stimülasyon yeri olduğu sonucu, ortaya çıkmıştır (2,3,4,5,6,7).

Bursa'nın kesin olan bu fonksiyonlarının etki mekanizması tamamen aydınlanmamıştır. Plasma hücreleri ve precursorlarını periferik lenfoid dokulara gönderdiği ileri sürülmüşse, kesin bir kanıt bulunamamıştır. (2). İg yapan hücrelerin Bursa'nın içinde bulunmaması, ayrıca cinsel olgunlaşma esnasında Bursa'nın involusyona uğramasına karşılık, antikor cevabının en yüksek seviyeye erişmiş olması, direkt olarak İg yapımıyla ilgili olmayacağını düşündürmektedir (6).

Bursektominin bütün antikor yapan sistemi önlemediğinde bir gerçektir (5). Bu hayvanlara, bursa hücrelerinin hücre geçirmiyen bir vasattan (diffusion chamber) diffüzenmesiyle elde edilen sıvının verilmesiyle bunlarda antikor yapımının artması, bursal humoral maddenin varlığına bir delildir (2).

İnsanlarda Bursa fabriciusa homolog olarak peyer plakları (8) ve tonsilla palatiniler (6) gösterilmiştir.

(x) Doç. Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Histoloji-Emb. Ens. Öğretim üyesi.

Sellüler immünite ise; sensitize lenfositlerin meydana gelerek, spesifik olarak antijenle reaksiyona girmesi ve sonucunda geç tip sensitivite hadisesinin oluşmasını ifade etmektedir. Bu cevap yaşayan bir allograf veya bir immünojenin depo edildiği yerden yavaş yavaş salgılanmasıyla olan immünolojik simulusta görülmektedir. Mafih bu arada az veya çok spesifik antikor yapımı da olmaktadır.

Son yıllarda deneysel ve klinik deliller, immün sistemin bu şekilde ayırımının insana da uygulanması fikrine yol açmıştır. Zira Burton tipi agamaglobulinemililerde yetersizlik sadece buraya bağlı fonksiyondadır. Timik hipoplazi veya aplazili hastada noksanlık timusa-bağlı immün cevaptadır bunlarda bütün İg. normal miktarlardadır (1).

İMMÜNOLOJİK KOMPETAN HÜCRELERİN ORJİNLERİ

İmmünolojik kompetan hücreler olan lenfositler üç guruba ayrılırlar, Bunların orijinleri ve hayat siklusları farklıdır.

A- Küçük lenfositler: Kısa ömürlü olup devamlı olarak yenilenen bir tipi ve uzun ömürlü, regenerasyonu çok yavaş olan ikinci bir şekli vardır.

a) Uzun ömürlü küçük lenfositler: Fötal hayatta kemik iliği ve Karaciğerdeki stem cell'den, doğum sonrası sadece K. iliğinden türemektedir. Bazı stem cell'ler kan yolu ile timusa giderler, orada lenfosit precursorlarına farklılanırlar. Bunlar devamlı olarak bölünerek, timus içindeki küçük lenfositleri verirler (Timosit). Timositlerin çoğu timusu terketmeden ölürler.

Bir miktar timustan derive lenfositler (TDL) uzun ömürlü olmaya başlarlar, ne bölünür nede ölürler ve efferent timus lenfatikleri (?) ile timusu terkederek, kan yolu ile periferik lenfoid organlara (lenf düğümü, dalak) gelir, lenfoid dokularda özel sahalarda TD (timus dependent) kümelenirler. Yani sınırlı sahalara göç etme niteliğini taşırlar. TD sahalar lenf düğümünde parakortikal veya marginal zon, dalakta sentral arteri çevreleyen beyaz pulpadır. Buradaki lenfositler statik değildir, devamlı olarak vücutta dolmaktadır. Timustan deri ve uzun ömürlü küçük lenfositlerin bazı antijenik stimulasyona bağlı olarak çoğalmaları muhtemeldir. Antijenik stimulasyonla çoğalıp, farklılanarak "spesifik reaktif" lenfosit topluluklarını yaparak, sellüler immüniteyi oluştururlar. Timektomize hayvanlarda TD sahalarda küçük lenfositler tükenmektedir.

b) Kısa ömürlü küçük lenfositler: Orijinleri bilinmiyor ve muhtemelen komplekstir. Timusta bu tip hücrelerden çok bulunur, çoğu organı terketmeden ölür, fonksiyonları da anlaşılamamıştır. Orijinleri nedir? hayat sürelerini kısa yapan nedir? Bir ihtimale göre bunlar lenfosit progenitorudur, lenf nodu medullasında ve dalakta bulunan antikor-yapıcı hücrenin precursoru olarak kabul edilir (6).

Ductus torasicustan elde edilen lenfositlerin % 95 i küçük tiptedir. Ayırmada H3 ile işaretlenmiş timidinden faydalanılmaktadır. Timidinle lenf sıvısı inkübe edilince küçük lenfositler timidinle birleşmemekte, diğerleri ise birleşme göstermektedir. Ductus torasicus direnaji yapılan hayvanlarda,

kuvvetli bir immünojen verildiğinde normalde beklenen mükemmel bir antikor cevabı olmamaktadır. Bunlara Syngeneic bir hayvandan alınan lenf sıvısı enjekte edildiğinde antikor cevabı hemen ve tamamen düzelir (6). Sadece orta ve büyük çapta lenfosit verilmesinde ise antikor yapma kapasitesi düzelmez. Bu deneyler küçük lenfositlerin antikor yapımı için esas olduğu göstermektedir.

B. Orta çapta lenfositler ve Büyük lenfositler :

Orta çaptaki lenfosit; küçük lenfositin daha büyük, büyük lenfositin daha küçük şeklini ifade etmektedir. Sıçanlarda lenf ve dokulardan elde edilen büyük lenfositlerin radiaktif işaretlenmesinden sonra, sinerjik bir diğer sıçana ductus torasicus yoluyla verilmesini takiben barsakta villus stroması içinde yerleşerek, morfolojik olarak immatür plazma hücresine benzediği görülmüştür.

TİMUSUN HİSTOLOJİSİ VE GELİŞİMİ :

Aşağı yukarı 10 senedir immünitinin köşe-taşı olarak nitelenen timusun yapısını ve gelişimini hatırlamak, fonksiyonunu açıklamada kolaylık sağlayacaktır.

Embrioda 3-4. yutak cebinin endodermal epiteli ve bunun çevresinde toplanan mesodermal elemanlardan gelişmektedir. Eskiden primitif endodermal hücrelerin lenfositlere farklılandığı düşünülmekteydi. Yeni bilgilere göre epitel hücrelerinin kan orijinli stem cell'lerin differansiasyonu için indüktif

bir çevre teşkil ettiği ve lenfositlerin stem cell'lerden oluştuğu kabul edilmektedir. (Kromozom işaretlenerek yapılan deneyler sonucu). Puperte de lenfoid komponent yavaş yavaş azalır. Neoplasmlarda veya infeksiyon hastalıklar esnasında bu involusyon ani ve çok hızlı olarak gelişir.

Timüs lobüler bir yapı gösterir, Reticular epitelial hücrelerin yapığı süngerimsi bir çatı üzerinde sıkıca kümelenmiş lenfositler yer alır. Medullada epitelial ağ çok kesiftir, bu bölge hemen hemen non-lenfoid görünümündedir. Buradaki epitelial hücrelerin guruplaşmasıyla meydana gelen yapılar Hassal Korpüskülleri adını almaktadır. Hassal korpüsküllerinde bazen Ig için karakteristik immunofluorans görülür. Neonatal ve ergin insanda çizgili kas fibrillerinin varlığı son zamanlarda yayınlanmıştır. Korteks kısmında epitelial ağ yoğun olarak küçük lenfositlerle doludur. Korteks hücrelerin de mitoz fazladır, medulla da ise mitoz olağan değildir. Esas çoğunluğu küçük hacimli lenfositler teşkil eder. Kortikal lenfositler irradiasyona çok hassastır, medulladakilerde fazla bir hassasiyet görülmez. Timus hücrelerinin kaynağı olarak K.iliğinin incelenmesinde önce irradiasyonla total lenfositler harab edilmiş, sonra buna syngeneic bir hayvandan alınan kromozomları işaretlenmiş ilik hücreleri verildiğinde, işaretli hücrelerin sadece K.iliğinde değil timus ve lenfoid dokularda da varlığı saptanmıştır. Diğer çalışmaların sonucu olarakta, K.iliği hücrelerinin muhtemelen timusta dolandıktan sonra, lenf nodundaki TD sahalarında lenfositlere farklılaşma yeteneğinde olduğu düşünülmüştür.

TİMUSTAKİ HÜCRE TRAFİĞİ VE İMMÜN SİSTEMİN GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ :

Son yıllarda lenfoid dokular 2 kısma ayrılmıştır :

- a) Sentral lenfoid dokular: Timus ve kuşlardaki Bursa fabricius
- b) Periferik lenfoid dokular: Dalak, lenf düğümü.

Sentral lenfoid dokular precursor hücrelerin bulunduğu yerdir. Buralarda farklılandıktan sonra periferideki lenfoid dokulara göç ederek, gittikleri yerde morfolojik ve fonksiyonel olgunluğa erişmektedirler. Belkide periferideki hadiselerde sentral lenfoid dokuların humoral etkileride rol oynamaktadır (9). Bursa lenfoid sistemi ise periferik lenfoid dokularda TD sahalarının dışındaki bölümlerin gelişiminden sorumludur, göç eden hücreleri plazmoblast, plazmosit ve germinal merkezlerdeki lenfositlere farklılaştırır. Bunların esas fonksiyonu da immunoglobulin sentez ve sekresyonudur. Bursa hücrelerinin ultrastrüktürel özellikleri de protein sentezi yapan hücrelerinkine benzer (10).

Otoradyografik ve radyo kimyasal metotlar timustaki hücre trafiğini incelemekte kullanılmıştır. Timustan türeyen hücreler daha çok dalakta beyaz pulpada toplanmaktadır. Germinal merkezlerde bulunan Timustan derive lenfositlere (TDL) rastlanmamıştır. Lenfoid organlardaki lenfositlerin antijenik fark gösterdiği saptanarak, TDL ile diğer lenfositleri serolojik yolla ayırtmak mümkün olmuştur. Antitimositik serumda (ATS), lenfositoksik özellik görülür. TDL'lerin lenf düğümlerindeki dağılımı bu yollarda tanıt-

lanmıştır (11, 12). TDL, ATS ile hareketlenmektedir. Daha önce de lenfositlerin statik olmayıp devamlı sirküle ettiği belirtilmişti. Neticede lenf düğümlerinde TD sahalarındaki lenfositler tükenmektedir.

TDL'nin civciv ve tavşanlarda K. iliğine transportu izlenmiştir (15, 16). Fakat bunun önemini tahmin zordur. Bu hücrelerin K. iliğinde immün kompentan guruplar meydana getirmesi çok muhtemeldir. Antijenik stimulyasyondan sonrada K. iliğindeki TDL lerin sayıca artması ilgi çekicidir.

Timustan Bursa fabriciusa hücre transportunun tamamen yok oluşuna karşın bursa'dan türeyen hücrelerin timus içindeki varlığı açıkça gösterilmiştir (17). Bu sonuçlar, her iki organın immünolojik fonksiyonunun düşünüldüğünden daha kompleks olduğuna işaret etmektedir.

TDL'nin antikor yapmadığı veya diğer lenfoid dokularda plazma hücrelerine matüre olmadığı bilinmektedir (13, 14). TDL, timustan derive olmıyan antikor yapıcı hücrelerin precursorlarının maturasyonunu stimule etmektedir. Buradaki etkisi direkt veya indirekt olabilir. Tavşanda ise TDL'nin Ig yapan hücreye farklılanabileceği ihtimali fazladır (18).

ERKEN VE GEÇ DEVRELERDE TİMEKTOMİNİN ETKİLERİ :

A) NEONATAL DEVREDE TİMEKTOMİ :

Yeni doğan hayvanlarda koyun eritrositi veya bakteri antijenine karşı, 1-2 haftalık kadar, antikor yapan hücreyi meydana getirme kapasitesi

gelişmemiştir. İmmün sistemin gelişimini kontrolde, koyun eritrositlerine karşı antikor kapasitesinin tayini kullanılmaktadır. Doğumdan birkaç saat sonra timusun çıkarılması halinde immün sisteminin hem morfolojik, hem de fizyolojik görünümü etkilenir. Sadece hücresele immünite değil, humoral immünitede gelişemez bir kaç ay veya hafta içinde çoğun öldürücü olan, ani gelişim durması, kilo kaybı, ödem, alopesi, yürümede güçlük ile karakterize bir hastalık tablosu oluşur "Wasting disease" (6, 14).

Lenfoid dokularda küçük lenfositler tükenir, fakat çok sayıda plazma hücresi mevcuttur. En göze batır fonksiyonel değişiklik bunlarda diğerlerine kıyasla başarılı deri transplantasyonlarının mümkün oluşudur. Bu durum farenin türüne fazlasıyla bağlıdır.

Dalak ve lenf düğümlerindeki lenfosit tükenmesine ek olarak, kandaki lenfosit seviyesi önemli derecede azalır.

Timus transplantasyonunda immün yetersizlik düzeltilir ve yeniden lenfositlerin TD sahalarda biriktiği görülür. Timus ekstrelerinin verilisinde wasting disease'in önlenmesi; timustan elde edilen protein yapısındaki bir materyelin "tymosin" lenfopoeizisi stimüle ederek, lenfoid dokularda hiperplazi ve protein sentezini artırması (19); timus hücrelerinin geçemeyeceği diffüzyon kameraları kullanılarak yapılan denemelerin olumlu sonuç vermesi (2); timik bir hormonun varlığıyla ilişkin deliller olarak kabul edilmiştir. Neonatal timektomize fare gebe olunca ve doğurunca immunolojik restorasyon olmaktadır. Anne ve fötüs arasındaki hücre geçişmesinin var olup olmadığı işaretli kromozomlarla incelenerek, muhtemelen anneye

fötustan homoral timik bir faktörün transferi ile açıklamaya çalışılmıştır (6).

İrradiasyonla timus lenfositleri harap olmaktadır (epitelial retikulum hücreleri dayanıklıdır). Böyle bir timusun neonatal timektomize hayvana transplantı halinde immün şifanın ortaya çıkması, timus epitelial hücrelerinin humoral etkisini göstermektedir. Bu hücrelerde fonksiyonu bilinmeyen, sekresyon granüllerinin varlığı histolojik olarak demonstre edilmiştir (6).

Neonatal timektominin İğ seviyesinde düşmeye sebep olduğu birçok hayvanda saptanmıştır (tavşan, cıveiv, sıçan) (1). Kemiricilerde ise bunu gösteren bir deney yapılamamıştır.

Koyun eritrositlerine karşı reaksiyon neonatal timektomize sıçanlarda in vitro ve in vivo metotlarla incelenmiştir. TDL, antikor yapan hücrenin precursoru olmaktan ziyade, antijen reaktif hücreler olarak bulunmuştur (20).

Sinclair (20) timektomize sıçanlarda primer immün cevabın geciktiğini, fakat baskılanmadığını ileri sürmüştür.

Timusları doğumdan sonraki ilk gün içinde çıkarılan hayvanlarda, ileri ki aylarda enfeksiyondan ölme oranı çok yüksek bulunmuştur. Neonatal timektominin tümör gelişimine etkisi de ilgi çeken bir konu olmuştur. Neonatal timektomi sellüler immün kapasitesinin gelişimini geniş olarak etkilediğinden, tümör hassasiyetini önemli derecede artırır. Virüslerle meydana getirilen tümörlerde, yeni doğan devrede timus çıkarılmışsa, insidans yükselir, fakat böyle vakalarda tümörün lenfositlerin neoplastik transformasyonu ile geliştiği

düşünülürse, lenfosit sayısını azaltıcı işlemin tümör insidansını azaltması şaşırtıcı değildir. Kimyasal karsinogenlerle timektominin etkileri incelendiğinde neticeler daha az dikkati çekebilir bulunmuştur.

B) ERGİNLERDE TIMEKTOMİNİN ETKİLERİ :

Timusun ergin veya kısmen gelişmiş memeliden çıkarılması az etkilidir. Myastenia gravis tedavisinde timektomi yapılması, zarar vermez, timomalarda (partial veya total) timektominin çok az immünolojik bozukluğa yol açtığı rapor edilmiştir (14).

X- İrradiasyonundan sonra normalde lenfoid sistem rejenerer olmakta, timektomi ile ergin farede partial bir rejenerasyon görülür (22). Bu bulgu immün sistemin olgunlaşmasından sonra bile timusun periferik lenfoid organlara lenfosit yollamaya devam etmesiyle bağdaştırılabilir (23).

Ergin devrede veya doğumdan sonra 1-2 hafta içindeki timektomide test yapılırsa, immünolojik kapasitede yavaş ve ilerleyen bir hasar gösterilebilir.

GREFTLERDE TİMUSUN FONKSİYONU :

Farede doğumda, transplantasyon antijenine karşı bir miktar reaksiyon kapasitesi vardır. Neonatal fare 9. günde deri allogrefini reddetmeye yeteneklidir. Cohen ve arkadaşları, farede neonatal timus hücrelerinin transplantasyon antijenine karşı reaktif olduğunu göstermişlerdir (24). Fötal timus hücresi ve yeni doğan dalak hücrelerinin

bu komptense sahip olmadığı da bildirilmiştir. Bütün kalınlığıyla yapılan deri greftine erken cevap rejional veya dirençli lenf düğümlerinde olur. Greften 4 gün sonra lenf düğümlerinde TD sahalarda özellikle mid-kortekste post-kapillar venüller çevresinde, pironilofilik "blast" hücreleri seçilir. Lenf düğümü aşikar büyümüştür. İlerki günlerde bu hücreler bölünür (kobayda aşağı yukarı 24 saatte) aynı tip ve çok sayıda küçük lenfositleri meydana getirir. Blast hücrelerin ve kardeş lenfositlerin efferent lenf damarlarıyla lenf düğümünü terkederek, diğer lenf düğümlerine ve genel dolaşıma katıldığı radioisotop çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bu sırada hayvanda sensitizasyon gösterilebilir. Sentizite lenfositlerin stimüle hücrelerin bölünmesiyle meydana geldiği açıklanmaktadır. Her bir sentizite lenfosit immünojenle reaksiyona girmeye yeteneklidir.

Sensitize lenfositin immünojenle reaksiyonunun immonojenin depo edildiği yerde meydana gelmesi (greft ya da deri gibi) şüphelidir. Dalak veya lenf düğümünde olması içinde immünojenin buralara taşınmış olması gereklidir. Neonatal timektomi yapılarak yapılan aynı denemede, TD sahalarda pironilofilik blast hücre reaksiyonu olmaz küçük lenfositler fazla tükenmiştir. İşaretlenmiş timositlerin TD sahaya göçü izlendiğinden, blast hücre reaksiyonunun, timustan orijine olup göç eden hücreler içinde olduğu düşünülmektedir. Timektomide lenf düğümlerinde, germinal merkez ve plazma hücre gelişiminin normal olarak görülmesi (25); greftleri red etme yeteneğinin çok azalması veya kaybolması grefti reddetme mekanizması-

nın muhtemelen humoral antikor yapımıyla ilgisine işaret etmektedir.

Primer greft reddindeki histolojik görünüm greft yatağında monosit ve bol sayıda küçük lenfositin damar çevresinde birikmesi şeklindedir. Plasma hücresi ise ancak 7. günden sonra az miktarda belirir.

Graft-versus-host (G-V-H) reaksiyonu; dışardan, alıcıdaki hücrelerde bulunmayan bir antijene sahip, immüno- lojik kompetent hücrelerin enjeksiyonu- la, alıcının enjekte edilen hücreleri redde yeteneksiz olduğu durumlarda görülür, Yani şahsın reddetmeye yeteneksiz olduğu immün kompeten hücrelerin verilmesiyle meydana gelir (örneğin dalak hücresi enjeksiyonu). Bili- diği gibi G-V-H reaksiyonunda len- foid doku hasara uğrar. Timusun bu reaksiyonun seyri esnasında erken ola- rak harabiyete uğradığı görülür. G- V-H reaksiyonundan 7-10 gün sonra timik involusyon pek çok araştırmacı tarafından tarif edilerek "immüno- lojik timektomi" olarak isim verilmiştir (25). Adrenalectomi yapılan hayvanda ise timus involusyonu olmaz, fakat G- V-H esnasındaki lenfopeni gelişimide tamamen önlenemez, ancak birlikte ti- mektomi yapılması lenfopeniye mani olmaktadır. G-V-H reaksiyonunda pri- mer target organ timustur.

Timusta Antikor Yapımı ve İmmün Tolerans :

Timus kültürlerinde radio-immüne lektroforetik analizler gibi hassas me- totlarla az miktarda İg sentezi tayin edilmiştir (6). Fakat tekrarlanan damar içi antijen enjeksiyonlarından sonra ti- mus ekstratlerinde antikor bulunamamış- tır. Burada antijenin timus hücrelerine

erişememesi veya timusta antijene özel bir receptör sistemin yokluğu akla ge- lebilir. İ. V. tripan mavisi eneksiyon- larında timusta boyalı madde toplan- maz bu olay timus hücrelerinin, kan da- marlarından; bağ dokusundan bazal bir membran ve retiküler hücrelerin oluş- tuğu devamlı bir tabaka ile ayrıldığını, yani timosit ile kan dolaşımı arasında bir engelin varlığını göstermektedir. Mamafih epitelial tabaka solubl anti- jenlere karşı mutlak bir bariyer teşkil et- memektedir.

Antijenin direkt olarak timus içine enjeksiyonunda; fluoresan antibody tek- niği ile çok sayıda antikor ihtiva eden hücreler ve germinal merkezleriyle tipik lenfoid nodüller görülmektedir.

En çok üzerinde durulan izah şek- li: Timus hücrelerinin timus sınırını aşıp, perifer yollarına kadar anti- jenle reaksiyon kompetentini elde ede- mediği tarzındadır (6, 14, 26).

İmmün tolerans bir antijene or- ganizmanın cevap verememe halidir. İntratimik yolla yapılan enjeksiyonlarda diğer yollardan daha etkili bir tolerans meydana gelmektedir (26). Timus içine encephalitojenetik antijen verilen hay- vanda, deneysel olarak otoallerjik en- cephalomyelitis görülüşünde az fakat mutlak bir azalma ortaya çıkmıştır (27). Timektomilerde ise devamlı bir tolerans görülür.

ANTI-TİMOSİTİK SERUMUN (ATS) İMMÜNİTEYE ETKİSİ :

ATS'un immün sistemdeki sup- resif etkisi çeşitli araştırmacıların dik- katini çekmiştir (28, 29, 30). ATS'nin verilmesiyle timusta lenfosit yapımı a- zalır. H3 ile işaretlenmiş timidinin ti-

mus korteksindeki lenfositler tarafından alınmayışı (lenfopoezisin azaldığının belirtisi) işaretli lenfositlerin medulla ve perivasküler sahada arttığı, ve reticulo-epitelial hücrelerde hücrenin RNA metabolizmasının fazlaştığını belirten üridin alımının çoğaldığı saptararak, araştırmacı lenfopoezis için gerekli, bir hormonal faktörü baskılayarak lenfopoezisi azalttığı sonucuna varmıştır. Retikulo-epitelial hücreler timik hormonu salgılamaktadır, lenfosit yapımını stimülasyon için; hormon yapımında artar, ve hücre büyümesi için RNA sentezini artırır şeklinde yorum yapılmıştır (29).

ATS'nin Mandel ve arkadaşları tarafından tümör inokülasyonlarında tatbiki (30), tümör gelişimini hızlandırmıştır. Bu durum, ATS'nin immün sistemdeki supresyon etkisine bağlı olabilir. Klinik transplantasyonlarda ATS'nin az dozda kullanılması tümör indiansını arttırmış, yüksek dozda ise lenfoid hücreleri baskılaması yanısıra maling veya malign potansteki hücreleride baskı altına aldığı görülmüştür. Bu da tranplantasyon yapılan hastalardaki düşük tümör insidansını açıklamaktadır. ATS'nin az dozlarda tümör yapımını kolaylaştırıcı oluşu, terapötik ilgisini azaltmıştır.

TİMUS ANOMALİLERİYLE BİRLİKTE OLAN İMMÜN YETERSİZLİK SENDROMLARI :

1- Reticular Disgenesis: Timus rudimenterdir, sadece epitelial elemanları mevcuttur. Periferik lenfoid doku ve lenfosid gelişimi yoktur. İg ve antikor yapımı olmaz. Yaşama süresi kısadır.

2- Alenfositik agamaglobulinemi (Swiss tipi-agamaglobulinemik alenfoplasia): otosomal ressesif bir hastalıktır. Timus yine rudimenterdir. Yalnızca epitelial elemanlardan yapılıdır. Periferik lenfoid dokuda lenfosit ve germinal merkezleri yoktur. İg bütün çeşitleri çok yetersizdir. Yaşama süresi kısadır.

3- Timik aplasia (Timik agenezis)-Di Giorgi Sendromu: Timus hiç gelişmemiştir. Beraberce paratiroidde dahil 3-4 yutak kese epitelii bulunmaz. TD sahalarda lenfositler yoktur. Kanda az sayıda lenfosit vardır. Bütün İg normal, antikor yapımı kısmen yetersizdir. Hayat süresi kısadır. Ekserisi neonatal tetani ile tanınır.

4- Ataksia telengectasia: Otosomal ressesif bir hastalıktır. Timus embrionik tiptir. Hassal korpüskülü bulunmaz. Özellikle cerebellum içinde telenjektaziye rastlanır. TD sahalarda lenfosit yoktur, kan lenfositlerinde az miktarda azalma tesbit edilir. İg yapımı ekseri anormaldir. Sellüler immünite bazı antijenlere karşı görülür, yaşama süresi uzun olabilir.

5- Hereditör lenfopenik immüno-lojik yetersizlik: X kromozomuna bağlı resessiv veya otosomal resessiv karakterdedir. Timus hipoplastiktir, lenfositlerde çok fazla azalma, Hassal korpüskülü yokluğu histolojik görünümüdür. Periferik lenfoid dokularda lenfositlerde azalma göre çarpar, fakat lenf nodu ve dalakta lenfosit odakları vardır. İg yapımı daima anormaldir. Bazı antijenlere sellüler ve humoral immünite cevabı olur. Yaşama süresi kısadır, ekseri mantar veya virus enfeksiyonundan ölür. Timik aplasi va-

kalarında timus greftleri immünitadaki bozukluğu hemen düzeltmektedir.

6- Myastenia Gravis: Ekseri kız çocuklarında görülen değişik adele gruplarında yorgunluk ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen Oto-immün bir hastalıktır. Bunlarda timusta lenfoid dokularda hiperplazi görülür, diğer lenfotik dokular normaldir. Floresan antibody tekniği ile adeleye istikametlenmiş antikorlar ortaya çıkmaktadır. Fakat adelenin sinirle olan birleşme alanında antikor yoktur. Bu netice nöro-müsküler transmisyon mekanizmasındaki bozukluğun izahını yapmaya imkan vermez. Otoimmün antikorun

yapılmasına sebep timustan gelişen lenfositlerin homeostatik kontrolunun kaybolması ve bizzat kendine karşı antikor yapılması şeklinde açıklanmaktadır. Kobaylarda heterelok bir timus veya adelenin enjeksiyonu sonucu otoallerjik bir timitis meydana gelmektedir, myastenik tip nöro-müsküler blok elektromyografide ortaya çıkar. Eğer enjeksiyon öncesi timus çıkarılmışsa Nöro-müsküler blok olmaz. Bu da anormal timustan nöro-müsküler transmisyonun inhibitörünün salgılandığını telkin etmektedir.

Bazı vakalarda timektomi fayda sağlar.

S U M M A R Y

Immunological Function of Thymus

Immun system development and role of the thymus in immun mechanism

were described briefly. And some immunologic deficiency diasease associated with a thymic abnormality were presented.

K A Y N A K L A R

- 1- E. M. Lemmel, M. D. Cooper and R. A. Giod: Neonatal Tymectomy and the antibody Response to sheep erythrocyte in mice, *Int. Arc. Allergy*, 41: 873-882, 1971.
- 2- Peter B. Dent et al: Non-specific Stimulation of antibody Production in surgically Bursectomized chickens by bursa-containing Diffusion chambers. *j. Imm.* 101, N: 4, 799, 1968.
- 3- M. D. Cooper, W. A. Gain, P. j. Van Alten and R. A. Good: Development and function of the immunoglobulin Producing system. *Int. Arch. Allergy*. 35: 242-252, 1969.
- 4- W. T. Weber and W. P. Wenindanz: Prolonged Bursal Iymhocyte depletion and Suppression of antibody formation following radiation of the Bursa fabricius. *j. imm.* 103, N: 3, 537-543, 1969.
- 5- Noel L. Warner et al: Immunoglobulins, antibodies and the Bursa of fabricius. *j. imm.* 103, N: 6, 1316-1330, 1969.
- 6- T. H. Homphrey and R. G. White: *Immunology For Students of Me-*

- dicine Third Ed. Black well Scie. Pub. Oxford and Edinburg, 1970.
- 7- G. V. Alm: In vitro studies of chicken lymphoid cells. *Int arc. Allergy*. 41: 345-357, 1971.
- 8- L. R. Heim. E. T. Yunis and R. A. Good. The Peyer's Patches as Thymus-Independent lymphoid Tissue. *Int. Arc. Allergy* 43: 716-723, 1972.
- 9- Ossaba, D. and Miller T.F.A.P.: Evidence for humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty. *Nature (Lond)* 199: 653-654, 1963.
- 10- Clawson, C. c. Cooper M. D. and Good R. A.: Lymphocyte fine structure in the bursa fabricus, the thymus and the germinal centers. *Lab Invest*. 14: 407-421, 1967.
- 11- M. Schlesinger and I Yorn: Serologic demonstration of a Thymus dependent population of lymph node cells. *j. imm.* 104, N: 4, 798-804, 1970.
- 12- Daniel G. Colley, Artin Malakion and Byron H.: Cellular Differentiation in the Tymus. *j. Imm.* 104. N: 3, 585-592, 1970.
- 13- Davies A. j. S. et al: Failure of thymus derived cells to produce antibody. *Transplantation* 5: 222, 1967.
- 14- Robins Pathology: 3rd edition W. B. Saunders. comp phil, U.S.A. p: 237, 1967.
- 15- Linna. T. j.: Transport of tritium-labelled DNA from the tymus to other lymphoid organs in rabbit under normal conditions and after administration of endotoxin. *Int. Arch. Allergy* 31: 313-337, 1967.
- 16- R. Back and T. j. Linna: Influence of antigenic stimulation on lymphoid cell traffic in the chicken. *In Arch Allergy*, 43: 657-670, 1972.
- 17- Droege W. and Strominger T. L.: A bursa-dependent Lymphocyte subpopulation in the thymus of premature chickens. *Fed. Proc.* 26: 698, 1970.
- 18- T. B. Winfield, W. j. Martin and Rose G. Mange: Immunization of neonatal Rabbits with Bouine serum Albumin associated with allogeneic thymus cells. *Int. Arch. Allergy* 41: 895-909, 1971.
- 19- Terry L. Hand. Walter S. and al: Development of antibody-forming cells in Neonatal mice. *j. imm.* 105, N: 2, 442-449, 1970.
- 20- Miller, j. F. A. P.: Mitchell G. F. and Weiss N. S. Cellular basis of the immunological defects in thymectomized mice. *Nature (Lond)* 214: 992, 1967 a.
- 21- Sinclair, N. R. St. C: Delayed development of primary immunological responsiveness in neonatally thymectomized Swiss albino Mice. *Clin. Exp. Immuno.* 2: 701, 1971.
- 22- Miller and al: Role of the thymus in the recovery of the immune mechanism in the irradiated adult mouse, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 112: 785-792, 1963.
- 23- E. j. Hemmingson: Ontogenic Studies on lymphoid cell traffic in the chicken. *int. Arc. Allergy* 43: 481-496, 1972.
- 24- Mortimer M. Bortin and al: Ontogenesis of immune capability of

- murine bone Marrow cells and spleen cells againsts transplantation antigens. *j. imm.* 103. N: 4, 683-686, 1969.
- 25- L. R. Heim, E. j. Tonis and R. A. Good: Patogenesis of graft-versus Host Recation. *Int arch aller* 42: 565-582, 1972.
- 26- A. Horiuchi and B. H. Waksman: Role of the thymus in Tolerance. *j. imm.* 101, N: 6, 1322-1332, 1968.
- 27- George N. Ellison and Byron H. Nalksman: Role of Thymus in Tolerance *j. imm.* 105, N: 2 322-326, 1970.
- 28- Satvir, S et al: Effect of Anti Hamster Thymocyte serum on papovavirus Sv 40- induced tnansplantation immunity *j. imm.* 101, N: 6, 1105-1109, 1968.
- 29- Hiroshi Nagaya and Herbert o. Sieker: Effect of antithymus serum on Thymic lymphopoiesis A. radioautographic study. *j. imm.* 107,N: 4 -778, 1969.
- 30- Mark A. Mandel and jerom j. De Casse: The effects of heteroloquous AT. sera in mice Alteration of the Growth late of Plasmacell tumors *j. imm* 103, N: 6 1288, 1969.