

Prof. Dr. Nazım DUMANLI  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü  
Nazım

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

ayşe

Doç. Dr. Aysel KÜKNER  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak  
kabul edilmiştir

Prof. Dr. Enver OZAN

Enver

Danışman

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ali Oflu Ali Oflu

Prof. Dr. Enver Ozan Enver

Doç. Dr. Aysel Kükner ayşe

.....

.....

.....

.....

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

**RATLARDA BİLATERAL OVARIEKTOMİ VE  
ORŞİDEKTOMİ SONRASI GONADAL HORMONLARIN  
TİMUS BEZİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN IŞIK VE  
ELEKTRON MİKROSKOBİK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

**HAKAN ÖNER**

F.Ü. TIP FAKÜLTESİ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

108255

DANIŞMAN  
**PROF. DR. İ. ENVER OZAN**

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu (FÜNAF) tarafından desteklenmiştir. (FÜNAF-Proje No: 254)

ELAZIĞ-2001

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANİSTON MERKEZİ

*Sevgili Eşim'e...*



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. ÖNSÖZ .....	1
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Timus.....	1
1.1.1. Timusun Morfolojisi.....	1
1.1.1.1. Embriyolojik Gelişimi.....	1
1.1.1.2. Anatomisi.....	3
1.1.1.3. Histolojik Yapısı.....	4
1.1.1.3.1. Lenfositler.....	5
1.1.1.3.2. Epiteyial Retiküler Hücreler.....	6
1.1.1.3.3. Makrofajlar .....	11
1.1.1.3.4. Hassal Korpuskülleri.....	11
1.1.1.3.5. Mast Hücreleri.....	12
1.1.1.3.6. Plazma Hücreleri.....	13
1.1.2. Timusun Vaskülarizasyonu.....	13
2. MATERYAL VE METOT .....	18
3. BULGULAR .....	24
4. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	53
5. ÖZET .....	63
6. SUMMARY .....	64
7. KAYNAKLAR .....	65
8. ÖZGEÇMİŞ .....	72
9. TEŞEKKÜR .....	73

## I.ÖNSÖZ

Timus, mediastinumda yerleşmiş, T lenfositlerinin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını sağlayan, lenfoepitelyal bir organdır. T lenfositlerinin farklılaşma ve olgunlaşmasında, timik mikroçevrenin nonlenfoid elementleri olan epitel, fibroblastlar ve makrofajlar önemli bir rol oynar (38). T hücre gelişiminde bu nonlenfoid elementlerin rolü bilinmesine rağmen, etki mekanizmaları hakkında çok az şey bilinmektedir.

İmmunolojik yönden büyük bir önem taşıyan timus, doğumda vücut ağırlığına göre gelişmesinin en üst düzeyindedir. Yaşla birlikte, özellikle, puberteden sonra gerilemeye başlar, küçülür, yağ kitleleri içerisinde küçük adacıklar halinde kalır (27, 50).

Çalışmalar, endokrin organlardan salınan tüm hormonların timusun fizyolojik ve histolojik yapısını etkilediğini göstermiştir. Hipotalamus-hipofiz ile timus arasında direkt bir ilişki vardır. Hipofiz ön lop hormonları, timusun gelişmesini kamçılar, hipofizektomi timusta involusyona neden olur (65). Adrenal (glukokortikoidler) ve gonadal (östrojen, testosteron) hormonlar, timus ağırlığını azaltırken, gonadektomi ve adrenaletomi timus ağırlığını artırır (32). Tiroid hormonu tiroksin (T<sub>4</sub>), epitelial retiküler hücrelerden timulin salgılanmasını artırır (32).

Timik involusyona neden olan gonadal hormonların sentetik türevleri klinik uygulamalarda, özellikle, hormon tedavisi, sterilite, eunuchism (testislerin yokluğu) ve kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, uygulamanın bireylerin immun sistemi üzerindeki etkileri hakkında detaylı bilgiler mevcut değildir (71).

Çalışmamız, gonadektomi ve gonadektomi sonrası uygulanan gonadal hormonların (östrojen, progesteron ve testosteron) timusta meydana getirdiği yapısal değişiklikleri belirlemesinin yanısıra, klinik uygulamalara da ışık tutacaktır.

## 1.GİRİŞ

### 1.1. Timus

#### 1.1.1. Timusun Morfolojisi

##### 1.1.1.1. Embriyolojik Gelişimi

Bir lenfoepitelyal organ olan timus, 3. faringeal cep endoderminden (muhtemelen 4. faringeal cep endoderminden de), ceplere tekabül eden faringeal yarık ektoderminden ve embriyolojik mezodermden köken alan mezenşimal stromal hücrelerden gelişir. Mezodermal kökenli mezenşimal hücreler, organ kapsülü, damarlar ve interlobüler septaları oluştururken, faringeal cep endodermi ve faringeal yarık ektodermi epitelyal komponentleri oluşturur (25, 32, 61).

Üçüncü ve dördüncü cepler, distal uçlarındaki birer adet arka ve ön bölümlerle karakterizedir. Gebeliğin 5. haftasında (embriyo 10 mm uzunluğa ulaştığında) 3. cebin arka bölüm epiteli alt paratiroid bezine farklılaşırken, ventral parça timusu oluşturur. Her iki bez kısa sürede farenks arka duvarı ile olan bağlantılarını kaybederler. Timus, alt paratiroid bezini de beraberinde çekerek kaudal ve medial doğrultuda göç eder. Bu arada epitel 8. haftada, timus bezi toraks içinde mediastinumun üst-ön bölümünde, burada karşılık gelen eşiyile birleşir. Son durumunu almak için hızla hareket ederken kuyruk bölümü incelik ve küçük parçalara ayrılır. Bazen bu parçalar tiroid bezine gömülü olarak ya da ayrı timus artıkları şeklinde bulunurlar. Göçten sonra, timusun endodermal kökenli epitelyal hücreleri yıldız şeklindeki hücrelere farklılaşır ve bunlar fibröz retiküler bir ağ oluştururlar (10, 45, 56, 64).

Organın vaskülarizasyonu oluşmadan önce, epitelyal organa dolaşımdaki lenfoid hücreler girmeye başlar. Bu öncül hücreler, 8. haftadan sonra (yaklaşık 10-11. haftalarda) önce extraembriyonik olarak vitellus kesesinden, sonra fetal karaciğerden, yeni doğanlarda ve yetişkinlerde kemik iliğinden göç ederek timusa gelirler (10, 32, 37). Lenfoid hücreler timus bezine girerken; epitelyal hücreler, bazal lamina üzerinde bulunan subkapsüler

hücrelere ve bazıları da farengial cep tipi hücrelere benzeyen internal hücrelere farklılıklar (32).

Gebeliğin 9-12. haftasında, gelişen timus bezi etrafında mezenşimden köken alan bağ doku septaları, epitelyal hücreleri sarmaya başlar ve yaklaşık 14. haftada medulla şekillenmeye başlarken, kortiko-medullar sınıra ilerleyen kapsüler çevrede bir açıklık bırakır. Bu açıklık monositler gibi diğer hücrelerin timusa girişine ve medullanın interdigitasyon yapan hücrelerinin oluşmasına ve septa boyunca medullaya ulaşan sinir ve kan damarlarının ilerlemesine izin verir. Kan damarları bezin parankimine geçmesine rağmen, kortekste subkapsüler epitel ile daima çevrelenir. Gebeliğin 15. ve 16. haftalarında, medullanın teşekkülü ile birlikte burada yer alan epitelyal retiküler hücrelerden bazılarının dejenerasyonu ve bunun etrafını başka retiküler hücrelerin konsantrik tabakalar halinde sarması ile timus için karakteristik olan Hassal korpusküllerini oluşturur (32, 38, 72).

Gebeliğin 17. haftasında tamamen şekillenmiş olan medulla, epitelyal hücreler ve timosit sayısının azlığı ile korteksten yapısal olarak ayırt edilir (32, 38).

İnsanlarda, Hassal korpuskülleri, fetal period ilerledikçe gerek sayı ve gerekse büyüklük bakımından bir artış gösterir. Bu korpusküllerin sayısı 32. haftada en fazladır (72).

Gelişimin erken dönemlerinde timus bezi nöral krest hücrelerinden köken alan ince bir mezenşim tabakası ile çevrelenir. Nöral krest yapısı timusun normal gelişimi için önemlidir. Çünkü nöral krest yapısının çıkarılması timus gelişiminde (tiroid ve paratiroid gelişiminde de) gecikme ile kalp ve büyük damarlarda anomalilere neden olur (32).

Nöral krest aynı zamanda medullada oluşan fonksiyonu bilinmeyen myoid hücreleri oluşturur. Bir kısım epitelyal hücrelerin nöral krest orjinli oldukları öne sürülmektedir (32).

Protein eksikliğinde timus gelişimi gecikir, korteks ve medulla iyi organize olamaz (33).

Sıçanlarda, timus bezi gebeliğin 13. gününde hemen hemen farengial epitel ile ilişkisini kaybederek şekillenmeye başlar. Komşu mezenşimden köken

alan bağ doku kapsülü bezi çevreler. Gebeliğin 14. ve 15. günlerinde organ, ventro-kaudal olarak inmiş ve kan damarları parankimi istila etmiştir. Bu evrenin sonunda iki lateral lob oluşur, kortiko-medullar sınır ayırt edilir ve devamlı bir bağ doku kapsülü tarafından tamamen çevrelenerek tek bir timus bezi halini alır. Timik stroma, küçük, orta tip lenfositleri ve çeşitli epitelyal hücre tiplerini içeren bir organ haline gelir. Gebeliğin 16. ve 18. günlerinde korteks ve medulla tamamen farklılaşmış olup, 19. günde timus histolojik düzenleme yönünden yetişkin sıçan timusuna benzer. Gebeliğin 20. gününde medullada Hassal cisimcikleri görünmeye başlar (67).

#### 1.1.1.2. Anatomisi

Timusun görünümü yaşla beraber önemli derecede değişir. Yaşamın erken dönemlerinde (9-19) ortalama 15 yaşına kadar en büyük halindedir. Yeni doğan çocuklarda 11-12 gr'dır. Organ, 2-3 yaşına kadar büyümeye devam ederek 20 gr'a ulaşır, buluş çağında 30-40 gr olan timus, 60 yaşında 10-15 gr'a düşer. Yumuşak kıvamda iki loblu bir organdır ve bu iki lob birbirine yakın şekilde birleşmiştir. Loblar arasında her bir lobun kapsülü ile karışan sıkı bağ dokusu bulunur. Çocuklarda görünümü daha piramidaldır ve kıvamı ileri yaşlardakinden daha serttir. Genç yaşlarda zengin vaskülariteye bağlı olarak rengi koyu kırmızıdır. Yaş ilerledikçe, yağ dokusunun organ içine infiltre olmasından dolayı rengi açılır ve grileşir. İleri yaşlarda organın lenfoid içeriği (parankiması) azalmaya başlar ve yerini yağ dokusuna bırakır. Yaklaşık 20-25 yaşlarında parankima ile yağ dokusu hemen hemen aynı miktarda bulunur. Fakat timus şeklini muhafaza eder. Bazı yaşlılarda yağ dokusu içinde yer yer parankima parçaları görülebilir. Ektopik timik doku, popülasyonun %25'inde küçük aksesör nodüller halinde mevcuttur (19).

Timusu oluşturan iki lob, genellikle şekil ve büyüklük bakımından çok farklıdır. Sağ lob genellikle sol lobu kısmen örtecek şekilde bulunur. Kapsülden lobların içine giren bağ doku septaları timusu 0,5-2 mm çapında birçok makroskopik lobçuklara ayırır. Yumuşak olan timusta, lobüllerin sınırları tükürük bezlerinde olduğu gibi dıştan görülür. Timus yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 6 mm kalınlığındadır (2).

Timus kısmen göğüs boşluğunda kısmen de boyunda bulunur. Timusun alt sınırı 4.kıkırdak kaburgadan, üst sınırı tiroid bezine kadar uzanır. Boyunda trakeanın ön ve yan taraflarında, hyoid altı kasların da arkasında bulunur. Burada ön tarafında sternum, 1.-4.kıkırdak kaburgalar ve akciğerin ön kenarları, arka tarafında da trakea, arkus aorta, truncus brachiocefalikus, vv.brachiocephalicae, v.cava superior ve her iki a.carotis comminus bulunur. Alt ucu pericardiuma kadar uzanır (2).

Arterlerini a.thoracica interna ve a.thyroidea inferior'dan alır.

Venleri v.brachiocephalica sinistra ve v.thyroidea inferior'a açılır.

Lenfatikleri, nodi lymphatici mediastinales anteriores, nodi lymphatici tracheobronchiales ve nodi lymphatici starnales'e açılır. Timusun afferent lenf damarları yoktur (2).

Timusun parasempatik sınırları n.vagus'tan, sempatikleri de ggl. cervicothoracicum (stellatum) ve ansa subclavia (2) veya ansa cervicalis'ten (32) gelir. R.descendes hypoglossi ve n.phrenicus'dan bezin kapsülüne dallar gelir. Fakat bu dallar bez dokusuna girmezler (2, 19, 32).

### 1.1.1.3. Histolojik Yapısı

Timusun bağ dokusundan yapılmış kapsülü organın içine ilerleyip, parankimayı tam olmayan lobülöslere ayırır. Lobülöslere çevrede koyu renk korteks ve ortada açık renk medulla olmak üzere iki tabakadan oluşur. Lobülöslere korteksleri bağ doku bölmeleri ile çentik biçiminde birbirinden ayrılmış durumdadır; medullaların bu bağlantılı durumları lobçuklara bileşik bir kitle görünümü kazandırır, kesit durumuna göre bu bağlantı görülmeyebilir. Kimi kesitlerde de lobçuklar, çevredeki bağ doku ile sarılı bağımsız oluşumlar halindedir (3, 11, 27, 30, 50, 55, 58, 63, 65, 69).

Timusta; lenfositler, epitelyal hücreler, birkaç miyoid hücre ve serbest hücreler olarak bilinen: makrofajlar, interdigitasyon yapan hücreler (monositlerden köken alan ve onun için özelleşmiş makrofajlar), haemopoietik hücreler (eozonofiller, nötrofiller, B hücreleri, plazma hücreleri, mast hücreleri ve eritroid hücreler) ve fibroblastlar bulunur (5, 32, 68).

### 1.1.1.3.1. Lenfositler

Timosit adı da verilir. Retikulum hücre ağı içinde, korteks bölgesinde bol, medullada ise daha az sayıda olmak üzere yerleşmişlerdir. E.M. çalışmalarında timus lenfositlerinin morfolojik ve biyolojik olarak vücudun diğer yerlerindeki lenfositlerden farksız olduğu görülmüştür. Sitoplazmalarında görülen sentriyoller de onların fazla mitoz aktivitelerinden dolayıdır (35, 50, 72). Kan yoluyla kemik iliğinden timus korteksine göç eden stem hücreler büyük lenfoblastlara farklılaşır ve mitozla çoğalıp T hücresi olarak kısmen olgunlaşır. Sürekli yapılan lenfositlerin çoğu (%95-98'i) timus korteksinde ölür ve makrofajlar tarafından parçalanır. Geri kalanları medullaya göç ederek buradaki post-kapiller venüller aracılığı ile timusu terk edip dolaşıma katılırlar (17, 27, 50, 55, 57, 65). Korteks içindeki küçük lenfositlerin immunolojik hiçbir yeteneğinin olmadığı, medullada iken ve timusu terk ettikten sonra antijeni yüzey reseptörlerine bağlama özelliğinin bulunduğu gösterilmiştir (50). T-lenfositler kan yoluyla organizmanın her yerine dağılır, resirkülasyon gösterdiği halde, bir daha asla timus korteksine dönmezler. Uzun ömürlü hücrelerdir. Resirkülasyonla timus medullasına gelebilirler (50). T-lenfositler medulladaki kan damarları yolu ile organı terk ettikten sonra, diğer lenfoid organların (periferik ya da sekonder lenfoid organlar) belirli yerlerine yerleşirler. Bu yerleşim alanlarına Timus bağımlı alanlar denir. Bunlar;

- Lenf düğümlerinde parakortikal zon,
- Dalakta, beyaz pulpada periarterial kılıf,
- İnce bağırsaktaki payer plaklarındaki gevşek lenfoid dokudur.

Diğer yerlerdeki lenfositlerin hepsi B lenfositidir (27, 50) .

1 mg'lık fare timusu günde 1 milyon lenfosit üretir. Bu oran diğer lenfoid organların ürettiği lenfosit miktarının 3-5 mislidir (50).

Timusta yerleşik lenfositlerin %90'ı küçük, %2-3'ü büyük ve %7-10'u ise orta tiptedir. Küçük lenfositler (6-8 $\mu$ m) çoğunlukla oval şekillidir, sitoplazmaları tek taraflı bir kalınlaşma gösterir. Küçük büyütmelede küremsi seçilen çekirdeklerinden bazılarının büyük büyütmelede bir taraflarında hafif bir çentik olduğu dikkati çeker. Kromatinden zengin olan çekirdek koyu bazofildir (72). Orta lenfositler (8-12 $\mu$ m) medullaya yakın olarak yer alırlar. Büyük lenfositler

(8-12 $\mu$ m) çekirdekleri kromatinden fakir olduğundan daha az bazofiliktir. Çekirdek çevresinde yer alan hilal şeklindeki sitoplazmayı ayırt etmek nispeten kolaydır (11, 30).

T-lenfositleri diğer lenfositlere göre X ışınlarına daha duyarlıdır. İmmün sistemin gelişmesi ve korunması timositlere bağlıdır (50).

#### **1.1.1.3.2. Epitelyal Retiküler Hücreler**

Diğer lenfoid organlardaki retikulum hücreleri mezodermal kaynaklı olduğu halde, timusun retikulum hücreleri endodermaldir. Hücre kültürlerinde epitelooid özellik gösterirler. Tahminen bu faringeal cepte, timusun erken epitelyal düzenlenmesinin bir kalıntısıdır (13, 65). Timusun endodermal kaynaklı retikulum hücreleri diğer lenfoid organlardaki mezenşimal retikulum hücrelerinden bazı özellikleri ile ayrılır. Mezenşimal retikulum hücrelerinin kuvvetli fagositoz özelliği yanında endodermal retikulum hücreleri çok zayıf fagositoz gösterir. Kesif dozda vital boya enjeksiyonlarından sonra bu hücrelerin sitoplazmalarında ancak az sayıda boya granüllerine rastlanmıştır (11, 35). Bazı beslenme ve lipid metabolizması bozukluklarında bunların, lipid partiküllerini az miktarda depo ettikleri görülmüştür (50, 72).

Retikulum hücreleri diğer hücrelerden daha büyüktür ve yıldız şeklinde uzantılı hücrelerdir. Uzantıları vasıtası ile birbirlerine bağlanarak bir hücre ağı yaparlar. Sitoplazmaları asidofildir. Çekirdekleri iri, oval veya yuvarlak ve soluktur. Az miktarda kromatin ve küçük bir çekirdekçik ihtiva eder. Retikulum hücreleri lenfositlerin az sayıda olduğu medullada iyi görünür. Kortekste ise, retikulum hücrelerinin periferik sitoplazmaları lenfosit sıklığı nedeni ile pek fark edilmez (11, 13, 30, 72).

Korteksteki yerine göre ağ yapısının düzenlenmesi değişiktir. Medullada tam olmayan anastomozlaşan bir ağ yapısı oluşturur (35). Medullanın ağı yapısı nisbeten kalın ve kabadır. Az sayıda lenfosit infiltre olmuştur. Korteksin epitelyal ağı daha incedir ve sonlara doğru kollara ayrılmıştır. Fazla sayıda lenfosit içerir (13).

Araştırmacılara göre retikulum hücreleri iki tiptir. I.tip epitelyal retikulum hücreleri; ince ve uzun olup bu hücreler parankimanın destek elemanlarını

içerir (72). Elektron mikroskobunda, bu hücrelerin desmosomlarla birbirlerine sıkıca bağlanmış oldukları ve desmosomlara doğru yönelen tonofilamanların mevcut olduğu tespit edilmiştir (11, 35, 40, 72). II.tip hücreler medullada bulunurlar. Elektron mikroskobunda sitoplazmalarında bazı veziküllerin, lizozomların ve elektrondan yoğun granüllerin mevcudiyeti dikkati çeker (35, 50). Bu veziküller 0,1 ile 1 $\mu$  arasında değişir. Bu veziküllerin duvarlarında vezikül lumenine doğru uzanan mikrovillus çıkıntıları bulunur. Veziküller yoğun bir materyal taşır. Metcalf granülleri adı verilen bu oluşumların ışık mikroskobu ile tetkik edilen kesitlerde PAS (+) reaksiyon verdikleri görülür. Ayrıca çeşitli kalınlıkta tonofibriller, granüllü endoplazmik retikulum, mikrotubuluslar ve golgi aparatı içermektedir. Bu organellerin miktarları ve birbirlerine olan oranları hücreden hücreye değişir (72).

Birçok araştırmacı, timusta epitelyal retiküler hücreleri tanımlamasına rağmen, Wijngaert ve arkadaşları 1984 yılında yaptıkları çalışmada ultrastrüktürel olarak epitelyal retiküler hücreleri sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırmayı tüm vertebralı hayvanlar için geçerli kılmışlardır (70).

I.Tip Epitelyal Retiküler Hücreler: Trabekül ve kapsülün hemen altında bulunduğu gibi korteksteki vasküler elementlerin çevresinde de bulunabilirler. Bu hücreler birbirleri ile yakın bağlantılar oluştururlar. Çekirdekleri polimorfdur ve belirgin çekirdekçiğe sahiptir (17, 31, 70).

II.Tip Epitelyal Retiküler Hücreler: Korteksin ortasında bulunurlar. Bu hücreler birbirleri ile desmozomal olarak bağlanmayı sağlayan uzun, geniş ve kılıf benzeri uzantılara sahiptir. Bu uzantılar timik korteksi küçük, lenfositlerle dolu kompartmanlara ayıran bir sitoretikulum oluştururlar. Tip II'nin çekirdeği geniş, az heterokromatinli ve soluk yapıdadır. Sitoplazması da soluk yapıdadır ve tonofilamanlara sahiptir (17, 31, 70).

III.Tip Epitelyal Retiküler Hücreler: Derin kortekste, kortikomedullar sınırda lokalize olurlar. Bu hücrelerin sitoplazması ve çekirdeği Tip I ve Tip II'ninkilerine göre daha koyudur. III.tip hücrelerin granüllü endoplazmik retikulumu protein sentezinde rol oynar. III.tip epitelyal retiküler hücreler de lenfosit dolu kompartmanlar oluşturan geniş, kılıf benzeri uzantılara sahiptir. Bu

hücreler birbirleri ile ve medulladan korteksi ayıran epitelyal retiküler hücrelerle yakın bağlantılar oluştururlar (17, 31, 70).

Bu 3 tip epitelyal hücre timik korteksi izole ederler ve gelişmekte olan T hücrelerinin yabancı antijenlerle temasını kısmen önlerler.

IV.Tip Epitelyal Retiküler Hücreler: Tip III epitelyal retiküler hücrelere yakın olarak bulunurlar ve kortikomedullar sınırının şekillenmesine yardımcı olurlar. Bu hücrelerin çekirdekleri kaba kromatin ağına sahiptir. Sitoplazmaları koyu boyanır ve zengin tonofilamana sahiptir (17, 70).

V.Tip Epitelyal Retiküler Hücreler: Medullanın sitoretikulumunu oluştururlar. Bu hücrelerin çekirdeği polimorftur. Ayrıca belirgin bir perinükleer kromatin ağına ve göze çarpan bir çekirdekçiğe sahiptir (17, 70).

VI.Tip Epitelyal Retiküler Hücreler: Medullanın en karakteristik hücresidir. Hassal Korpuskülünü şekillendiren büyük ve açık boyanan hücrelerdir. Tip VI hücreler gittikçe kalsifiye olurlar (17, 70).

Tip I ve Tip V gerçek sitolojik özelliklere sahiplerdir. Tip II veya Tip III retiküler hücreler Timik Nurse Hücrelerinin (TNC) ortaya çıkmasına katkıda bulunurlar. Protein sentezi yapan Tip II'ler aktif olarak gözlemlenirken, medullada elektrondan yoğun Tip IV hücreleri muhtemel olarak organın dejeneratif elementi olarak düşünülmüştür. Tip VI hücreleri, medulluda bulunan Hassal korpusküllerini şekillendirir (70).

Değişik epitelyal hücre tiplerinin oluşumu yaşa bağlıdır. Bebek timuslarında (3 aylık-2 yaş) epitelyal komponent iyi gelişmiştir ve Tip I-II ve III hücrelerinden ibarettir. 2-3 yaşındaki bebek timuslarında epitelyal hücrelerin miktarı azalır ve bez hücre döküntüleri ile geniş intersellüler aralıklar içerir. Lenfositlerin sayısı azalmıştır. 3-5 yaş arası timusta Tip IV epitelyal hücreler baskındır. 6-8 yaş arası timus Tip IV epitelyal hücrelerini çok az içermesine rağmen iyi gelişmiştir. Bu yaşlardan sonra (11-31 yaş) Tip II ve III'e benzeyen hücreler daha fazla gözlenmektedir (70).

Birbirine desmozomlarla bağlanmış Tip I retiküler hücreler lobulün periferinde, damarlar ve lenfatikler çevresinde de tam bir ağ yapısı öreerek timusun kortikal parankimasını organın diğer histolojik yapılarından, özellikle damarlardan ayırır. Kan damarlarının çevresinde epitelyal retiküler hücrelerin

oluşturduğu bir kılıfın bulunuğu, antijenik materyalin timus içine geçişini güçleştirir. Buna Kan-Timus Bariyeri denir (17, 70).

İlginç ve cevaplanmamış bir problem de epitelyal hücrelerin orjini ile ilgilidir. Bütün subkapsüler/perivasküler ve medullar epitelyal hücrelerin (zellikle Tip VI) ektodermal orjinli oldukları ne sürülmektedir (9, 25, 26, 32, 36, 38, 43, 44, 51, 53, 69).

Timusta bulunan epitelyal retiküler hücrelerin yerleşim yeri ve zellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.



**Tablo I: İnsan Timusundaki Epitelyal Hücre Tiplerinin Ultrastrüktürel Özellikleri ve Yerleşim Yeri (70)**

Epitelyal Hücre Tipi	Ultrastrüktürel Özellikler	Yerleşim Yeri
Tip I "subkapsüler/perivasküler"	Bazal lamina, heterokromatik çekirdek, iyi gelişmiş golgi kompleksi, mikropinositik veziküller, GER'un uzun sisternaları,	Kapsüle bitişik, korteksteki kapillerler civarı, kortikomedullar bölge
Tip II "soluk"	Yuvarlak ökromatik çekirdek, iyi gelişmiş golgi kompleksi, GER'un kısa profilleri, elektrondan yoğun granüller, tubuler yapılar	Asıl yeri dış kortektir, korteks ve medullaya yayılmış olarak da bulunur.
Tip III "ara"	Tip II ve Tip IV arasında bir morfolojiye sahiptir, ökromatik veya heterokromatik düzensiz şekilli çekirdek, geniş sisternalı GER.	Orta korteks, derin korteks, medulla
Tip IV "koyu"	Heterokromatik, elektrondan yoğun, düzensiz şekilli çekirdek, geniş sisternalı GER, residual cisimler, şişmiş mitokondri	Derin korteks, medullada yayılmış, Hassal korpuskülleri civarında
Tip V "farklanmamış"	Biraz heterokromatinli yuvarlaklaşmış çekirdek, poliribozomlar, küçük tonofilaman kümeleri, küçük desmozomlar	Gruplar halinde kortikomedullar bölgede, yayılmış olarak medullada
Tip VI "büyük medullar"	Ökromatinli veya heterokromatinli büyük yuvarlaklaşmış çekirdek, bazen iyi gelişmiş GER, bol tonofilamanlar, tubuler yapılar	Medullada yayılmış, Hassal korpusküllerine komşu, küçük Hassal korpusküllerinin bir kısmı

### 1.1.1.3.3. Makrofajlar

Timik mikroçevrenin diğeri önemli bir hücresi makrofajlardır. Monositlerin diğeri stem hücrelerle birlikte timusa girerek, kortiko-medullar sınırda ve kortekste bulunan tipik makrofajlara veya tipik olarak medullada bulunan interdigitasyon yapan hücrelere farklılaştığına inanılır (32).

Makrofajlar güçlü fagositlerdir ve timusta önemli bir role sahiptir. Hematoksilen-Eozin boyaması ile özellikle involo olan bezlerde kortekse yıldızlı gökyüzü görünümü verirler ve tingible-body diye isimlendirilirler (32, 63). İnvolyon sırasında apoptotik timositler ve hücresele döküntüler sitoplazmaları içinde bulunur. İnvolyon sırasında apoptozise giden timositler makrofajlar civarında yaygın olarak görünür (32).

Çoğu makrofajlar genellikle fagozom benzeri inklüzyonlar içermesine rağmen, diğeri zamanlarda fagositoz açık değildir. Bu durumlarda, makrofajların fonksiyonları muhtemelen lokal mikroçevredeki diğeri hücrelerin fizyolojisine bağlı olarak değişir. Bu fonksiyonlar; timosit proliferasyonunun, olgunlaşmasının ve farklılaşmasının tüm evrelerini etkileyen sitokin üretimi ve salınımını ve nihayet timosit ontogeninde mevcut antijenlere karşı makrofajların özelleşebilme yeteneğini kapsamaktadır. Makrofajlar çok miktarda farklı sitokin üretir ve birçok sitokin reseptörlerini tanır (IL-1, IL-2, IL-4, Tümör Necrosis Faktör- $\alpha$ 1 (TNF- $\alpha$ 1),  $\gamma$ -interferon ( $\gamma$ -IFN) (5, 32).

Antijen sunan hücrelerden biri olan makrofajlar, immun cevaplarda merkezi hücrelerdir. MHC klass II pozitif makrofajlar antijeni alır, işler ve T hücre yüzeyine, özellikle CD4 pozitif hücrelere, bir MHC molekülü ile birlikte sunarak çoğalması için aktive edilir. Bunu sıklıkla IL-1 salınımı vasıtasıyla yapar. IL-1, T hücresini etkileyerek IL-2 reseptörü yapımını uyarır. IL-2 bir çoğalma (büyüme) faktörüdür; T hücrelerinin çoğalmasını sağlar (32, 48).

### 1.1.1.3.4. Hassal Korpuskülleri

1849 yılında Hassal adındaki bir araştırmacı, ilk defa timusta bu karakteristik cisimcikleri görerek kendi ismini vermiştir (72). Hassal cisimciklerinin kökeni ve fonksiyonu hakkında görüşler kesin olmayıp, hala tartışma konusudur.

Medullada yer alan Hassal korpuskülleri timus için karakteristik olup, bunlar retikulum hücrelerinin sıklaşıp bir araya toplanması ile şekillenen 10-100µ çapında globüler yapılardır. En genç Hassal korpuskülü bir retikulum hücrelerinin büyüyüp yuvarlaklaşması ile gelişmeye başlar, daha sonra komşu retikulum hücreleri bunun etrafında soğan zarı şeklinde toplanırlar. Cisimciğin orta kısmındaki amorf madde zamanla dejenerasyon gösterir. Bazen ortada küçük kist meydana gelir. Bu kistler Hassal cisimciğinin son şeklidir. Hassal cisimciğinin içinde nekrotik hücre kalıntılarına ve çevreden gelen granüositlerle lenfositlere de rastlanabilir. Bazen bunların içinde Ca++ tuzlarının çöktüğü görülür (72).

Elektron mikroskobu ile Hassal korpusküllerinin periferik kısımlarındaki hücrelerin, tipik epitel hücreleri olduğu anlaşılmıştır. Bu hücrelerdeki tonofilamanlar cisimciğin orta kısmına doğru gidildikçe artmaktadır. Hücrelerin içinde keratohyalin cisimciklerinin, yağ zerreciklerinin ve kireçleşmenin olduğu görülmüştür (30, 35, 50). Periferden merkeze doğru olan hücresel değişikliğin, epidermiste bulunan çok katlı yassı epiteldeki keratinizasyon evrelerine benzetilmiştir (50).

Kobaylar üzerine yapılan bir çalışmada, farklı görünümde 2 tip Hassal korpuskülü seçilmiştir. I.tip Hassal cisimciği merkezinde yumak tarzında birbirine sarılmış eozinofil kolloid bulunmakta ve bunun etrafını birkaç sıra konsantrik retikulum hücresi çevirmektedir. II.tip Hassal cisimciği, I.tipe kıyasla daha büyük olup, organizma için yabancı olan partikülleri içine almış, makrofajlar, lenfositler ve granüositler ile doludur. Bunların etrafı tek sıra retikulum hücresi ile çevrilidir (72).

Hassal korpusküllerinin fonksiyonu bilinmemekle birlikte, ölü T lenfositleri için bir mezarlık olarak kabul edilmektedir (17),

#### **1.1.1.3.5. Mast Hücreleri**

Septum ve kapsül içinde, nadiren de parankim içinde görünür (50).

### 1.1.1.3.6. Plazma Hücreleri

Kortekste yoktur. Medullada çok az sayıda ayrıca septum ve kapsül içinde de bulunabilir. Timusa medulladaki post-kapiller venüllerden girdiği kabul edilir (50).

### 1.1.2. Timusun Vaskülarizasyonu

Organa kapsül yoluyla giren arterler dallanırlar ve bağ dokusu septaları boyunca derinlere inerler. Oluşan arteriyoller bağ dokusu bölmelerini terkedip korteks-medulla sınırı boyunca parankimaya girerler. Arteriyollerden oluşan kapillerler kortekste yay biçiminde bir yol izleyerek medullaya girerler ve burada venüllere ağızlaşırlar. Böylece medulla, kortiko-medulla sınırındaki arteriyollerden doğan kapillerlerle kanlandırılır. Medullanın kapillerleri de kortikal bölgeden dönen kapillerlerin ağızlaştığı venüllere açılırlar (17, 27).

Timus kapillerlerinde penceresiz bir endotel ve çok kalın bir bazal lamina bulunur. Endotel hücrelerinin ince uzantıları bazal laminayı geçip epitelyal retiküler hücrelerle ilişki kurarlar. Epitelyal retiküler hücrelerden oluşmuş bir kılıf korteks parankimasındaki küçük damarları çevreleyerek kan-timus bariyerini oluşturur. Bu bariyeri; perisitler, kapiller bazal laminası, epitelyal retiküler hücrelerin (Tip I) bazal laminası, penceresiz endotel hücreleri ve epitelyal retiküler hücreler (Tip I) oluşturur. Bu bariyer kanda dolaşan antijenlerin timus korteksine girişini önleyerek, kortekste farklılaşmakta olan T lenfositlerini antijenlerin etkilerinden korur. Ancak kendi makromoleküllerinin epitelyal retiküler hücrelerin kontrolü altında bu bariyeri geçmesine izin verir (17).

Medulla venleri, bağdoku bölmeleri içine girip kapsül yoluyla organı terkederler. Kan-Timus bariyeri yalnızca kortikal zonda bulunur, medullada bulunmaz (11, 13, 17, 27, 30, 35, 50).

Timusta afferent lenf damarları yoktur. Bu nedenle lenf düğümlerindeki gibi süzüp arıtma işlevi görülmez. Timusta bulunan birkaç lenf damarının tümü efferent lenf damarıdır. Bunlar kan damarlarının duvarlarında ve septa ile kapsülün bağ dokusu içinde bulunur (17, 27).

### 1.1.3. Timusun Histofizyolojisi

Timusun primer fonksiyonu, immunolojik olarak yetersiz T hücrelerini immun yeterliliğe ulaştırmaktır. Lenfosit olma yönünde uyarılan projenitör hücrelerin (bunlara lenfoblastlar da denir) bir kısmı kemik iliğinden dolaşıma geçerek timusun korteksine göçerler ve orada, hiçbir antijenle temasa gelmeksizin, timustaki retikulum hücrelerinin salgıladığı sanılan hormonlar ile makrofajlar tarafından salgılanan bazı lenfokinlerin etkilemesi ile bölünüp çoğalır ve T-lenfositlere farklılaşır. Bu farklılaşma sırasında T-lenfositler antijenleri tanıma özelliği olan yüzey reseptörleri, ayrıca MHC (major histocompatibility complex) reseptörleri ve CD (cluster of differentiation) molekülleri ile donanırlar. T-lenfositleri kortekste büyük oranda prolifer olurlar, yüzey markırlarını tanımaya başlarlar ve burada kendi MHC I ve kendi epitoplarını tanıyabilme yetenekleri test edilir. Yani, T-lenfositlerinin büyük bir bölümü, timusun korteksinde iken pozitif ve negatif seleksiyona uğratılarak, makrofajlar tarafından yıkılır. Böylece, kendinden olanla olmayan antijenik molekülleri tanıma özelliği kazanırlar. Kendi MHC I ve kendi MHC II moleküllerini tanıyamayan T hücreleri tahrip olur (17).

MHC molekülleri ve kendi epitoplarını test etme işleminin, Tip II ve Tip III epitelyal retiküler hücrelerin bir fonksiyonu olduğuna inanılır. Çünkü bunlar, yüzeylerindeki epitop-MHC molekül kompleksinin her ikisini de tanırlar (17).

T-lenfositleri, organizmanın hücre sel savunma ajanlarıdır. Hücreler bu işlevlerini değişik biçimlerde sürdürürler. Yani, aktif T-lenfositlerin alt grupları vardır. Bu gruplanmaya, aktif T-lenfositlerin değişik yapı ve özellikte olan etkileyici maddeler sentezlemeleri neden olur. Bu maddelerin tümüne birden lenfokinler denir (57).

1-Sitotoksik T-lenfositler: Aktif haldeki T-lenfositlerin bu grubu, CD8 yüzey moleküllerine sahiptirler. CD4 yüzey moleküllerini ise taşımazlar. Organizmaya giren yabancı hücrelerle (bakteriler, viruslar, vb.) organizmada şekillenen tümör hücrelerini, virus enfekte hücreleri tanır ve bunlar üzerine öldürücü etki yaparlar. Bu etki, iki şekilde olur: a) Sitotoksik hücreler, hedef hücrelerin yüzeyindeki MHC-antijen komplekslerini reseptörleri yardımıyla tanırlar ve direkt olarak hedef hücrelere tutunarak onları eritirler (direkt sitolitik

etki). Hedef hücreye bağlanmaları ile sitotoksik T-lenfositleri aktive olur ve sitoplazmik granüllerini iki hücre arasına boşaltırlar. Bu granüllerde bulunan ve perforin adı verilen protein polimerize olarak hedef hücrenin membranında dairesel porlar şekillendirir. Bu porlardan hedef hücre içeriği (su, tuzlar, proteinler vb.) dışarıya çıkarken, sitotoksik T-lenfositlerin granüllerinde bulunan lenfotoksin ve proteazlar da hedef hücrenin içine girerek lizisine sebep olurlar.

b) Hücreler, hücre eritici lenfokinler (bunlara lenfotoksinler denir) salgılayıp, kendilerinden uzakta olan hedef hücreleri öldürürler (indirekt sitolitik etki). Sitotoksik hücrelere öldürücü hücreler (killer cells) de denir (55, 57).

2-Yardımcı T-lenfositler: Hücre membranlarında CD4 yüzey moleküllerini taşırlar, sitotoksik T-lenfositlerinde görülen CD8 yüzey moleküllerini ise taşımazlar. Yüzey reseptörleri ile makrofajlar tarafından sunulan antijen-MHC komplekslerini tanırlar. Aktive olarak lenfokinleri (interlökin 2, 3, 4, 5, 6, interferon) sentezlerler (55, 57). Yardımcı T hücrelerinden salgılanan interlökin 4, 5 ve 6 B-lenfositlerini uyararak, plazma hücrelerine dönüşmelerini ve daha yüksek titrede antikör sentezlemelerini sağlar. İnterlökin-2'de sitotoksik ve baskılayıcı T-lenfositlerini aktive eder. Yardımcı T-lenfositlerinden salgılanan lenfokinler ayrıca makrofajları da stimüle ederler (57).

3-Baskılayıcı T-lenfositler: CD8 yüzey molekülüne sahip olmalarıyla sitotoksik T-lenfositlerine benzerler. Bu tür lenfositler, salgıladıkları lenfokinlerle, B-lenfositlerin gelişmelerini bloke ederek fazla antikör yapımını önlerler. Hücreler bu görevlerini, ya antijenlere bağlanıp onların etkilerini azaltarak, ya da yardımcı T-lenfositlerin aktivitelerini baskı altına alarak sürdürürler. Baskılayıcı T-lenfositler, makrofajları da baskı altında tutarlar (55, 57).

Timusun epitelyal retiküler hücreleri, T hücrelerinin olgunlaşması için gerekli olan 4 hormon üretirler. Bu hormonlar az oranda parakrin davranırlar. Ancak bazılarının direkt kana verildiklerine inanılır. Bu hormonlar; timosin  $\alpha$ -1, timopoyetin, timulin ve timik humoral faktörlerdir (17, 32, 57).

1-Timosin  $\alpha$ -1: Subkapsüler tek veya gruplanmış epitelyal retiküler hücreler ve Hassal cisimcikleri civarındaki hücreler tarafından salgılanır.

Timosin  $\alpha$ -1; terminal deoxynükleotidyl-transferase (TdT) ekspresyonunu modüle eden kortikal timositlerin farklılaşmasını indüklemek, lenfositlerin mitozla çoğalmasını uyarma ve interferon ile makrofaj göçünü inhibe eden faktörlerin üretimini artırma gibi fonksiyonları içeren geniş bir immünomodülatör etkiye sahiptir (32).

2-Timopoyetin: Nöro-musküler transmisyonu inhibe ettiği kabul edilmekle birlikte, erken T hücre farklılaşmasını indükler ve T hücrelerinin fonksiyonunu düzenler. Timusun epitelyal retiküler hücreleri tarafından üretilir (32).

3-Timulin: Timusta subkapsüler korteks ve medulladaki epitelyal retiküler hücreler tarafından salgılanır. Biyolojik aktivite için çinkoya ihtiyaç duyar. Kan-timulin aktivitesi immün yetersizliklerde ve sağlıklı insanlarda yaş ilerledikçe azalır. Hipotiroidizm ve diabette de serumdaki timulin, düşük düzeydedir. Hipertiroid de ise timulin normal düzeyden daha yüksektir (32).

Timulin yüksek affinite ile membran reseptörlerine bağlanır ve immatür kemik iliği hücreleri ve CD3+ ve Lyt2+ pozitif hücreleri üzerine T hücre markırlarını indükler. Etkisi konsantrasyona bağlı olmakla birlikte, matür T hücrelerini, özellikle CD8 alt tiplerini de etkiler. Çalışmalar, hem yüksek hem de düşük timulin düzeylerinin timusun periferinde CD8+ hücrelerini azalttığını göstermiştir. Timulin periferde supressör T hücrelerinin güçlü bir inhibitörü olarak görünmektedir (35, 39).

ACTH, timulin sekresyonunu artırmada önemli bir role sahiptir (32).

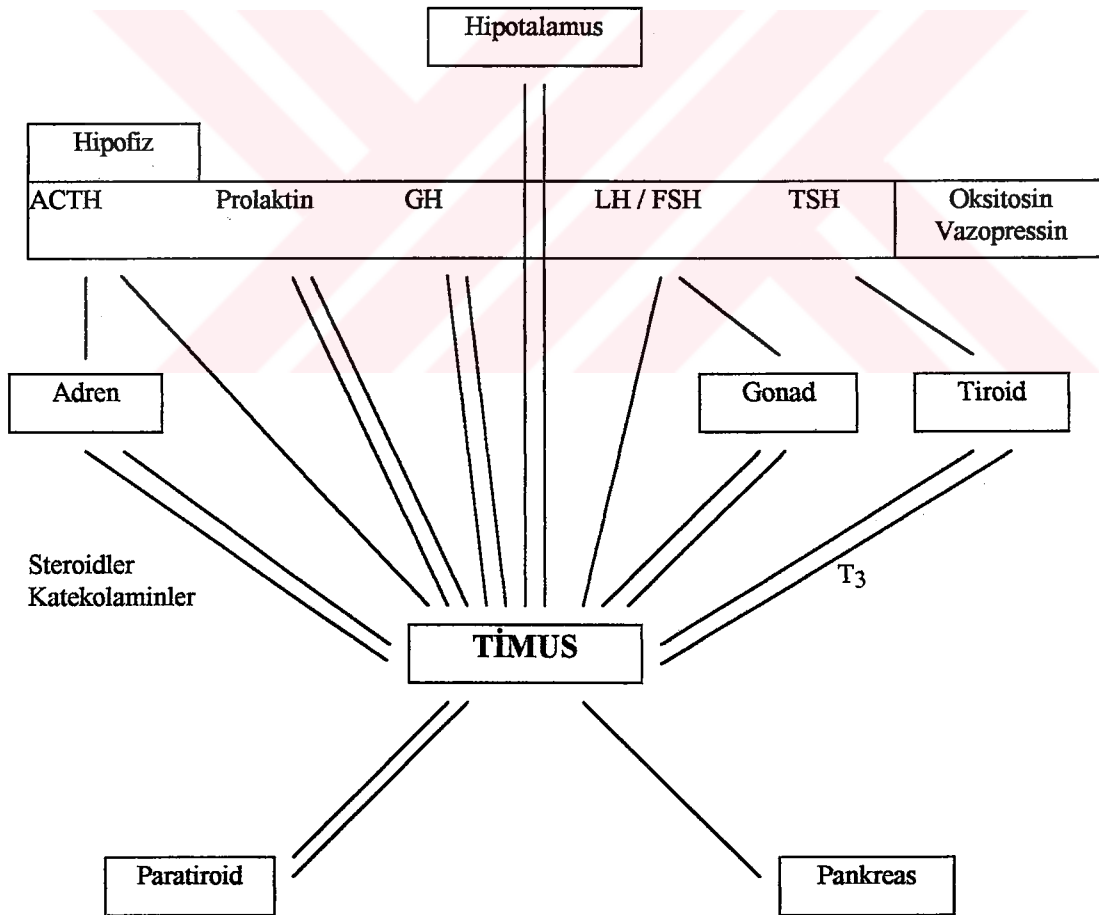
4-Timik Humoral Faktör: Timik Humoral Faktör (THF), klonal genişlemenin faaliyete geçmesi, T hücre alt tiplerinin farklılaşması ve olgunlaşması için önemlidir. THF, T hücre fonksiyonlarını artırır. Aynı zamanda malignant hastalıklarda ve otoimmün şartlarda güçlü kemoterapik olarak ve siddetli viral hastalıklarda CD4/CD8 oranlarını normalleştirmek için klinikte

gerilemesinde hızlanmaya neden olur. Kastrasyon ise aksi etki yapar (8, 13, 17, 27, 50, 65).

Hipofizer büyüme hormonu (somatotropin) özgül olmayan bir biçimde timusun gelişmesini uyarır ve tüm vücut üzerinde genel bir büyüme etkisi oluşturur (32).

Tiroid bezinden salgılanan tiroksin epitelyal retiküler hücreleri stimüle eder (8, 17, 27, 32, 65).

Yapılan bazı çalışmalarda, timusta oksitosin ve vazopressin reseptörlerinin mevcut olduğu bildirilmiştir. Fakat fonksiyonları hakkında herhangi bir bilgi mevcut değildir (6, 32).



Şekil 1: Timusun büyüklüğünü ve fonksiyonunu etkileyen endokrin faktörler (32).

## 2. MATERYAL VE METOT

Araştırma, Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi Labaratuvar hayvanları ünitesinden temin edilen Wistar-Albino cinsi ratlar üzerinde gerçekleştirildi. 21°C oda ısısında 12 saat ışık ve 12 saat karanlıkta tutulan ratlar, özel olarak yaptırılan kafeslerde beslendi. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri Yem Sanayii T.A.Ş. Elazığ Yem Fabrikasında hazırlandı. Yemlerin terkibi aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

**Tablo II: Hazırlanan Rat Yeminin Terkibi**

<b>Kuru Madde (%)</b>	93.69
<b>Ham Protein (%)</b>	34.15
<b>Ham Yağ (%)</b>	3.00
<b>Metabolik Enerji (Kcal/kg)</b>	2095
<b>Kalsiyum (%)</b>	3.36
<b>Sodyum (%)</b>	1.09
<b>Magnezyum (%)</b>	0.50
<b>Çinko (mg/kg)</b>	286.80
<b>Demir (mg/kg)</b>	920.00
<b>Bakır (mg/kg)</b>	29.33
<b>Ham Maddeler</b>	Balık unu, mısır, buğday, ayçiçeği küspesi, çavdar, mineral maddeler

Çalışmada kullanılan Ratlar, iki ana gruba ve bunların alt gruplarına ayrıldı.

**Grup A: 6 Haftalık Ratların Timus Bezi Üzerine Gonadal Hormonların Etkilerinin Işık ve Elektron Mikroskop Düzeyde İncelendiği Grup.**

**Grup A-1. Kontrol (Sham-Orşidektomi) grubu (n=10):** Bu gruba ait deney hayvanları rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alındı. Scrotum üzerindeki Raphe scroti'ye bir ensizyon yapılarak testislere kadar bütün katmanlar geçildi. Daha sonra herhangi bir işlem yapılmadan bölge dikilerek kapatıldı. Bu manipülasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı enjekte edildi.

**Grup A-2. Orşidektomi grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak orşidektomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı enjekte edildi.

**Grup A-3. Orşidektomi + Testosteron grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak orşidektomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı içerisinde 2,5mg/kg testosteron enjekte edildi.

**Grup A-4. Kontrol (Sham-Ovariektomi) grubu (n=10):** Bu gruba ait deney hayvanları rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alındı. Daha sonra hayvan yüzüstü yatırılarak, kuyruğun tabanı ile belin orta kısmı arasında kalan alanın tam ortasına gelecek şekilde küçük bir deri ensizyonu yapıldı. Ensizyonun sağında ve solunda kalan kas tabakaları sırasıyla geçilerek periton boşluğuna ulaşıldı ve herhangi bir işlem yapılmadan bölge dikilerek kapatıldı. Bu manipülasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı enjekte edildi.

**Grup A-5. Ovariectomi grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak ovariectomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı enjekte edildi.

**Grup A-6. Ovariectomi + Östrojen grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak ovariectomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı içerisinde 2,5mg/kg östrojen enjekte edildi.

**Grup A-7. Ovariectomi + Progesteron grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak ovariectomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı içerisinde 2,5mg/kg progesteron enjekte edildi.

**Grup A-8. Ovariectomi + (Östrojen+Progesteron) grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak ovariectomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı içerisinde 1,25mg/kg östrojen+1,25mg/kg progesteron enjekte edildi.

**Grup B: 12 haftalık Ratlarn Timus Bezi Üzerine Gonadal Hormonların Etkilerinin Işık ve Elektron Mikroskop Düzeyde İncelendiği Grup.**

**Grup B-1. Kontrol (Sham-Orşidektomi) grubu (n=10):** Bu gruba ait deney hayvanları rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alındı. Scrotum üzerindeki Raphe scroti'ye bir ensizyon yapılarak testislere kadar bütün katmanlar geçildi. Daha sonra herhangi bir işlem yapılmadan bölge dikilerek kapatıldı. Bu manipülasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı enjekte edildi.

**Grup B-2. Orşidektomi grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak orşidektomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı enjekte edildi.

**Grup B-3. Orşidektomi + Testosteron grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak orşidektomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı içerisinde 2,5mg/kg testosteron enjekte edildi.

**Grup B-4. Kontrol (Sham-Ovariektomi) grubu (n=10):** Bu gruba ait deney hayvanları rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alındı. Daha sonra hayvan yüzüstü yatırılarak, kuyruğun tabanı ile belin orta kısmı arasında kalan alanın tam ortasına gelecek şekilde küçük bir deri ensizyonu yapıldı. Ensizyonun sağında ve solunda kalan kas tabakaları sırasıyla geçilerek periton boşluğuna ulaşıldı ve herhangi bir işlem yapılmadan bölge dikilerek kapatıldı. Bu manipülasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı enjekte edildi.

**Grup B-5. Ovariektomi grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak ovariektomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı enjekte edildi.

**Grup B-6. Ovariektomi + Östrojen grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak ovariektomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı içerisinde 2,5mg/kg östrojen enjekte edildi.

**Grup B-7. Ovariektomi + Progesteron grubu (n=10):** Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak ovariektomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra

başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı içerisinde 2,5mg/kg progesteron enjekte edildi.

**Grup B-8. Ovariectomi + (Östrojen+Progesteron) grubu (n=10):**  
Rompun (5mg/kg) ve ketamin (60mg/kg) kombinasyonu ile genel anesteziye alınan hayvanlara cerrahi olarak ovariectomi yapıldı. Operasyondan 1 hafta sonra başlamak üzere, 2 günde bir 3 hafta süresince deri altı yolla 0,1ml susam yağı içerisinde 1,25mg/kg östrojen+1,25mg/kg progesteron enjekte edildi.

Deney süreleri sonunda, Grup A ve B'ye ait tüm hayvanlar rompun-ketamin kombinasyonu ile genel anesteziye alındıktan sonra, ışık mikroskopik incelemeler için %10'luk formaldehit tespit solusyonu, elektron mikroskopik incelemeler için, 0.2 M fosfat tamponunda hazırlanmış glutraldehit-paraformaldehid (pH 7.4) tespit solüsyonu kullanılarak, vasküler perfüzyonla öldürüldü. Grup A ve B'ye ait ratların timus bezleri dikkatli bir şekilde çıkartılıp çevre dokulardan ayıkladıktan sonra tartıldı.

Işık mikroskopik incelemeler için, timustan alınan doku örnekleri, daha sonra dereceli alkol serileriyle başlayan normal ışık mikroskopik prosedürler uygulanarak parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5-6 $\mu$  kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler, tüm yapıyı gözden geçirmek amacıyla, Hematoxilen-Eosin, Dominici Mast Hücresi boyası ve Crossman'ın üçlü boyası ile boyandı. Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Olympus BH-2) incelendi. Önemli bulgular mikrofotografi ile tespit edildi.

Elektron mikroskopik incelemeler için alınan timus doku örnekleri, 0.2 M fosfat tamponunda hazırlanmış glutraldehid+paraformaldehid (pH 7.4) fiksasyonunda 2-4 saat tesbit edildi. Tesbitten sonra dokular, fosfat tamponuyla yıkandı. Daha sonra, %1'lik Osmik asitte +4 °C'de 2 saat süreyle ikinci defa tespit edilen dokular tekrar fosfat tamponu ile yıkandı. Tedricen artan dereceli etil alkol serilerinde 10'ar dakika bekletilerek dehydrate edildi. Propilen oksitte şeffaflaştırılan dokular DDSA (2-Dodecenylsuccinic acid anhydride) + Araldit Cy 212 + BDMA (N,N-Dimethyl-Benzylamine) + DBP (Dibutyl Phthalate)'tan oluşan karışıma, jelatin kapsül içinde gömüldü.

Hazırlanan elektron mikroskopik bloklardan yarı ince (1 $\mu$ ) ve ince (500-600 A<sup>0</sup>) kesitler alındı. Yarı ince kesitler toluidin blue ile boyanarak ışık

mikroskopik incelemeler için kullanıldı. İnce kesitler ise kurşun sitrat-uranil asetat'la boyanarak Carlzeiss-900 elektron mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

Ağırlıkları tartılan timus dokusunun istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arasındaki farkın tespiti için timus ağırlıkları varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar Aritmetik Ortalama±Standart Sapma (SS) şeklinde tablolara geçirildi. Ayrıca değerler grafikler ile de gösterildi.



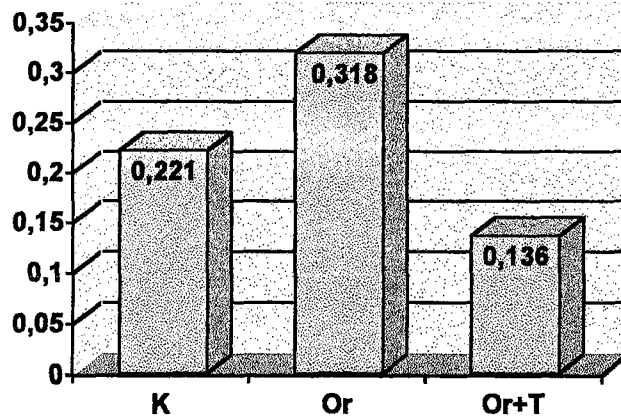
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Orşidektomi ve Orşidektomi Sonrası Uygulanan Testosteronun Timus Bezi Üzerine Etkisi:

Çalışmamızda, hem 6 haftalık hem de 12 haftalık orşidektomili ratların timus ağırlıklarında, kontrol (sham-orşidektomi) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın meydana geldiği gözlemlendi ( $p < 0,001$ ). Orşidektomi sonrası testosteron uygulanan ratların timus ağırlıkları, kontrol ve orşidektomi gruplarıyla karşılaştırıldığında düşük bulundu. Bu düşüşün, istatistiksel açıdan hem kontrol hem de orşidektomi grubuna göre anlamlı olduğu ( $p < 0,001$ ) tespit edildi (Tablo III, IV ve Grafik 1, 2).

**Tablo III:** 6 haftalık erkek kontrol (Sham-orşidektomi), orşidektomi ve orşidektomi sonrası testosteron uygulanan grupların timus ağırlıkları (gr/100 gr vücut ağırlığı) tablo halinde verilmiştir.

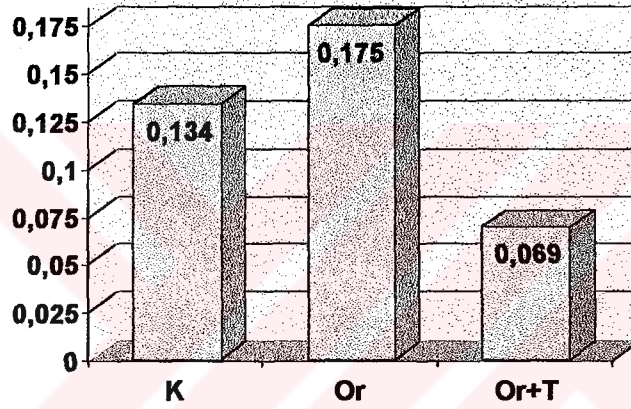
<i>Gruplar</i>	<i>n</i>	<i>Ortalama±SS</i>
Kontrol	10	0.221±0.014
Orşidektomi	10	0.318±0.013
Orşidektomi+Testosteron	10	0.136±0.008



**Grafik 1:** 6 haftalık erkek kontrol (K) (Sham-orşidektomi), orşidektomi (Or) ve orşidektomi sonrası testosteron (Or+T) uygulanan grupların timus ağırlıkları (gr/100 gr vücut ağırlığı) grafiksel olarak verilmiştir.

**Tablo IV:** 12 haftalık erkek kontrol (Sham-orşidektomi), orşidektomi ve orşidektomi sonrası tetosteron uygulanan grupların timus ağırlıkları (gr/100 gr vücut ağırlığı) tablo halinde verilmiştir.

<i>Gruplar</i>	<i>n</i>	<i>Ortalama±SS</i>
Kontrol	10	0.134±0.014
Orşidektomi	10	0.175±0.005
Orşidektomi+Testosteron	10	0.069±0.007



**Grafik 2:** 12 haftalık erkek kontrol (K) (Sham-orşidektomi), orşidektomi (Or) ve orşidektomi sonrası testosteron (Or+T) uygulanan grupların timus ağırlıkları (gr/100 gr vücut ağırlığı) grafiksel olarak verilmiştir.

Hematoksilen-Eosin, Crossman'ın üçlü boyası, Dominici Mast hücresi boyası ve Toluidin blue ile boyanan her iki gruba ait (6 ve 12 haftalık) ışık mikroskopik preparatlar incelendiğinde, kontrol (sham-orşidektomi) grubu timus dokularının normal yapıda olduğu gözlemlendi. Timus dokusu dıştan bir kapsül ile çevrelenmişti. Korteks ve medulla kolaylıkla ayırt ediliyordu (Resim 1, 2, 3).

Orşidektomi (6 ve 12 haftalık) grubuna ait timus dokuları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, korteksin yer yer daha geniş bir alan teşkil ettiği gözlemlendi. Korteks ve medulla yapısı kontrol grubuna benzemektedir (Resim 4). Yarı ince kesitler incelendiğinde lenfositlerin mitotik aktivite gösterdikleri gözlemlendi (Resim 5).

Orşidektomi sonrası testosteron uygulanan gruplarda (6 ve 12 haftalık) ise, korteks ve medulla sınırı ayırımı yapmak oldukça güçtü. Subkapsüler kortekste lenfosit popülasyonu belirgin bir şekilde azalmıştı. Medullada kan damarları ve bağ doku yoğun olarak gözlenmekteydi. Timusu çevreleyen bağ doku kapsülü içerisinde çok sayıda makrofajlar ve parenkim içerisinde tingible-body diye isimlendirilen aktif makrofajlar yoğun olarak gözlemlendi (Resim 6, 7, 8). Yine timik kapsülü oluşturan bağ dokuda timus parankiminde mast hücreleri yoğun olarak gözlemlendi (Resim 9, 10). Yarı ince kesitlerde kortekste mitotik aktivite azalmış ve apoptotik cisimciklerin sayısı artmıştı (Resim 11). Kapillerler oldukça genişlemişti (Resim 12). Lenfositler ve epitelyal retiküler hücreler arasında içi boş vakuolize alanlar gözlemlendi (Resim 13).

Elektron mikroskopik incelemelerde, kontrol grubu (6 ve 12 haftalık) timus dokularının hem korteksinin hem de medullasının normal yapıda oldukları gözlemlendi. Lenfositler ve epitelyal retiküler hücrelerde herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Timik kortekste az miktarda fagositik materyal içeren makrofajlar gözlemlendi (Resim 14, 15).

Sadece orşidektomi yapılan her iki grupta (6 ve 12 haftalık) timus dokusu, mikroskopikal olarak, kontrol grubu timus dokularına benzerlik gösterdi. Timik korteks mitotik figürler içermekteydi (Resim 16).

Orşidektomi sonrası testosteron hormonu uygulanan gruplar (6 ve 12 haftalık) kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, timik kortekste lenfositlerin granüllü endoplazmik retikulum hücre organellerinin genişlemiş olduğu gözlemlendi (Resim 17, 18). Makrofajlar sitoplazmalarında fagositik materyalleri (elektrondan yoğun granüller, dejenere olan lenfositler vs.) bol miktarda içermekteydiler (Resim 19).

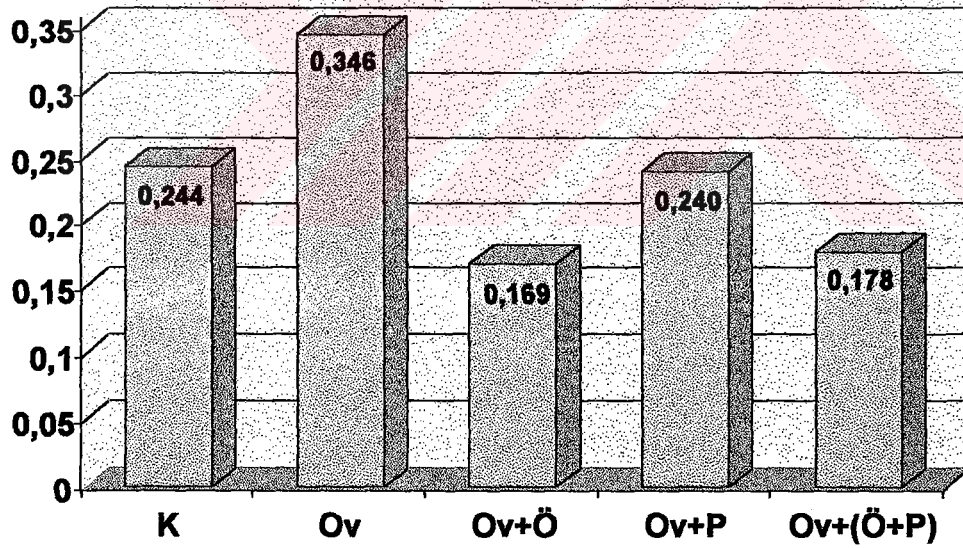
Hem korteks hem de medullada epitelyal retiküler hücrelerin tüm gruplarda normal yapıda oldukları gözlemlendi. Preparatlarımızda şekillenmekte olan Hassal korpüskülleri dışında olgun Hassal korpüskülüne rastlanmadı.

### **3.2. Ovariectomi ve Ovariectomi Sonrası Östrojen ve Progesteronun Timus Bezi Üzerine Etkisi:**

Çalışmamızda, hem 6 haftalık hemde 12 haftalık ovariectomili ratların timus ağırlıklarında, kontrol (sham-ovariectomi) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın meydana geldiği gözlemlendi (6 haftalık için  $p < 0.001$ , 12 haftalık için  $p < 0.005$ ). Ovariectomi sonrası östrojen uygulanan ratların timus ağırlıklarında, kontrol ve ovariectomi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşün meydana geldiği gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). Ovariectomi sonrası progesteron uygulanan ratların timus ağırlıkları, kontrol ve ovariectomi gruplarıyla karşılaştırıldığında düşük bulundu. Bu düşüşün, istatistiksel açıdan ovariectomi grubuna göre anlamlı ( $p < 0.001$ ), kontrol grubuna göre anlamsız olduğu ( $p > 0.05$ ) tespit edildi. Ovariectomi sonrası östrojen+progesteron uygulanan ratların timus ağırlıkları, kontrol ve ovariectomi gruplarıyla karşılaştırıldığında düşük bulundu. Bu düşüşün, istatistiksel açıdan hem kontrol (6 haftalık için  $p < 0.001$ , 12 haftalık için  $p < 0.005$ ) hem de ovariectomi grubuna göre anlamlı olduğu tespit edildi (Tablo V, VI ve Grafik 3, 4).

**Tablo V:** 6 haftalık dişi kontrol (Sham-ovarietomi), ovariectomi ve ovariectomi sonrası östrojen, progesteron ve östrojen+progesteron uygulanan grupların timus ağırlıkları (gr/100 gr vücut ağırlığı) tablo halinde verilmiştir.

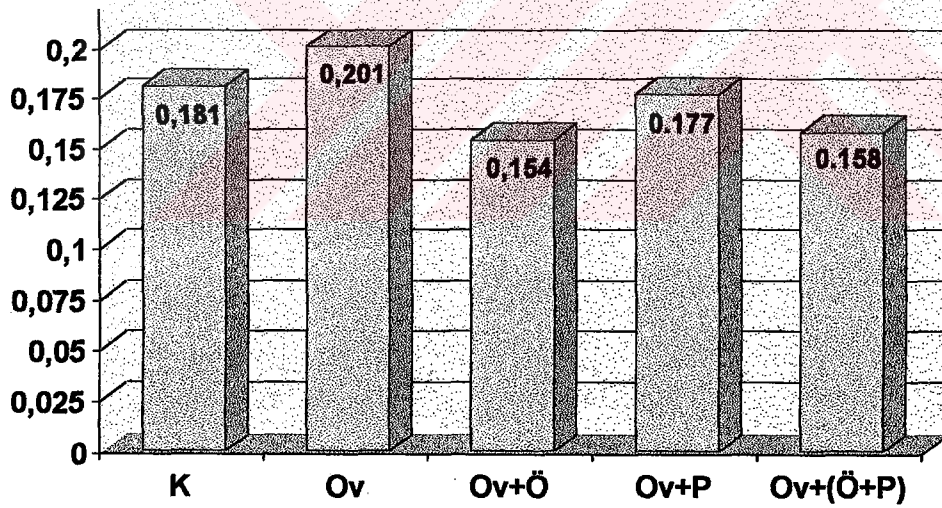
<b>Gruplar</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama±SS</b>
Kontrol	10	0.244±0.009
Ovariectomi	10	0.346±0.020
Ovariectomi+Östrojen	10	0.169±0.017
Ovariectomi+Progesteron	10	0.240±0.009
Ovariectomi+(Öst.+Prog.)	10	0.178±0.008



**Grafik 3:** 6 haftalık dişi kontrol (K) (Sham-ovarietomi), ovariectomi (Ov) ve ovariectomi sonrası östrojen (Ov+Ö), progesteron (Ov+P) ve östrojen+progesteron (Ov+(Ö+P)) uygulanan grupların timus ağırlıkları (gr/100 gr vücut ağırlığı) grafiksel olarak verilmiştir.

**Tablo VI:** 12 haftalık dişi kontrol (Sham-ovariectomi), ovariectomi ve ovariectomi sonrası östrojen, progesteron ve östrojen+progesteron uygulanan grupların timus ağırlıkları (gr/100 gr vücut ağırlığı) tablo halinde verilmiştir.

<i>Gruplar</i>	<i>n</i>	<i>Ortalama±SS</i>
Kontrol	10	0.181±0.011
Ovariectomi	10	0.201±0.013
Ovariectomi+Östrojen	10	0.154±0.001
Ovariectomi+Progesteron	10	0.177±0.001
Ovariectomi+(Öst.+Prog.)	10	0.158±0.016



**Grafik 4:** 12 haftalık dişi kontrol (K) (Sham-ovariectomi), ovariectomi (Ov) ve ovariectomi sonrası östrojen (Ov+Ö), progesteron (Ov+P) ve östrojen+progesteron (Ov+(Ö+P)) uygulanan grupların timus ağırlıkları (gr/100 gr vücut ağırlığı) grafiksel olarak verilmiştir.

Her iki gruba ait (6 ve 12 haftalık) ışık mikroskopik preparatlar incelendiğinde kontrol (sham-ovariektomi) grubu timus dokularının normal yapıda olduğu gözlemlendi.

Ovariektomi sonrası timus dokusu, kontroller ile karşılaştırıldığında, kortekste lenfosit popülasyonunun yer yer daha yoğun olduğu ve biraz daha fazla oranda yer teşkil ettiği gözlemlendi. Kortiko-medullar sınır kolaylıkla ayırt ediliyordu (Resim 20).

Ovariektomi sonrası östrojen uygulanan grupların (6 ve 12 haftalık) timus dokusunda korteks ve medulla sınırı ayırt edilemiyordu. Timik involusyon belirgin derecede gözlemlendi (Resim 21). Timik kortekste lenfosit yoğunluğunda azalma, medullada bağ doku teşekkülü ve tingible-body diye isimlendirilen aktif makrofajlar gözlemlendi (Resim 22). Östrojen uygulaması sonrası hem timusu çevreleyen kapsülde hem de gerilemekte olan timus lob parenkiminde yoğun olarak mast hücreleri dikkati çekmekteydi (Resim 23, 24). Timik kortekste oldukça iri olan makrofajlar, apoptotik lenfositlere yakın olarak gözlemlendi (Resim 25). Ayrıca yarı ince kesitlerde çok sayıda makrofajlar ve genişlemiş kan damarları ışık mikroskopik olarak gözlemlendi (Resim 26). Kontrollerden farklı olarak hem kortekste hem de medullada sitoplazması vakuolize görünümlü hücreler gözlemlendi (Resim 27).

Ovariektomi sonrası progesteron uygulanan gruplarda, timus dokusunun her lobunda gözlenmemekle birlikte, timik korteksin azda olsa gerilediği gözlemlendi. Kortiko-medullar sınır ayırt ediliyordu. Kontrollere yakın bulgular mevcuttu (Resim 28).

Ovariektomi sonrası östrojen+progesteron uygulanan gruplar, östrojen uygulanan gruplar ile benzer bulgular gösterdi. Kortiko-medullar sınır bu gruplarda da ayırt edilemiyordu. Timik kortekste, lenfosit popülasyonunda azalma, doku kapsülünde mast hücreleri (Resim 29), kortekste az sayıda iri makrofajlar (Resim 30), yarı ince kesitlerde sitoplazması vakuolize görünümlü hücreler (Resim 31) ve genişlemiş kan damarları gözlemlendi.

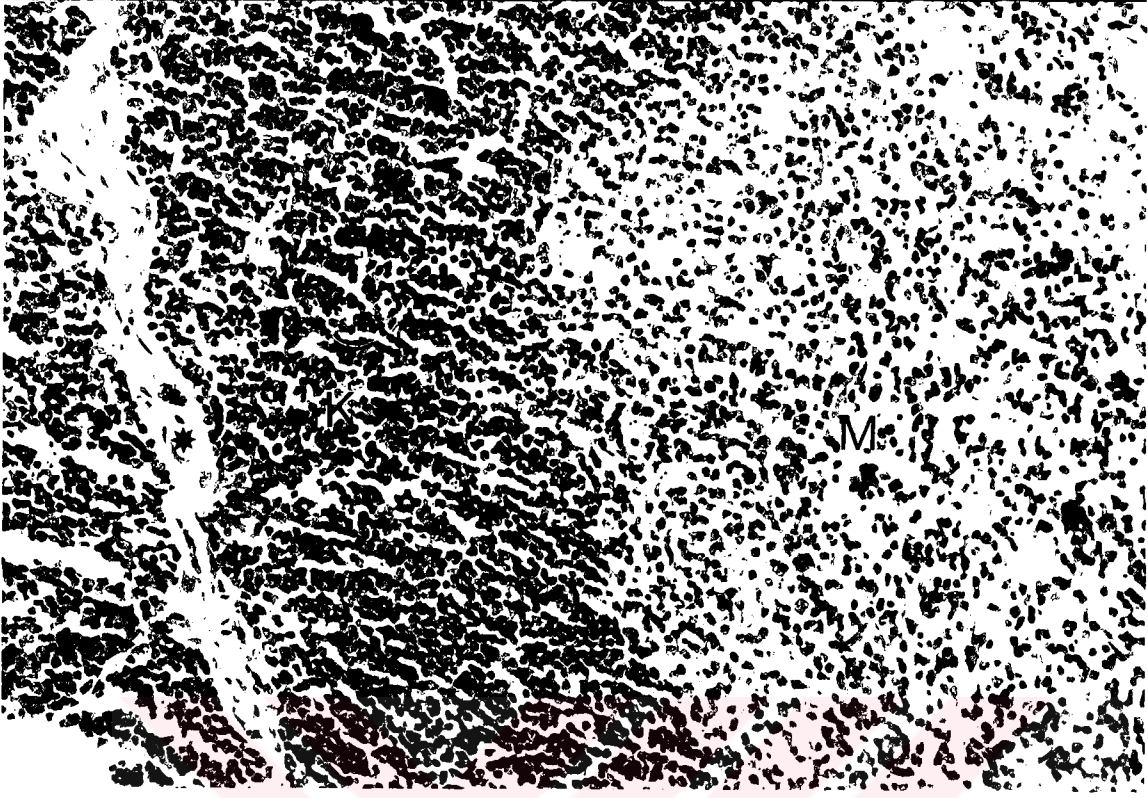
Elektron mikroskopik incelemelerde, kontrol grubu (6 ve 12 haftalık) timus dokularının hem korteksindeki hem de medullasındaki lenfositlerin ve epitelyal retiküler hücrelerin normal yapıda oldukları gözlemlendi (Resim 32).

Sadece ovariektomi yapılan her iki grupta (6 ve 12 haftalık) timus dokusu, mikroskopikal olarak, kontrol grubu timus dokularına benzerdi (Resim 33).

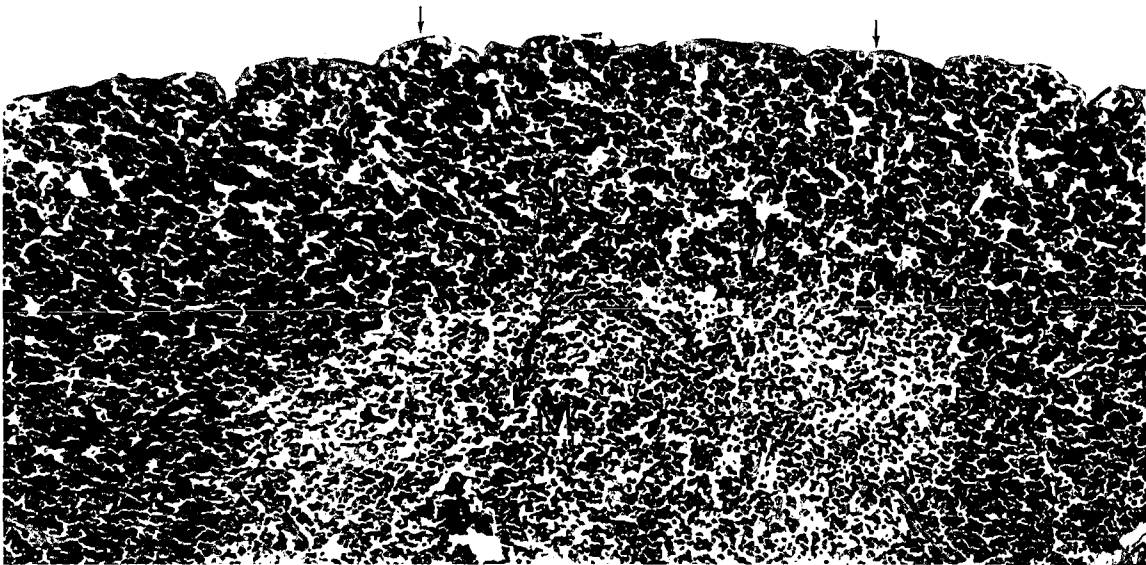
Ovariektomi sonrası östrojen hormonu uygulanan gruplar (6 ve 12 haftalık) kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, timik kortekste lenfositlerin granüllü endoplazmik retikulum hücre organellerinin genişlemiş oldukları, makrofajların sitoplazmalarında fagositik materyalleri (elektrondan yoğun granüller, dejenere olan lenfositler vs.) bol miktarda içermiş oldukları gözlemlendi (Resim 34, 35).

Ovariektomi sonrası progesteron uygulanan gruplar, kontrol gruplarına benzer bulgular içerdi. Lenfositler ve epitelyal retiküler hücreler normal görünümündü (Resim 36). Kortekste gözlemlenen makrofajlar östrojen gruplarına oranla daha az miktarda fagositik materyal içeriyordu (Resim 37).

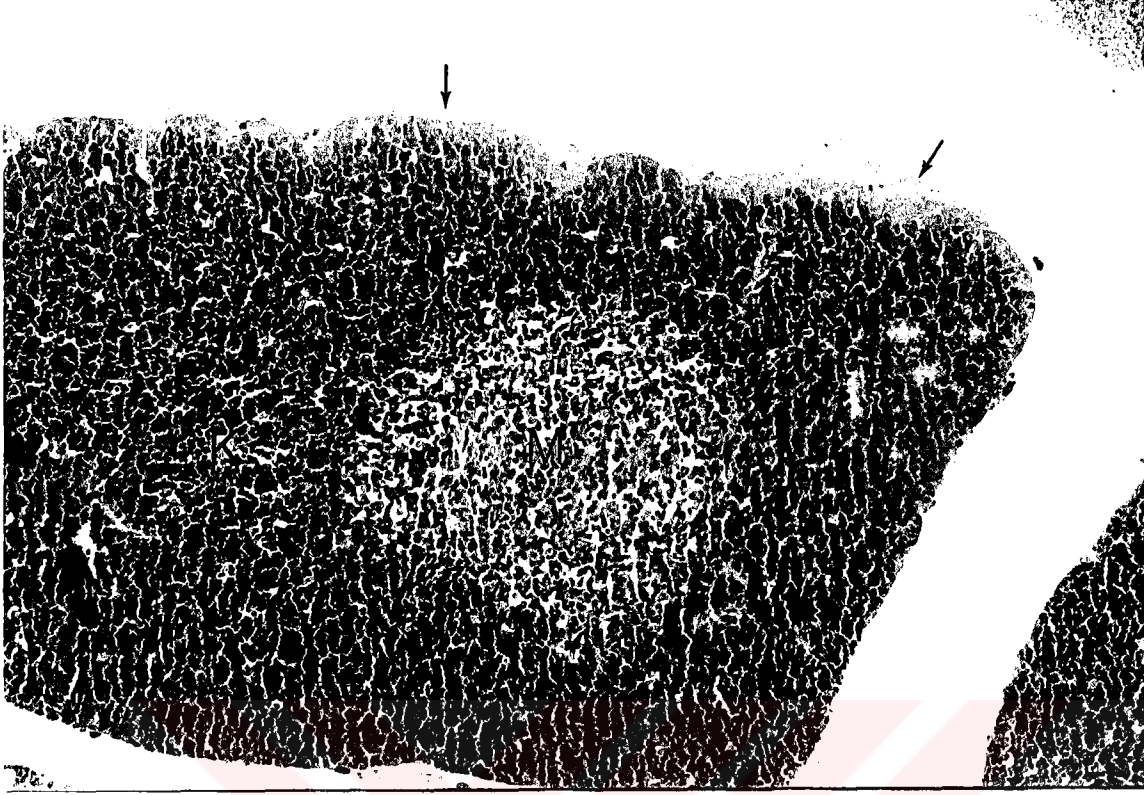
Ovariektomi sonrası östrojen+progesteron uygulanan gruplar, ovariektomi sonrası östrojen uygulanan gruplara benzer bulgular gösterdi. Timik kortekste lenfositlerin granüllü endoplazmik retikulum hücre organellerinin genişlemiş oldukları (Resim 38) ve makrofajların sitoplazmalarının çok miktarda fagositik materyal içerdikleri gözlemlendi (Resim 39).



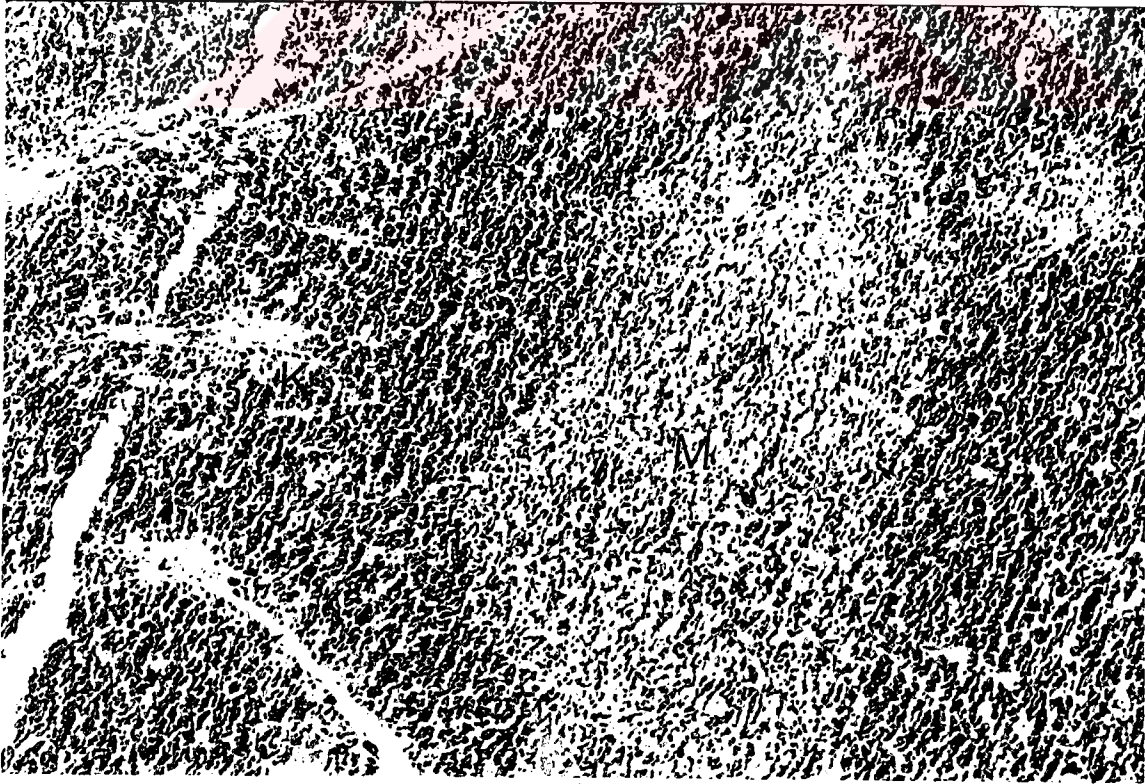
Resim 1: 6 haftalık erkek kontrol (sham-orşidektomi) grubuna ait timus dokusundan alınan bir kesit. Korteks (K), Medulla (M), Kapsül (\*). H.E. X 20.



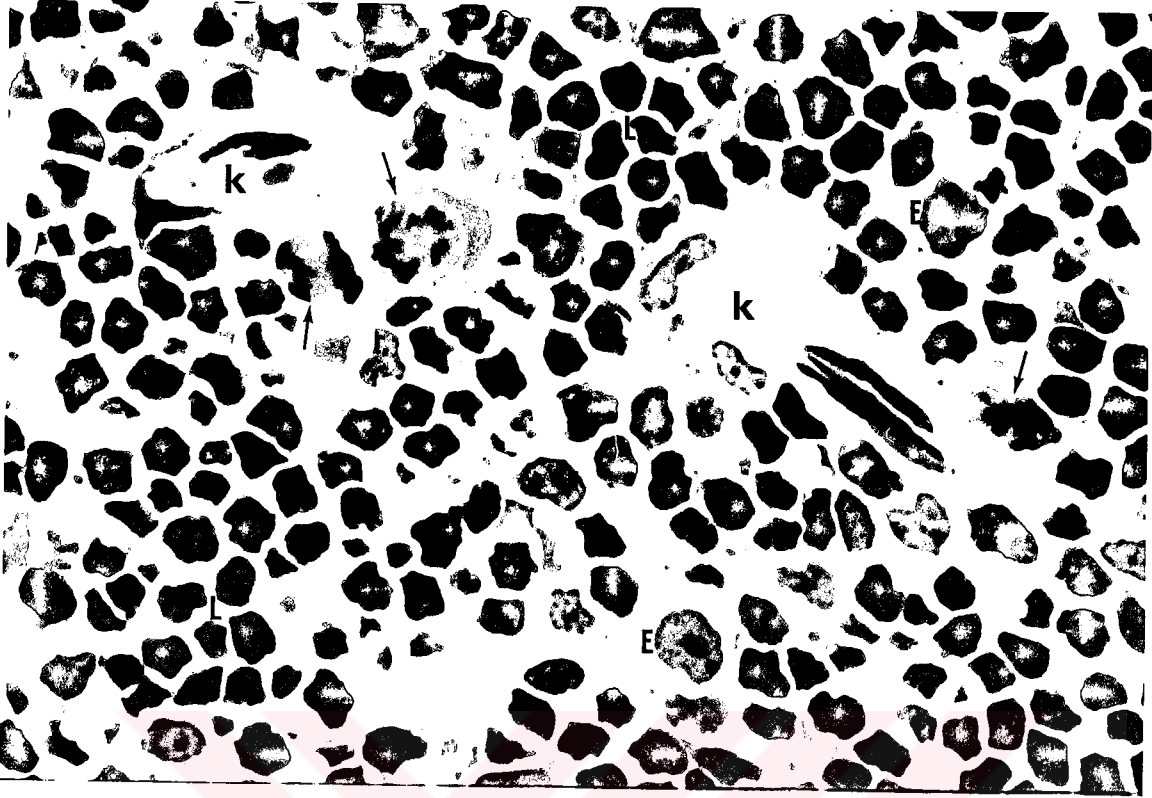
Resim 2: 12 haftalık erkek kontrol (sham-orşidektomi) grubuna ait timus dokusundan alınan bir kesit. Korteks (K), Medulla (M), Kapsül (oklar). Crossman'ın üçlü boyası, X 10.



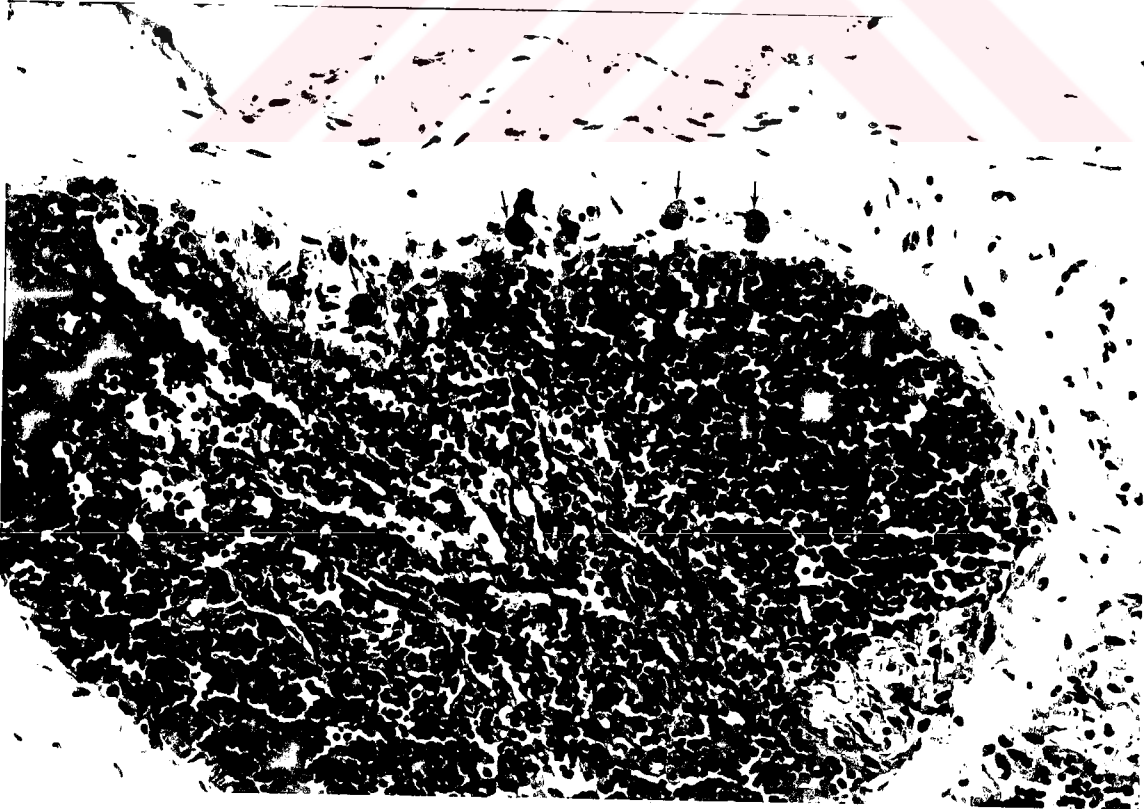
**Resim 3:** 12 haftalık erkek kontrol (sham-orşidektomi) grubuna ait timus dokusundan alınan bir kesit. Korteks (K), Medulla (M), Kapsül (oklar). Dominici Mast Hücresi Boyası, X 10.



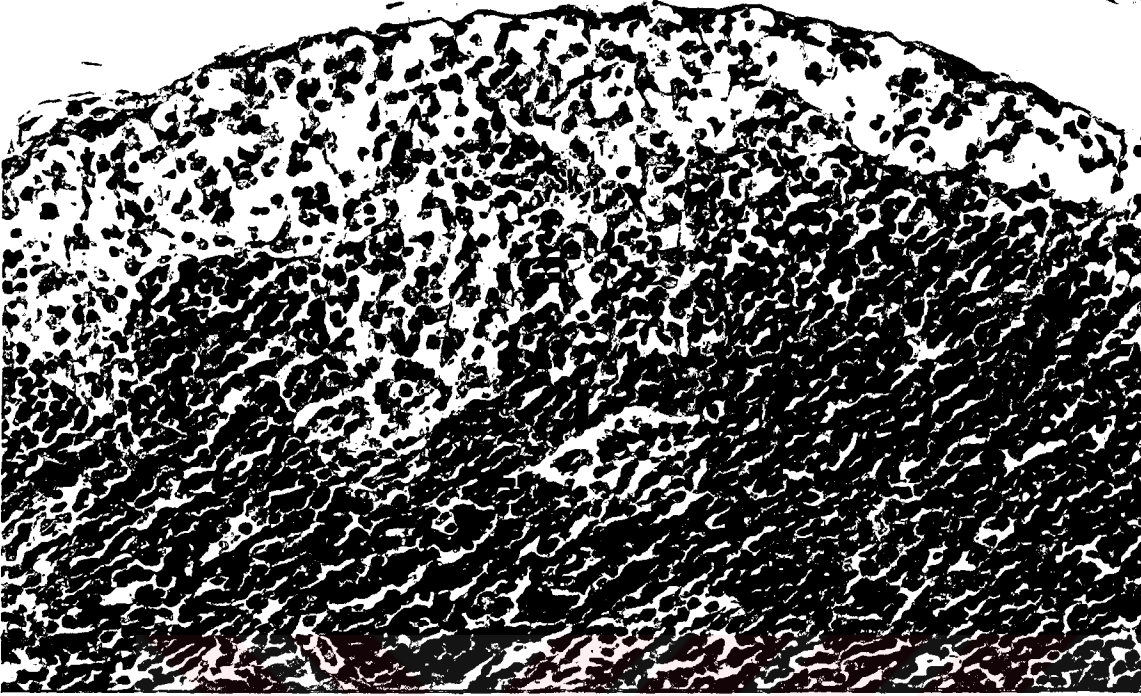
**Resim 4:** 6 haftalık erkek orşidektomi yapılan gruba ait timus dokusunun görünümü. Korteks (K), Medulla (M), Kapsül (oklar). H.E., X 10.



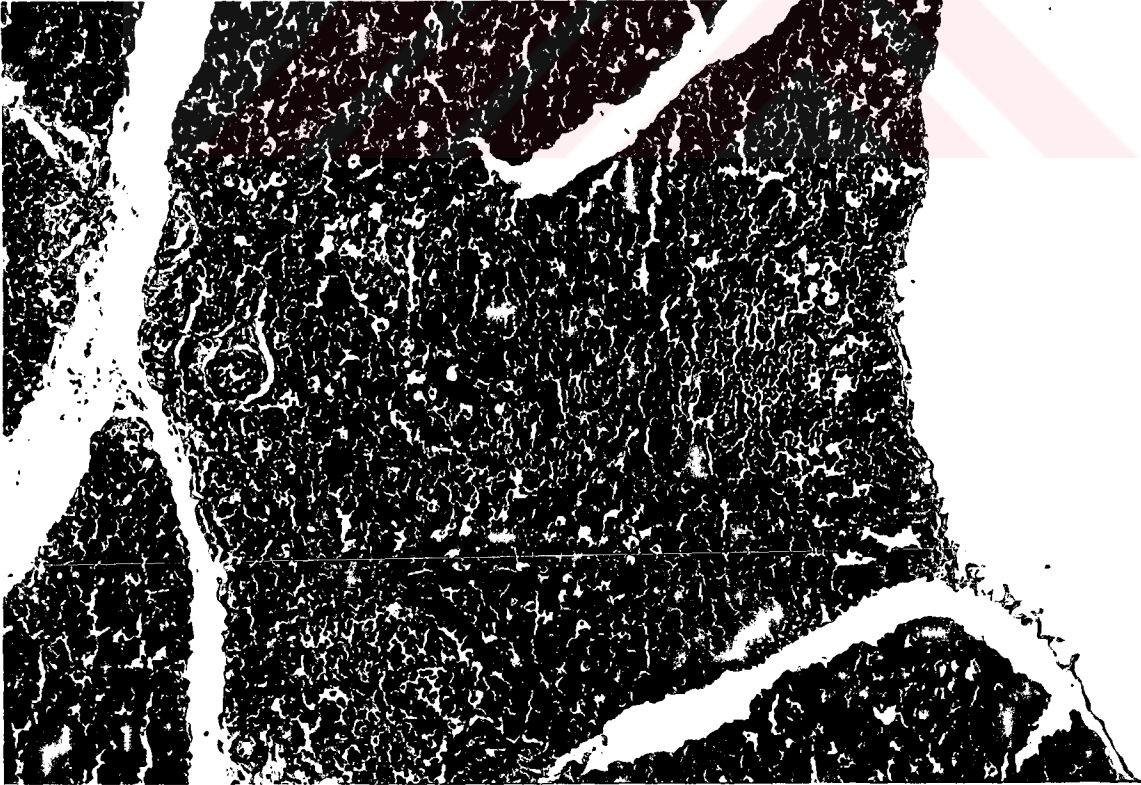
Resim 5: Toluidin blue ile boyanmış 12 haftalık orşidektomi grubuna ait timus korteksinin yarı ince kesit görünümü. Mitotik figürler (oklar), Epitelyal hücreler (E), Lenfositler (L), Kan damarları (k). X 100



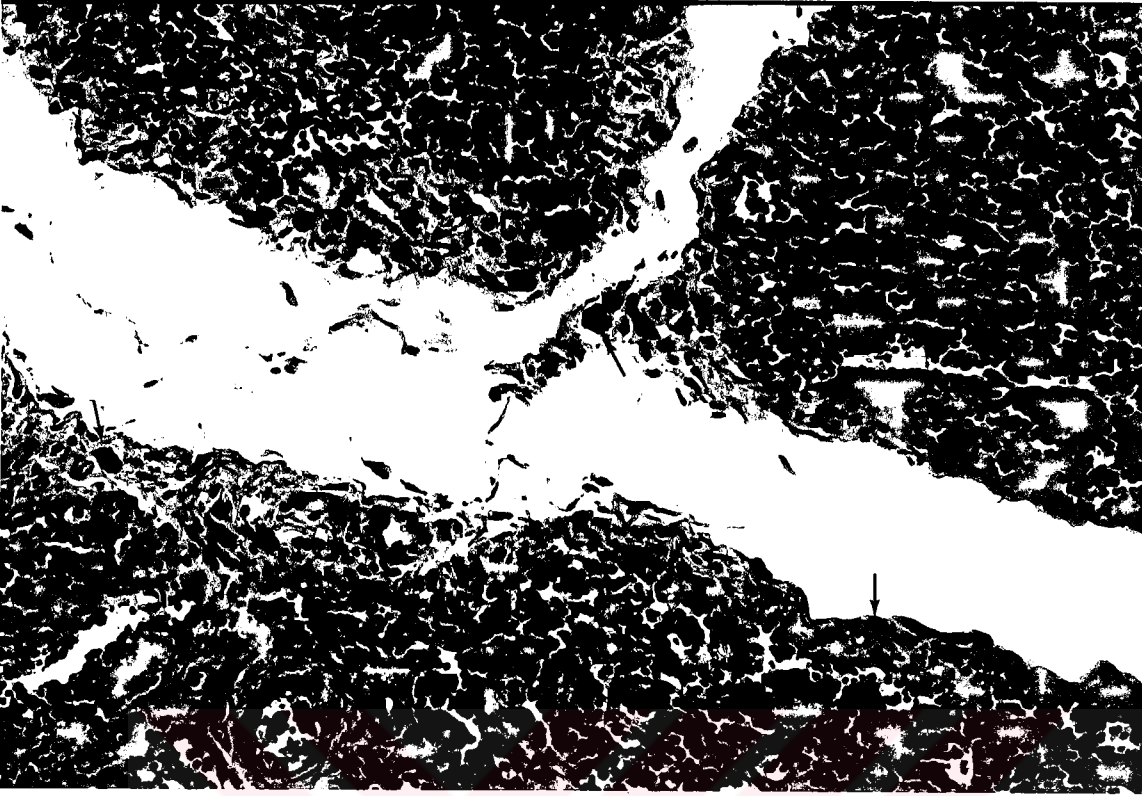
Resim 6: Orşidektomi sonrası testosteron uygulanan 6 haftalık gruba ait timus dokusunun görünümü. Kapsül içerisinde çok sayıda makrofajlar (oklar) ve parankime oranla stromada artış gözlenmekte. Crossman'ın üçlü boyası, X 20.



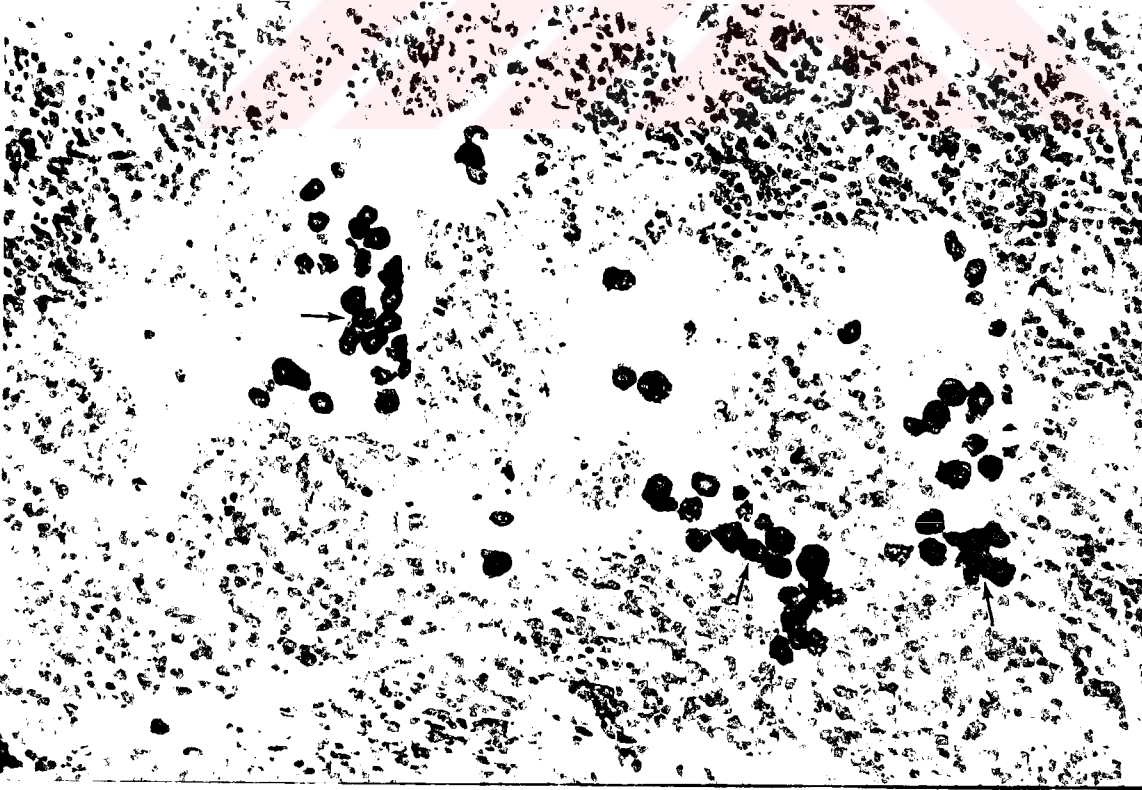
**Resim 7:** 12 haftalık orşidektomi sonrası testosteron uygulanan grubun timus dokusunda, subkapsüler kortekste lenfosit popülasyonunun azaldığı gözlenmekte. Crossman'ın üçlü boyası, X 40.



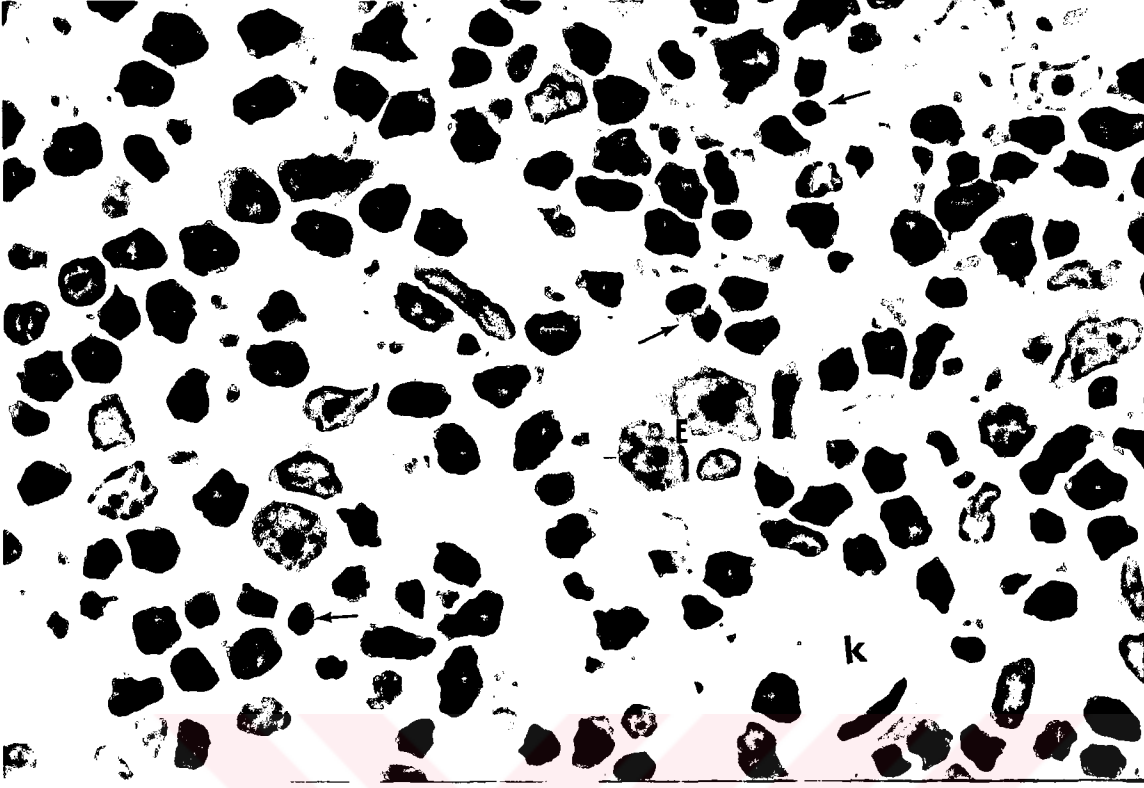
**Resim 8:** 6 haftalık orşidektomi sonrası testosteron uygulanan timus dokusunun görünümü. Korteks ve medulla sınırı ayırt edilememekte, medullada bağ doku teşekkülü (.) ve yaygın tingible-body makrofajlar (oklar) dikkati çekmekte. Crossman'ın üçlü boyası, X 20.



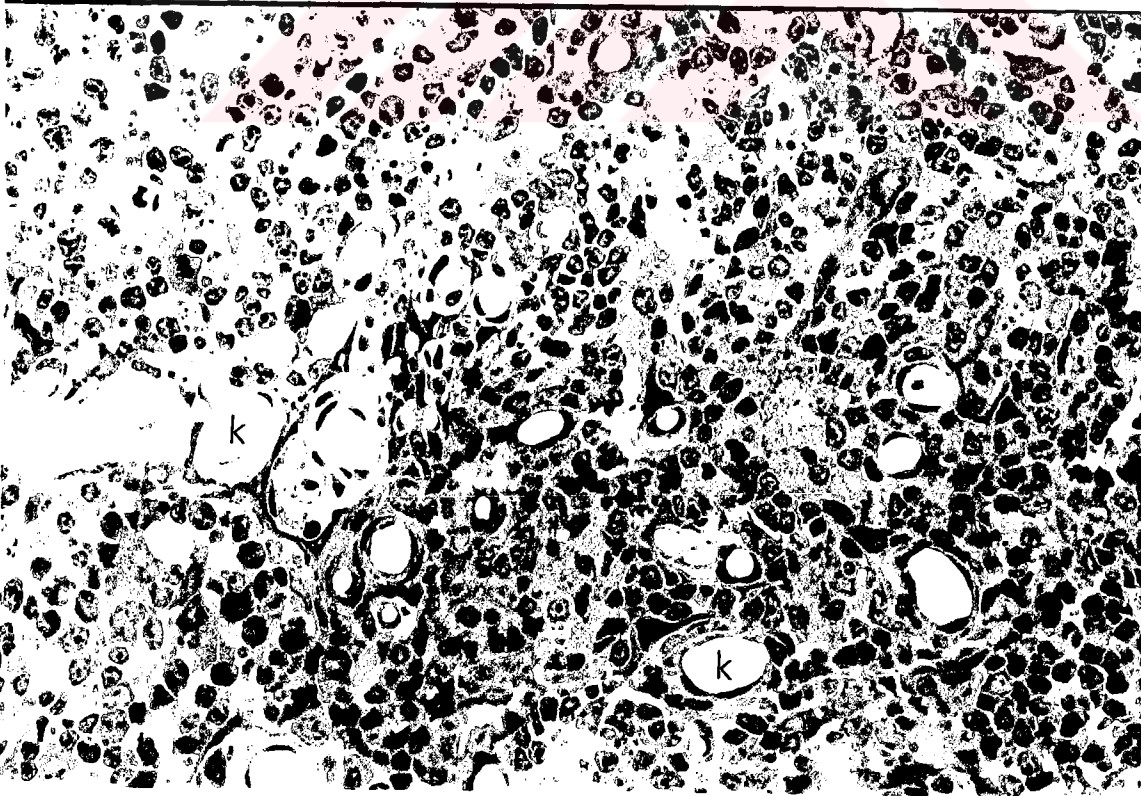
**Resim 9:** 12 haftalık testosteron uygulanmasından sonra timus kapsülünde çok sayıda mast hücreleri (oklar) gözlenmekte. H.E. X 10.



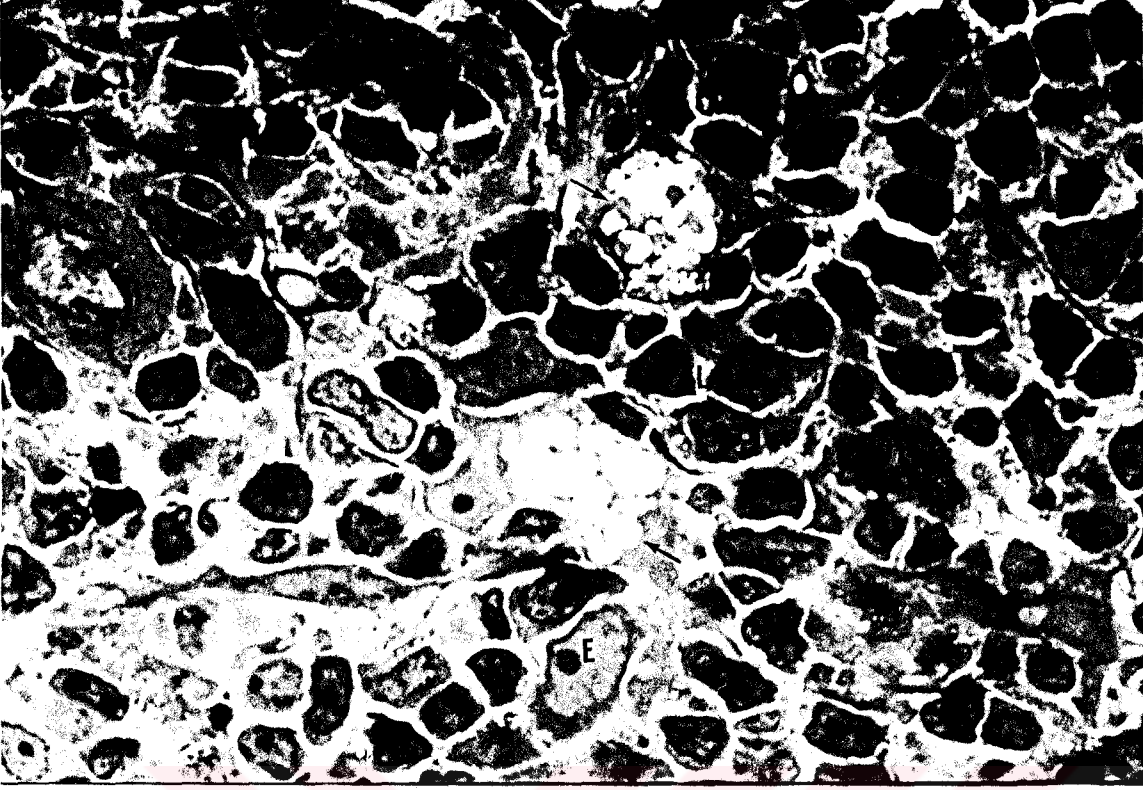
**Resim 10:** 12 haftalık orşidektomi sonrası testosteron uygulamasından sonra lenfositlerin kaybolduğu alanlarda gözlemlenen çok sayıda mast hücreleri (oklar). Dominici Mast Hücre Boyası. X 20.



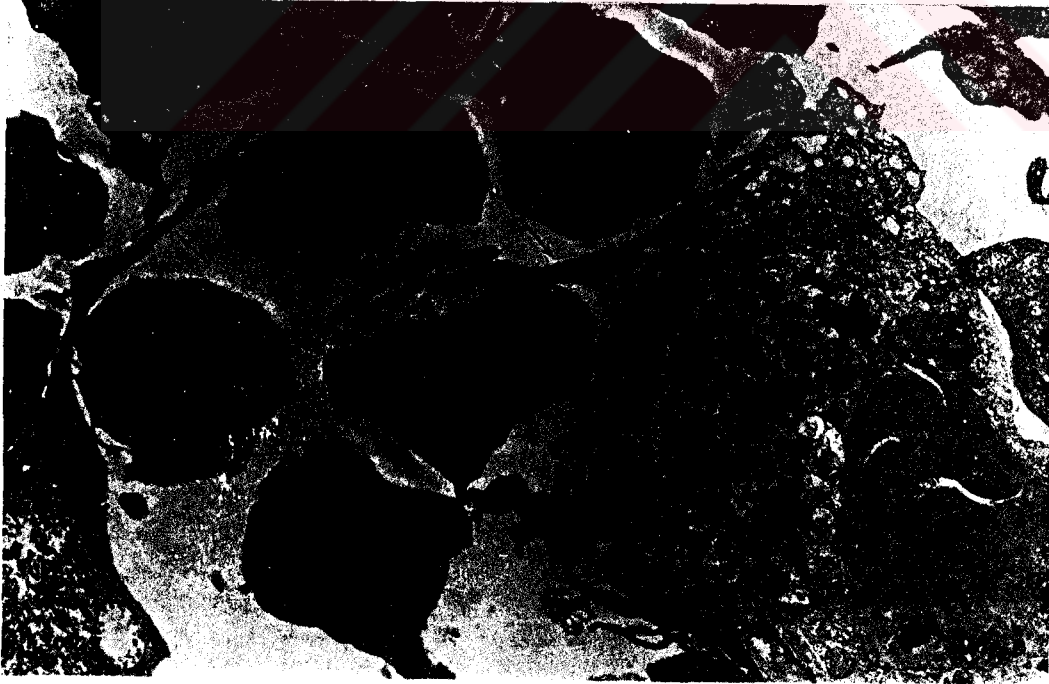
**Resim 11:** 12 haftalık orşidektomi sonrası testosteron uygulamasından sonra timus korteksinde apoptozise giden piknotik çekirdekli lenfoid hücreler gözlenmekte (oklar). Epitelyal Retiküler Hücre (E), Kan Damarı (k). Toluidin blue, X 100.



**Resim 12:** 6 haftalık orşidektomi sonrası testosteron uygulanan grupta, genişlemiş kan damarları (k) gözlenmekte. Toluidin blue, X 40.



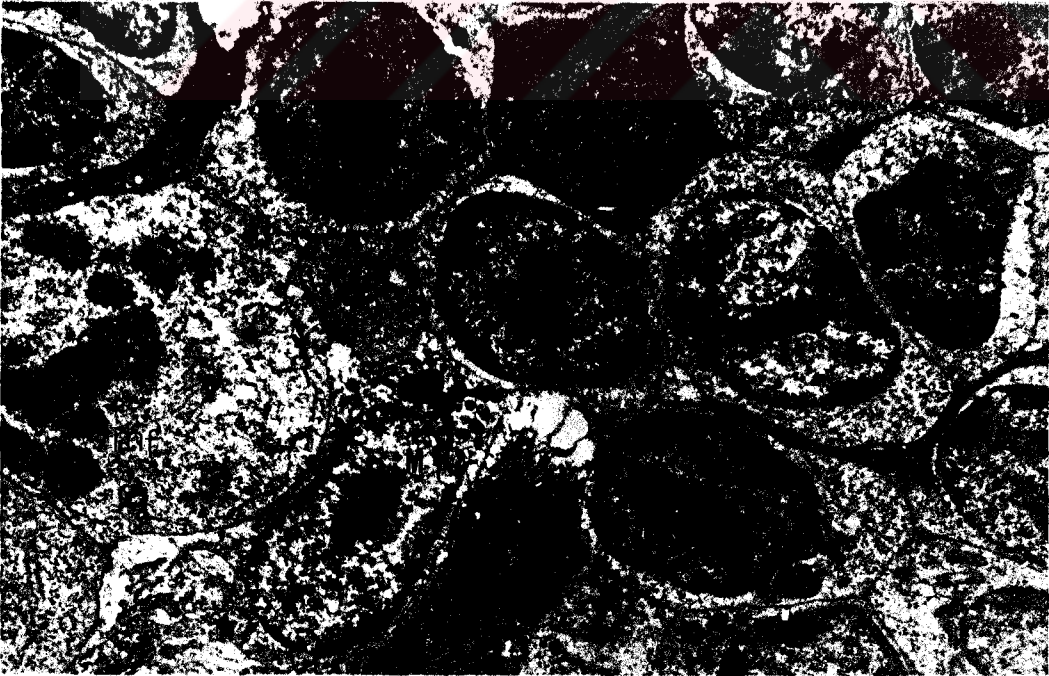
**Resim 13:** 12 haftalık orşidektomi testosteron uygulanan grupta, timus medullasında boş vakuolize alanlar (ok başları) gözlenmekte. Lenfositler (L), Epitelyal hücreler (E), Makrofaj (m). Toluidin blue, X 100.



**Resim 14:** 12 haftalık kontrol grubu sıçan timus korteksinde lenfositler (L), sitoplazmik uzantılara (oklar) sahip epitelyal retiküler hücre (E) ve az miktarda fagositik materyal içeren makrofaj (M) gözlenmekte. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 4400.



**Resim 15:** 6 haftalık kontrol grubu sıçan timus korteksinde az miktarda fagosite edilmiş apoptotik cisim (A) içeren bir makrofaj gözlenmekte. Makrofaj Çekirdeği (Ç), Lenfositler (L), Epitelyal Retiküler Hücre (E). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X3000.



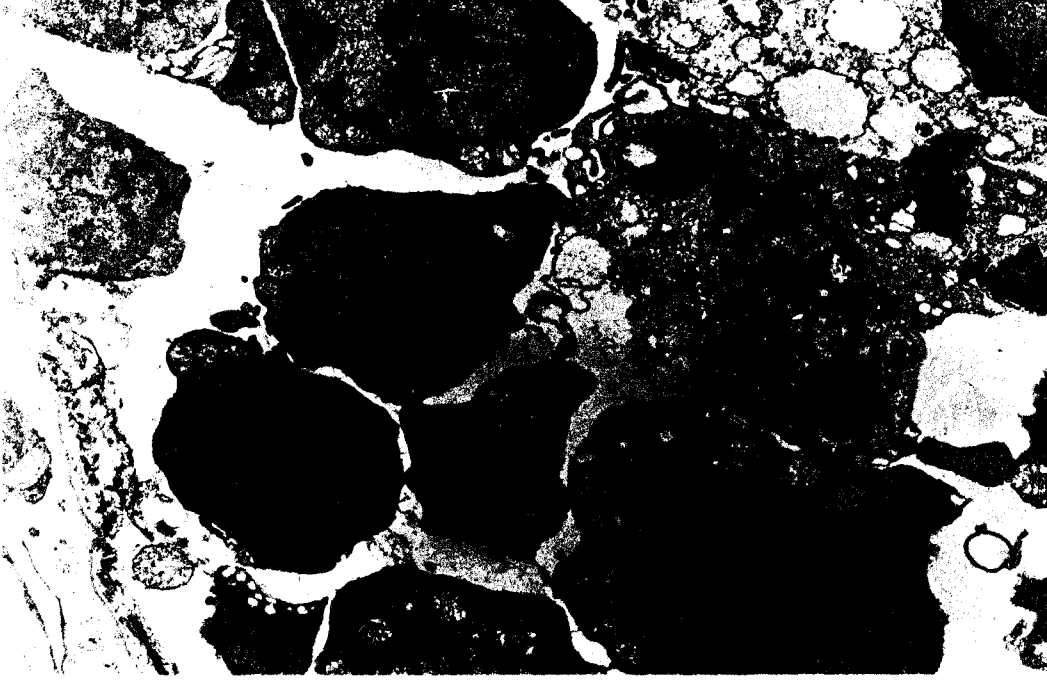
**Resim 16:** 6 haftalık orşidektomi grubu rat timik korteksinde lenfositler (L), az miktarda fagositik materyal içeren makrofaj (M) ve mitotik figür (mf) gözlenmekte. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 3000.



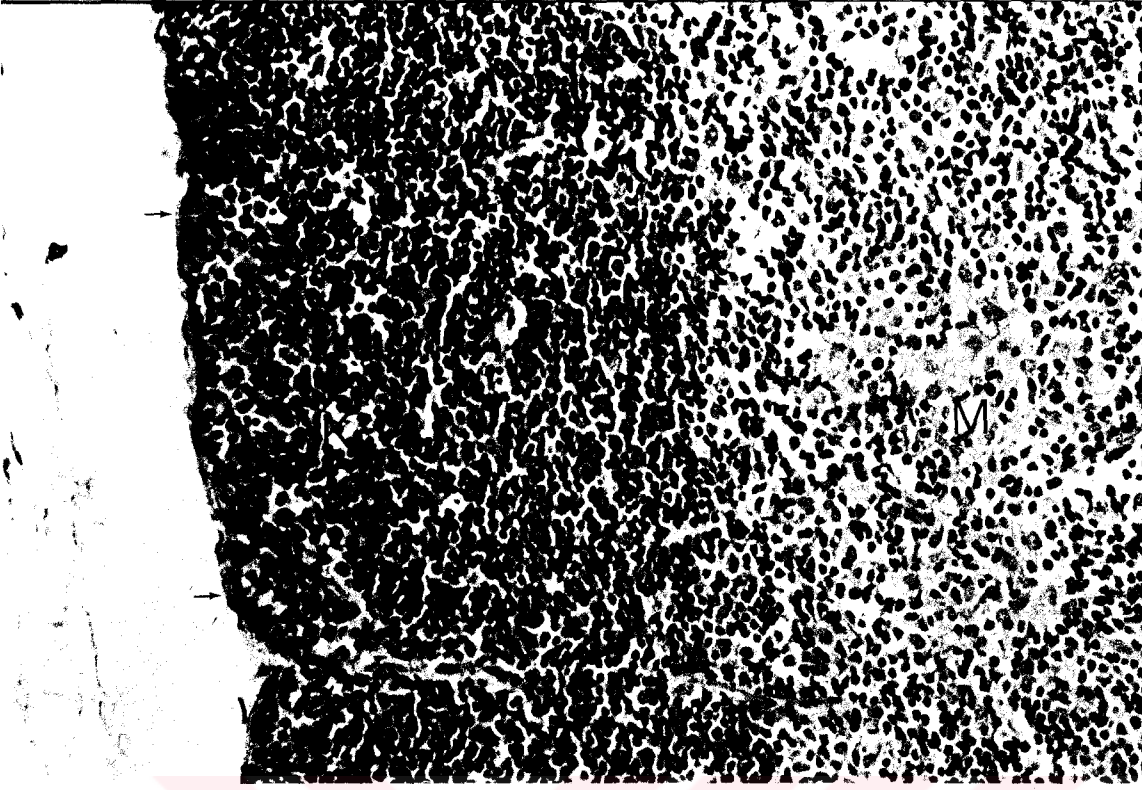
**Resim 17:** 12 haftalık orşidektomi sonrası testosteron uygulanan sıçan timus korteksi. Epitelyal Retiküler Hücre (E), Lenfosit (L) ve Lenfosit Sitoplazmasında Genişlemiş Granüllü Endoplazmik Retikulumlar (GER) gözlenmekte. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 7000.



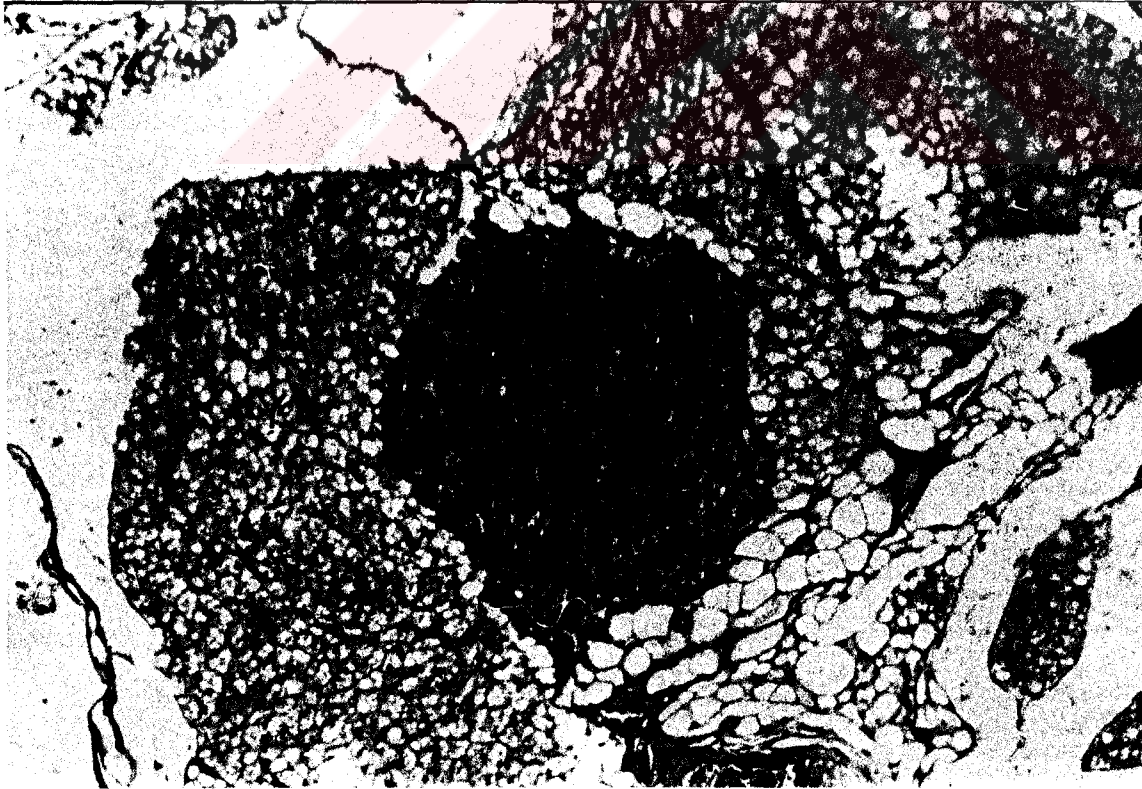
**Resim 18:** 6 haftalık orşidektomi sonrası testosteron uygulanan sıçan timus korteksindeki lenfositlerin sitoplazmalarında granüllü endoplazmik retikulumunun (GER) belirgin derecede genişlemiş oldukları gözlenmekte. Lenfosit çekirdeği (Ç). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 7000.



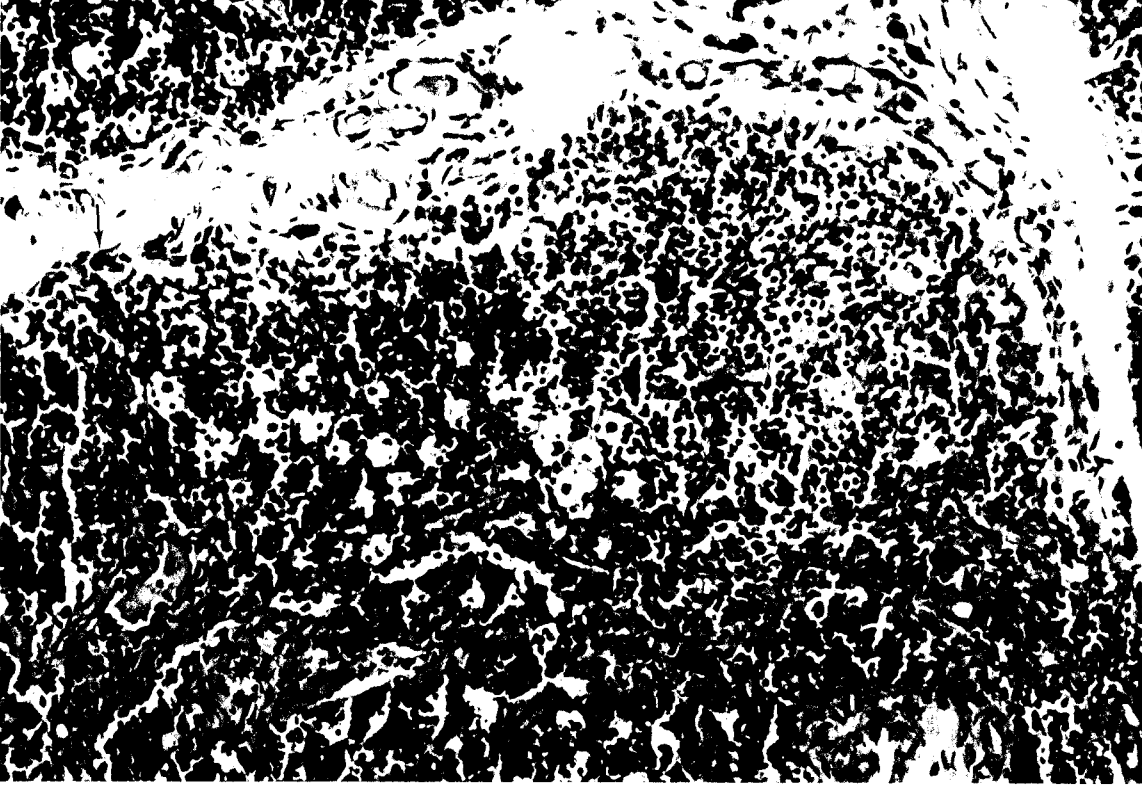
**Resim 19:** 12 haftalık orşidektomi sonrası testosteron uygulanan sıçan timus korteksinde apoptozise giden lenfositlere (L) yakın olarak bulunan bol miktarda fagositik materyal içeren makrofaj (m) gözlenmekte. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 4400.



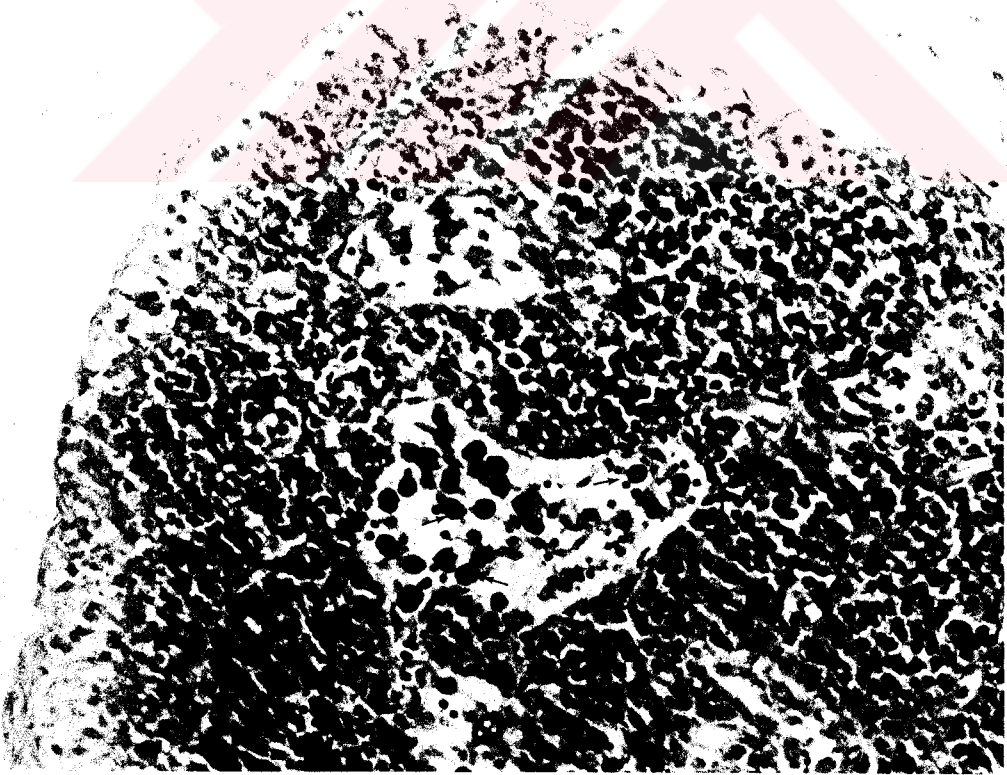
Resim 20: 12 haftalık dişi ovariektomi yapılan gruba ait timus dokusunun görünümü. Korteks (K), Medulla (M), Kapsül (ok). H.E. X 20.



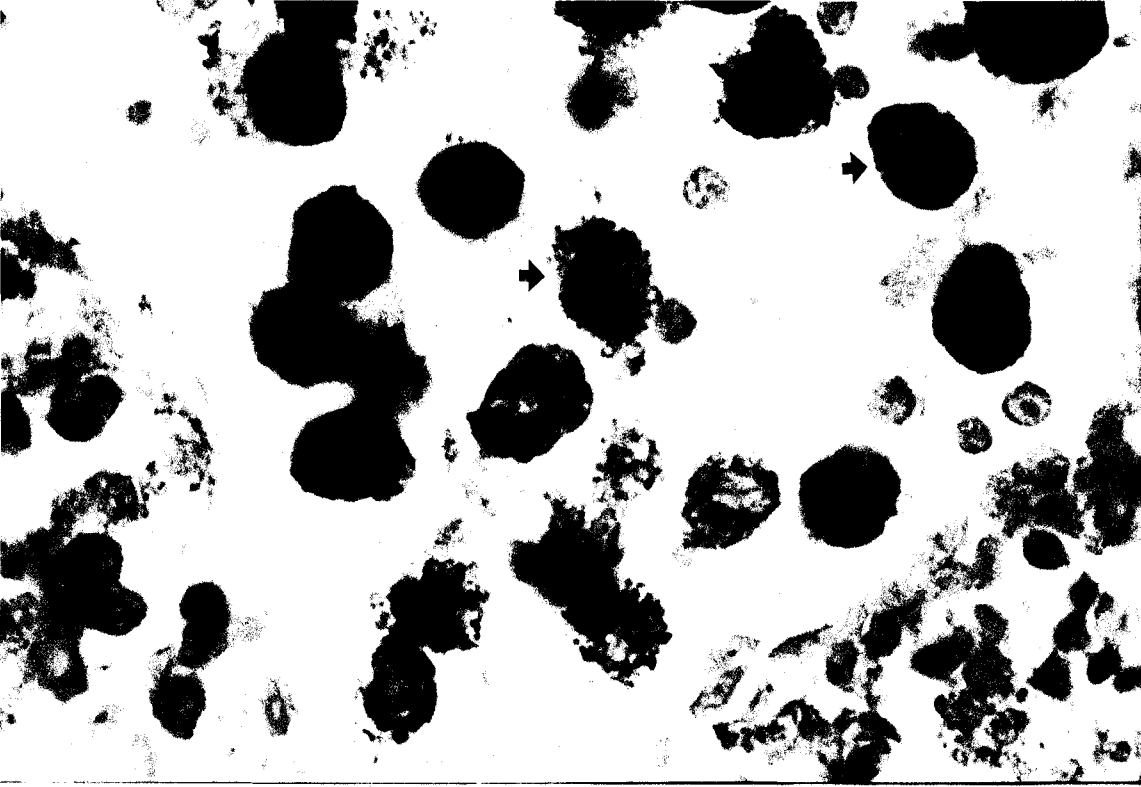
Resim 21: Ovariektomi sonrası östrojen uygulanan 6 haftalık gruba ait kesitte gözlenen timus bezinin gerilemesi. Yağ dokusu (Y), gerileyen timus (T). H.E. X10.



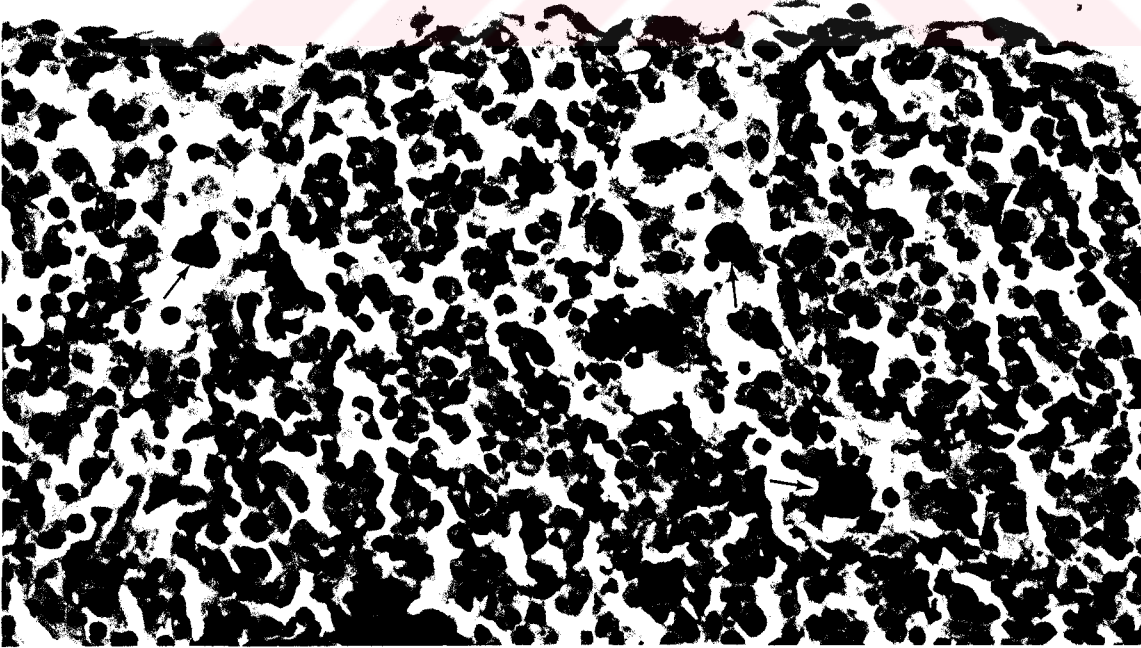
**Resim 22:** 12 haftalık ovariektomi sonrası östrojen uygulanmasından sonra timus dokusunda kortiko-medullar sınır ayırt edilmemektedir, kapsül içinde mast hücreleri (ok), medullada bağ doku teşekkülü (\*) ve tingible-body makrofajlar (kalın oklar) gözlenmektedir. H.E. X 20.



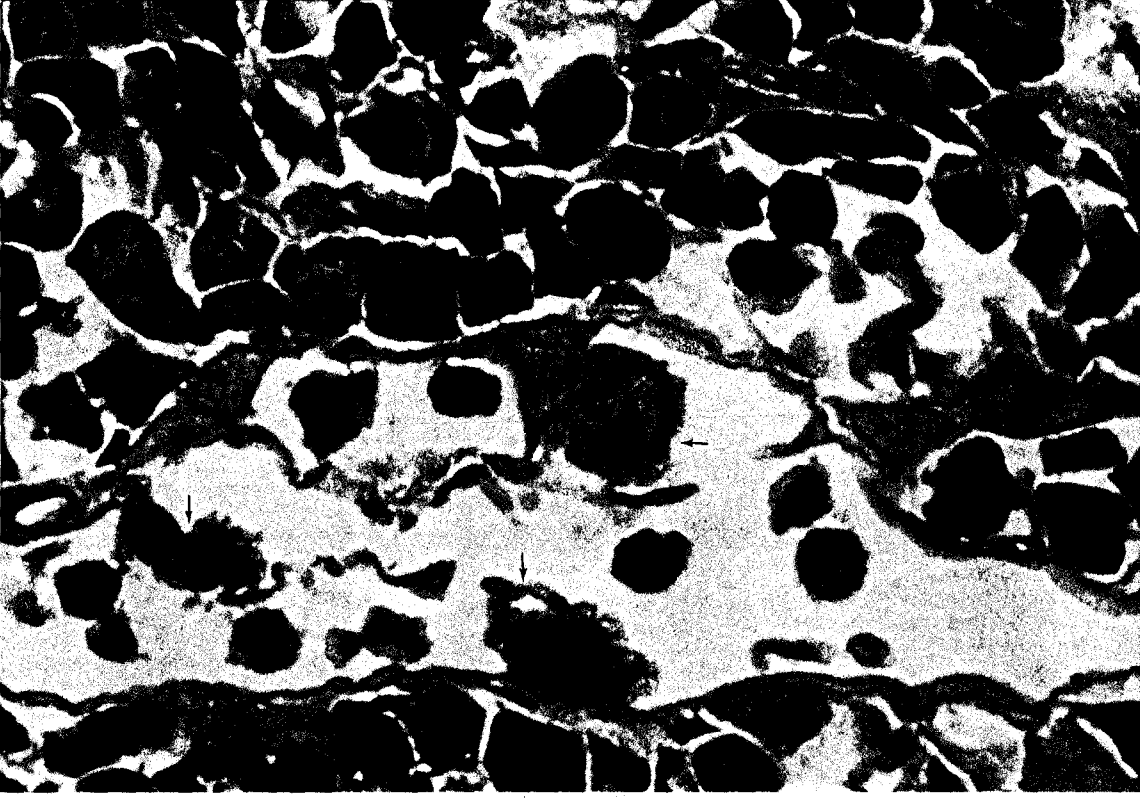
**Resim 23:** 6 haftalık ovariektomi sonrası östrojen uygulamasından sonra lenfositlerin kaybolduğu alanlarda gözlemlenen çok sayıda mast hücreleri (oklar). Dominici Mast Hücresi Boyası. X 20.



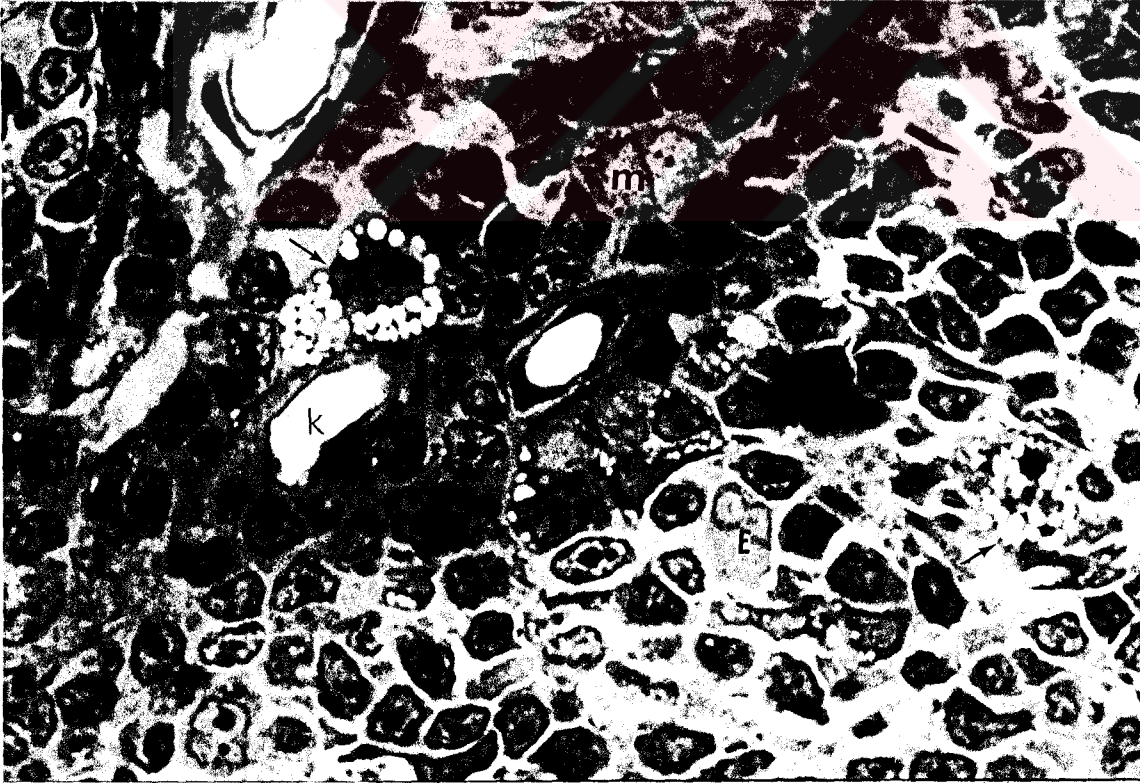
**Resim 24:** Resim 23'in büyütülmüş görünümü. Mast hücreleri (oklar). Dominici Mast Hücresi Boyası. X 100.



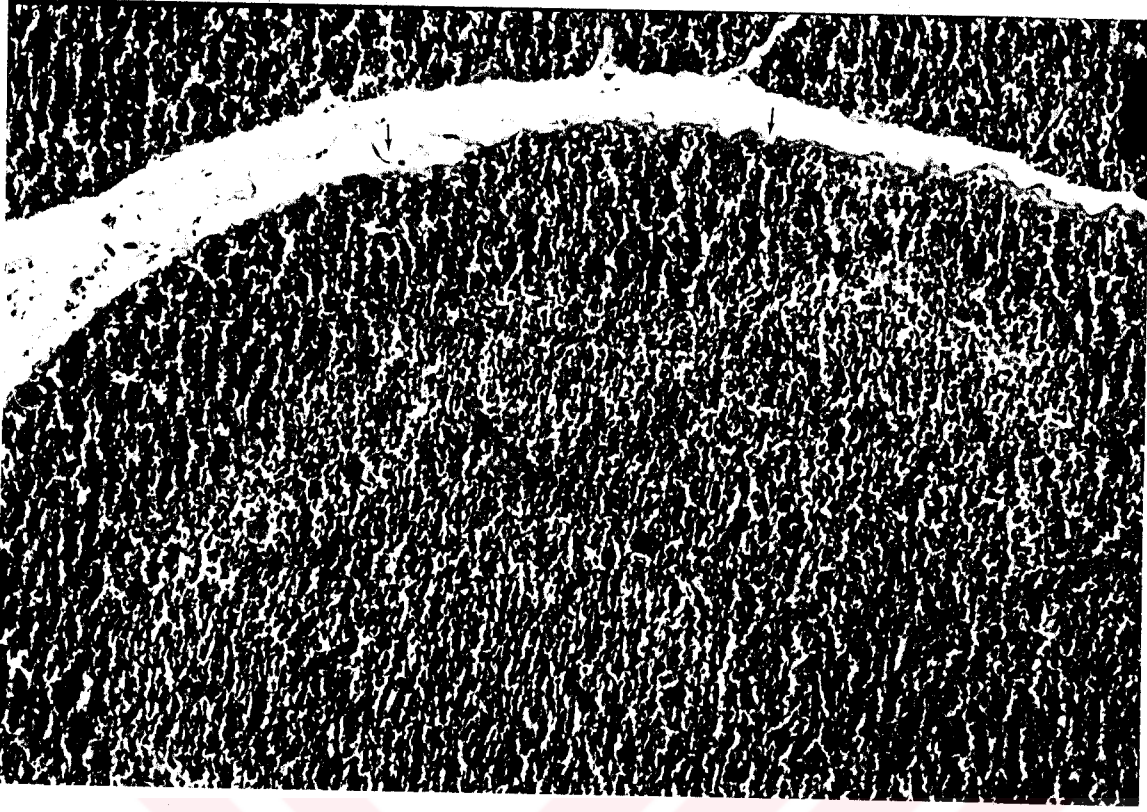
**Resim 25:** Ovariectomi sonrası östrojen uygulanan 12 haftalık grubun subkapsüler korteksinde, apoptotik hücelere yakın olarak gözlemlenen iri makrofajlar (oklar). H.E. X 40.



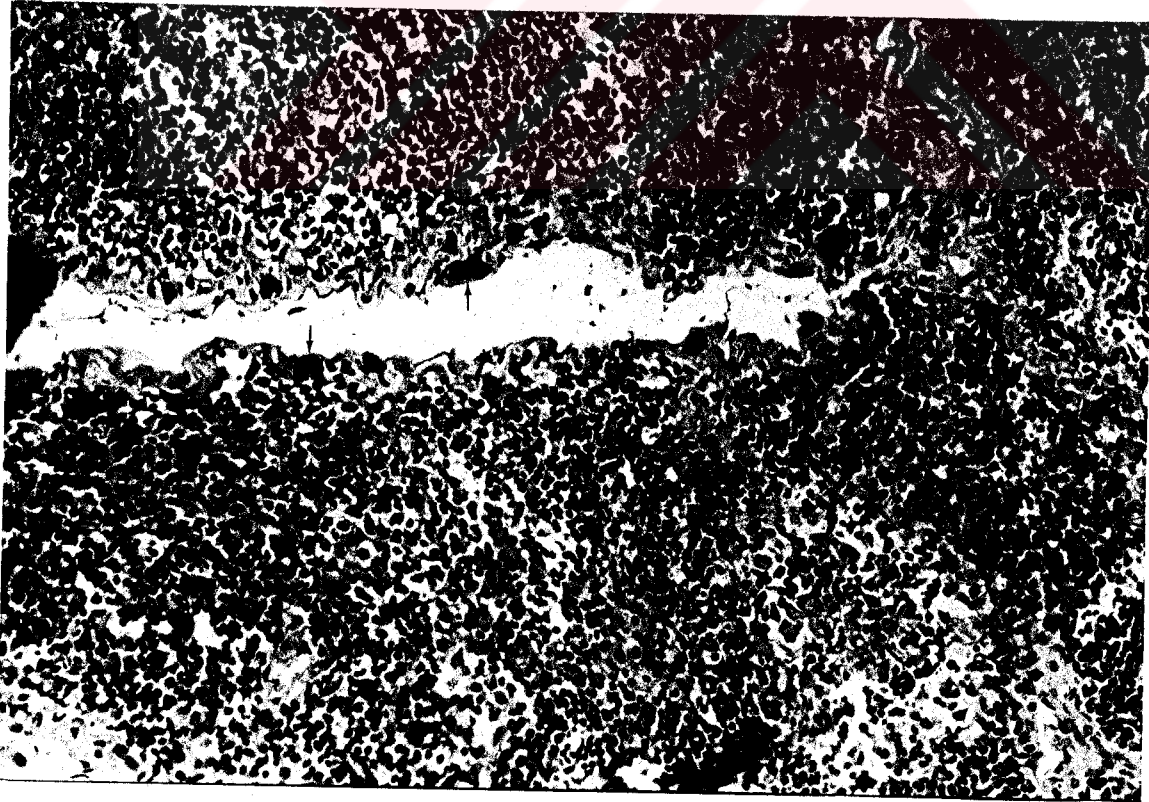
**Resim 26:** Ovariectomi sonrası östrojen uygulanan 6 haftalık grubun yarı ince kesit görünümü. Derin kortekste epitelyal retiküler hücreler (E) arasında çok sayıda makrofaj (oklar) gözlenmektedir. Toluidin blue. X 40.



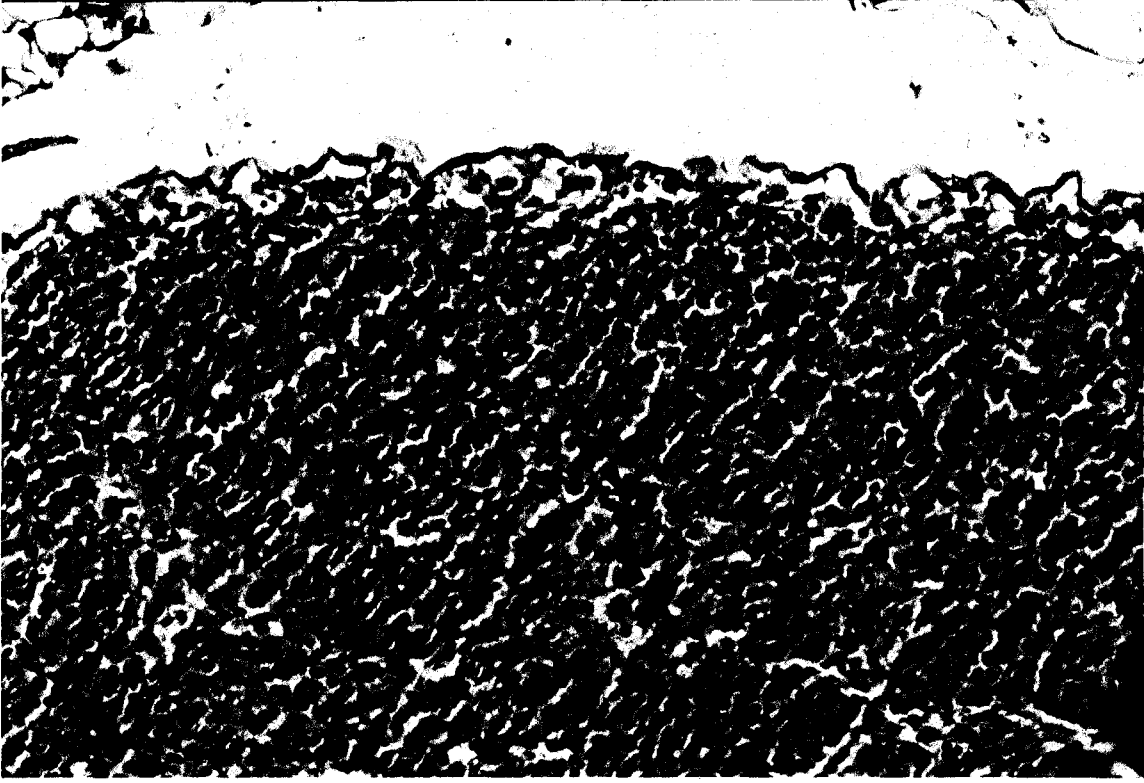
**Resim 27:** Ovariectomi sonrası östrojen uygulanan 12 haftalık grubun yarı ince kesitlerinde gözlemlenen sitoplazmalarında boş vakuolize alanlar içeren hücreler (oklar). Lenfosit (L), Epitelyal Retiküler Hücre (E), Makrofaj (m), Kan Damarı (k). Toluidin blue. X 100.



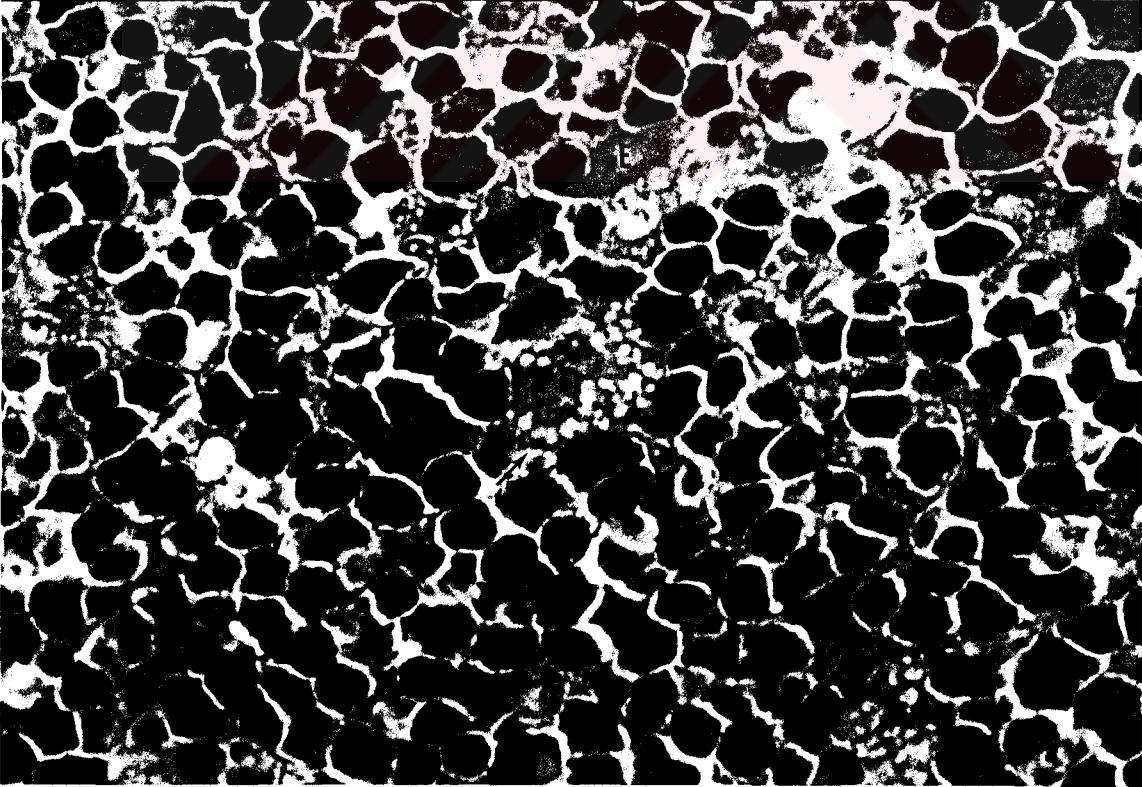
Resim 28: Ovariectomi sonrası progesteron uygulanan 12 haftalık grubun ışık mikroskopik görünümü. Korteks (K), Medulla (M), Kapsül (oklar). H.E. x 20.



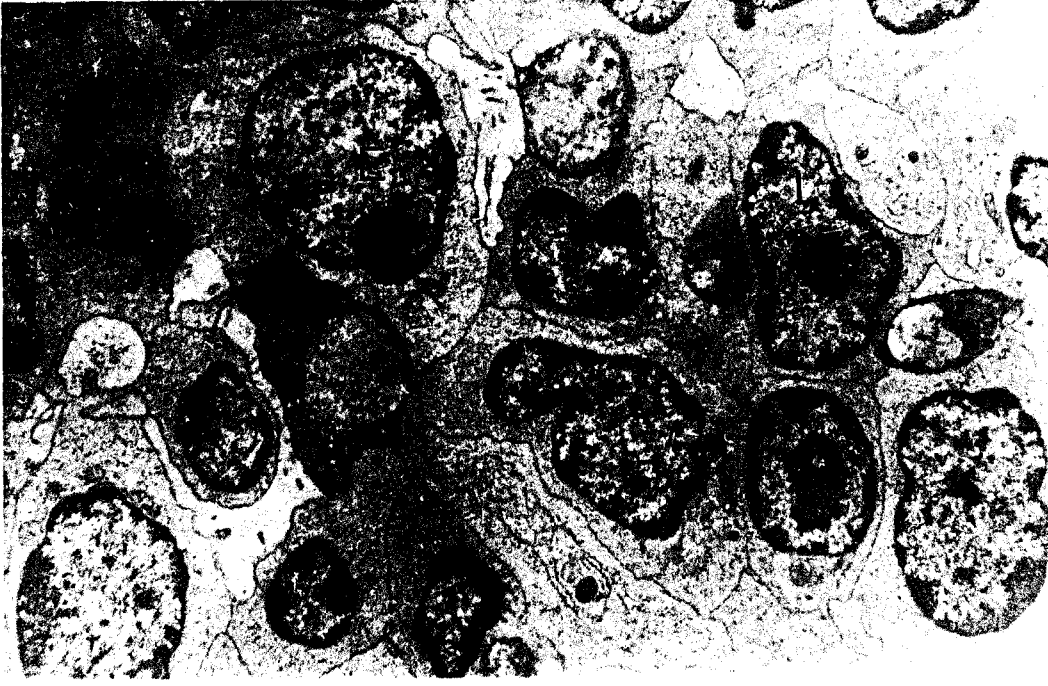
Resim 29: Ovariectomi sonrası östrojen+progesteron uygulanan 12 haftalık grupta kortiko-medullar sınır gözlenmemekte, kapsülde çok sayıda mast hücrelerinin (oklor) varlığı dikkati çekmekte. H.E. X 10.



Resim 30: Ovariectomi sonrası östrojen+progesteron uygulanan 12 haftalık gruba ait timus korteksinde gözlemlenen iri görünümlü makrofajlar (oklar). H.E. X 20



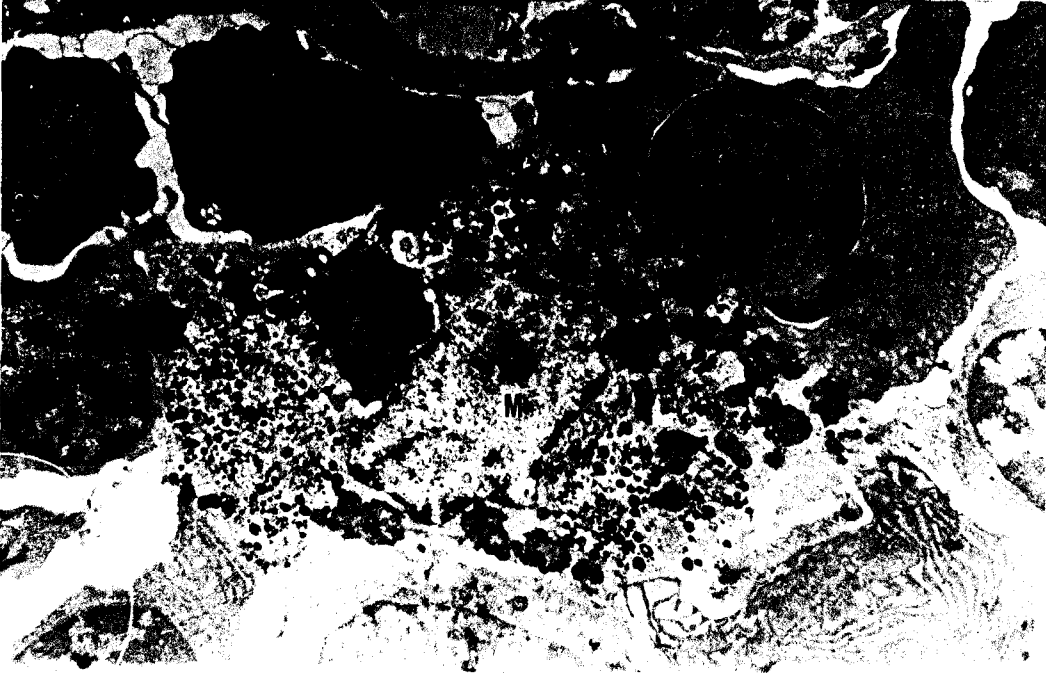
Resim 31: Ovariectomi sonrası östrojen+progesteron uygulanan 6 haftalık grubun yan ince kesitlerinde gözlemlenen sitoplazmalarında boş vakuolize alanlar içeren hücreler (oklar). Lenfosit (L), Epitelyal Retiküler Hücre (E). Toluidin blue. X 100.



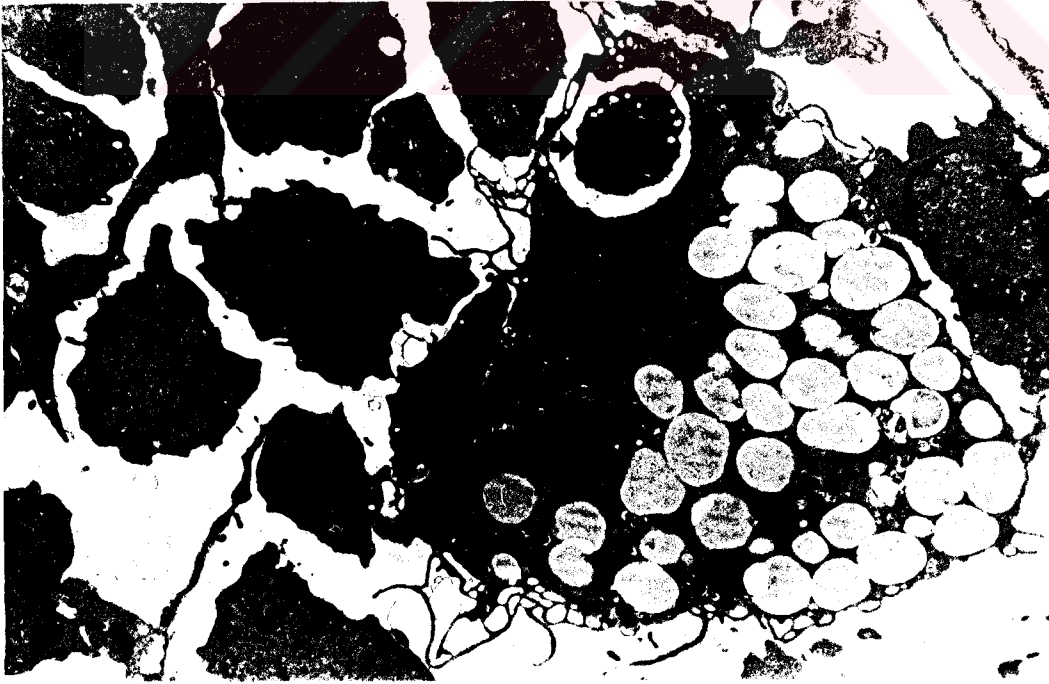
Resim 32: Dişi kontrol grubu 6 haftalık sıçan timus korteksinin görünümü. Lenfositler (L), Epitelyal Retiküler Hücre (E). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 3000.



Resim 33: Ovariectomi yapılan grupların 12 haftalık timus korteksinin görünümü. Lenfositler (L), Epitelyal Retiküler Hücre (E). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 3000.



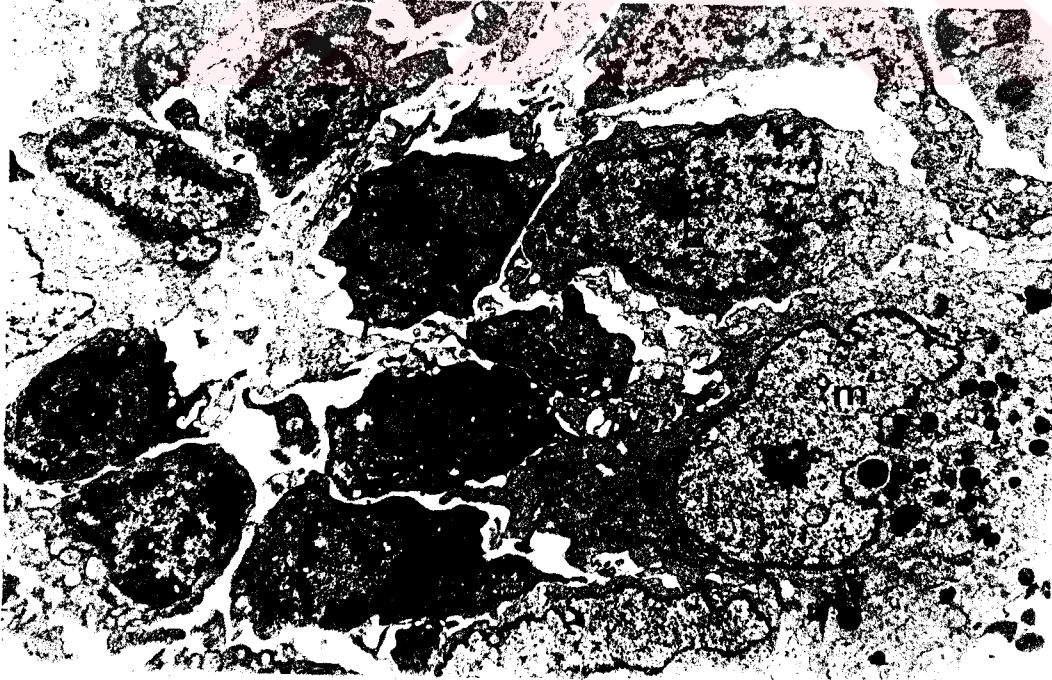
**Resim 34:** Ovariectomi sonrası östrojen uygulanan 6 haftalık grupların timus korteksinde, lenfosit sitoplazmalarında genişlemiş granüllü endoplazmik retikulum (ger) ve çok sayıda fagositik materyal içeren makrofaj (M) gözlenmekte. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 3000.



**Resim 35:** Ovariectomi sonrası östrojen uygulanan 12 haftalık grupta apoptotik bir lenfosit (ok) fagosite eden makrofaj gözlenmekte. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 3000.



**Resim 36:** Ovariectomi sonrası progesteron uygulanan 6 haftalık gruba ait timus medullasının görünümü. Lenfositler (L), Epitelyal Retiküler Hücre (E), Kan Damarı (k). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 3000.



**Resim 37:** Ovariectomi sonrası progesteron uygulanan 12 haftalık gruba ait timik kortekste az miktarda fagositik materyal içeren bir makrofaj (m) gözlenmekte. Lenfosit (L), Epitelyal Retiküler Hücre (E). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 3000.



Resim 38: Ovariectomi sonrası östrojen+progesteron uygulanan 6 haftalık grupların lenfosit sitoplazmasında gözlemlenen genişlemiş granüllü endoplazmik retikulum (ger). Epitelyal Retiküler Hücre (E). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 7000.



Resim 39: Ovariectomi sonrası östrojen+progesteron uygulanan 12 haftalık gruplarda bir lenfosit fagosite eden ve bol miktarda fagositik materyal içeren bir makrofaj gözlenmekte. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 7000.

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Timus bezi, fizyolojik olarak yaşın ilerlemesiyle özellikle puberteden sonra, gerilemeye başlar ve belirgin derecede yapısal değişikliğe uğrar. Yaşam boyu devam eden bu involüsyona "kronik involüsyon" denir. Gebelik gibi, geçici olarak fizyolojik değişikliklerin meydana gelmesi sonucu oluşan involüsyona "akut involüsyon", çeşitli hayvanlarda mevsime bağlı olarak gözlenen involüsyona da "mevsimsel involüsyon" denir (4).

Yaşam boyu devam eden involüsyona, başta gonadal hormonların (testosteron ve östrojen) olmak üzere, adrenal hormonların (glukokortikoidler) ve tüm endokrin hormonların neden olduğu öne sürülmektedir (32).

Çalışmamız, 6 ve 12 haftalık erkek ve dişi ratlarda, gonadektominin (orşidektomi ve ovariektomi) ve gonadektomi sonrası uygulanan gonadal hormonların (testosteron, östrojen ve progesteron), timus bezi üzerine olan etkilerini ışık ve elektron mikroskopik olarak incelemektedir.

Gonadal hormonların, timus bez ağırlığında azalma, gonadektominin ise timus bez ağırlığında artış meydana getirdiği bildirilmektedir (20, 14). Gonadal hormonların timus bezi üzerine etkisi ile ilgili histolojik çalışmalar hakkında detaylı bilgiler oldukça kısıtlıdır.

Sobhon ve Jirasattham (62), ovariektomili ratların timus ve lenfoid doku üzerine gonadal hormonların etkisini ışık mikroskopik düzeyde çalışmışlardır. Ovariektomili ratlara gonadal hormonların verilmesinden sonra, histolojik değişikliğe ve nisbi ağırlıkta bir azalmaya uğrayan lenfoid organ olarak, sadece timusu göstermişlerdir. Testosteron propionat verilen ratlarda timik ağırlığın, östrodiol benzoat verilen ratlardakinden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Progesteronun tek başına bir etki göstermediğini, yalnız yüksek dozlarda uygulandığı zaman bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Progesteronun, östrojen ile birlikte verilmesinin, östrojenin etkisini artırdığını öne sürmüşlerdir. Testosteron, östrojen ve östrojen+progesteron verilmesinden sonra, timik korteks genişliğinin azaldığını, kortiko-medullar sınırın lenfositlerin azalmasına bağlı olarak seçilemediğini, progesteron verilen grubun ise kontrollerden farklı olmadığını ve medullada bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada, gonadektomi sonrası hem 6 hem de 12 haftalık ratların timus

ağırlıklarını kontrollerle karşılaştırdığımızda artmış olduğunu, gonadektomi sonrası testosteron, östrojen ve östrojen+progesteron uygulamasının timus ağırlığını düşürdüğünü istatistiksel olarak tespit ettik. Tek başına uygulanan progesteron ise istatistiksel açıdan önemli olmayan bir düşüğe neden oldu. Işık mikroskopik olarak, gonadektomiden sonra, timus dokusu kontrollerle karşılaştırıldığında korteksin biraz daha fazla oranda yer teşkil ettiği, gonadektomiyi takiben testosteron, östrojen ve östrojen+progesteron uygulamasından sonra, timus korteksinde lenfositlerin belirgin derecede azaldığı, kortiko-medullar sınırın ayırt edilemediği, tingible-body denen fagositik makrofajların arttığı, mast hücrelerinin hem timusu saran bağ doku kapsülünde hem de timus parankimi içerisinde arttığı, kan damarlarının genişlediği, medullada bağ dokunun olduğu ve timus parankiminin yerini yağ dokusuna bıraktığı çalışmamızda gözlemlendi. Progesteron uygulamasından sonra timus bezi, timus loblarının bazılarında korteksin yer yer az alan teşkil etmesi dışında kontrollere benzerdi. Timus bezinde, belirgin bir morfolojik değişiklik gözlemlenmedi.

Martin ve ark. (42), rat timus bezi üzerine östrojenin etkilerini ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelemişlerdir. Östrojen uygulamasından sonra timus ağırlığının azaldığını, timus korteks alanının gerilediğini, kortekste lenfosit popülasyonunun azaldığını, epitelyal hücrelerin dejenere olduğunu, fagositik makrofajların ve plazma hücrelerinin sayısının arttığını, kan damarlarının genişlediğini ve vakuolize olmuş epitelyal hücrelerin bulunduğunu gözlemlemişlerdir. Elektron mikroskopik olarak, timus korteksinde, epitelyal hücre sitoplazmalarında vakuollerin bulunduğunu, epitelyal hücrelerin ve lenfositlerin dejenere olduğunu, lenfositlerin şişmiş çekirdek ve birkaç elektrondan açık mitokondriyon dışında hücre organeli içermeyen bir sitoplazmaya sahip olduklarını ve bol miktarda fagositik materyal içeren makrofajların olduğunu gözlemlemişlerdir. Biz onlardan farklı olarak, ışık mikroskopik incelemelerde, mast hücrelerinin yoğunluğunda artış ve medullada bağ dokunun oluşumunu gözlemledik. Elektron mikroskopik olarak da, lenfositlerin sitoplazmalarında granüllü endoplazmik retikulumun oldukça genişlemiş olduğunu gözlemledik. Epitelyal hücrelerde dejenerasyon

gözlelemedik. Epitelyal hücrelerde gözlemlenen vakuolize alanlar kontrol grubu ratların timusunda da mevcuttu.

Leceta ve ark. (34) yaptıkları çalışmada, 5 günlük dişi ratlara tek doz 0.1mg östrodiol benzoat enjeksiyonundan sonra 7. ve 15. günler arasında timusun büyüklüğünde azalma olduğunu kaydetmişlerdir.

Greenstein ve ark. (20) ait çalışmada, yaşlı ratların orşidektomiden sonra timus ağırlıklarının arttığını ve testosteron muamelesinden sonra azaldığını, involüsyona uğradığını bildirmişlerdir. Timusun orşidektomiden sonra, genç ratların timusuna benzer bir görünüm kazandığını, testosteron muamelesinden sonra korteks ve medullası ayırt edilemeyen, içerisinde timik parçalar içeren yağ dokusunun oluştuğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız testosteron uygulamasından sonra kortiko-medullar sınırın ayırt edilememesi ve yağ dokusu içerisinde involü olan timik lobüllerin bulunması bakımından benzerlik göstermekteydi.

Fitzpatrick ve Greenstein (14) yetişkin orşidektomili ratlarda timus ve çeşitli dokular üzerine, testosteron, 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron (DHT), östradiol, progesteron ve kortikosteronun etkilerini çalışmışlardır. Orşidektomiden sonra verilen bu steroidlerin tüm gruplarda timus ağırlığını düşürdüğünü kaydetmişlerdir. Fakat testosteron ve östradiolün diğer steroidlerden daha etkili olduğunu, timus ağırlığını daha fazla oranda düşürdüğünü (yaklaşık %50) ve bu gruplarda kortikal lenfositlerde azalma, kortiko-medullar sınırın ayırt edilemediğini göstermişlerdir. DHT, progesteron ve kortikosteronun ise timik ağırlığı düşürmesine rağmen histolojik olarak timusun orşidektomili ratlarinkine benzer görünümde olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yaptıkları çalışmada beyaz kan hücre miktarının testosteron, östradiol ve kortikosteron muamelesinden sonra önemli derecede düştüğünü, diğer gruplarda ise beyaz kan hücre miktarlarının orşidektomili ratlardan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bu azalmanın lenfositlerin kortikal bölgedeki kaybından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.

Luz ve ark. (39) kısırlaştırılmış immatür ratların timus ve lenfoid organlar üzerine östradiolün etkisini çalışmışlardır. Östradiol muamelesinden sonra timik involüsyonun oluştuğunu ve lenfositlerin azaldığını bildirmişlerdir.

Windmill ve ark. (71) prepubertal gonadektomili ratlarda timusun büyümesi ve lenfosit popülasyonları üzerine çeşitli sex steroidlerinin etkisini araştırmışlardır. 3 ve 4 haftalık gonadektomili erkek ratlar ile kontrol grupları arasında timus ağırlığında önemli farklılıklar olmadığını, 5 ve 6 haftalık gonadektomili ratlarda ise timus ağırlığının önemli derecede arttığını bildirmişlerdir. Bu ağırlık oranını 3 haftalıkta %22, 4 haftalıkta %19, 5 haftalıkta %64 ve 6 haftalıkta %48 olarak, 4-5 haftalık dişi ratlarda ise bu oranı %43 ve %46 olarak kaydetmişlerdir. Gonadektomiden sonra verilen Dietilstilbestrol (DES) (1mg) hem erkeklerde hem de dişilerde %35'den fazla, Etilöstradiol (EE) (40µg) erkeklerde %26, dişilerde %4, Floksimesteron (FM) (20µg) her iki cinsten %46'dan fazla oranda timik büyümeyi inhibe ettiğini, Norgestrel (NG) (12µg)'in ise timik büyümeyi inhibe etmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca monoklonal antikora timik kesitleri HRP ile total T hücrelerini boyadıklarında, gonadektomili erkeklerde medullayı daha şiddetli olarak, hem korteks hem de medullayı boyadığını, DES, FM ve EE verilen ratlarda T hücre boyanmasının düşük olduğunu, medulla ile sınırlandığını, DES ve FM verilen dişilerde total T hücre boyanma şiddetinin bezin her yerinde gözle görülebilir derecede düşük olduğunu, EE verilen dişilerde boyanma şiddetinin biraz daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. NG'nin ise kontrollerle aynı boyandığı tespit edilmiştir. Erkek ve gonadektomili ratların timusunun her yerinde T supressör/sitotoksik hücreler için uniform olduğunu, NG'nin kontrollerden farklı olmadığını, DES ve FM verilen erkek ve dişi ratlarda medullanın daha fazla boyandığını ve hücrelerin azaldığını, medulla ile sınırlı kaldığını, dişi ratlarda ise kortikal ve medullar bölgelerde boyanma şiddetinin arttığını gözlemlemişlerdir. T yardımcı/makrofaj hücreleri gonadektomili ratlarda korteks ve medulla arasında farklılık olmadığını, NG ve EE verilen dişi ratlarda boyanma şiddeti kontrollere benzerlik gösterdiğini, DES, FM ve EE (erkek) verilen ratlarda boyanma şiddetinin azaldığını gözlemlemişlerdir. B hücre boyanma şiddetini gonadektomili ratlarda hem korteks hem de medullada eşit olarak gözlemlemişlerdir. NG, DES ve EE (dişi) verilen ratlarda boyanma şiddeti gonadektomili ratlara benzerlik göstermiştir. FM ve EE (erkek) verilen ratlarda B hücreleri için boyanmanın azaldığını gözlemlemişlerdir.

Glucksmann ve Cora (18) dişi ve erkek ratlarda timusun kortikal epitelyumu üzerine kastrasyonun, östrojenin ve testosteronun etkilerini çalışmışlardır. Kastrasyon sonrası hem erkek hem de dişilerde timus ağırlığının arttığını, testosteron ve östrojen verilmesinden sonra timus ağırlığının düştüğünü bildirmişlerdir. Kastrasyon ile timusun hacmindeki artışı ve hormonlar ile muameleden sonraki azalışı esas olarak korteksteki değişikliklerle ilişkili olduğunu kaydetmişlerdir. Kastrasyonda mitotik hücrelerde artma olduğunu, östrojen muamelesi ile mitozis insidensinin azaldığını, dejenere hücrelerin sayısının arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında PAS (+) salgı ile dolu kistik yapılardan bahsetmişlerdir. Bu kistik yapıların kortekste ve septal bölgede yerleşik olduğunu kaydetmişlerdir. Kortikal epitelyal hücrelerin hormon muamelesinden sonra büyüyerek, bu yapıları oluşturduğunu ve daha sonra keratinize olduğunu bildirmişlerdir. Bu yapılara atrofiye olan yaşlı rat timusunda da mevcut olduğunu ve Hassal cisimciklerine benzerlik gösterdiklerini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda bu tür kistik yapılara rastlamadık.

Fadial ve ark. (12), orşidektomiden sonra timus ağırlığının arttığını, orşidektomiden sonra testosteron propiyonat verilmesinin timus ağırlığını düşürdüğünü kaydetmişlerdir.

Varas ve ark. (66), kaplumbağalara testosteron propiyonat uygulanmasından sonra timus korteksinin büyüklüğünde, kortikal lenfositlerin sayısında ve mitotik aktivitede azalmanın olduğunu gözlemlemişlerdir. Medullar lenfositlerin sayısında ise artış olduğunu kaydetmişlerdir. Yaptığımız çalışmada medullar lenfositlerin sayısında dikkati çekecek derecede bir artış gözlemlemedik.

Castro (7) yaptığı çalışmada, prepubertal ve postpubertal orşidektomiden sonra timus ağırlığının kontrollerdekinden iki kat daha fazla olduğunu ve hem kortekste hem de medullada hücrelerin yoğunluğunda artış olduğunu kaydetmişlerdir. Orşidektomiden sonra testosteron propiyonat uygulamasının timusta gerilemeye neden olduğunu bildirmişlerdir.

Gulino ve ark. (22) 36-68 günlük gebe guinea pig'lere, 6 gün süreyle östradiol uygulayarak fötüslerin timus dokusunu incelemişlerdir. Uygulamadan

1 gün sonra fetal timusların etkilenmediğini, etkilenmenin östradiol uygulanmasından 2 gün sonra görünmeye başladığını bildirmişlerdir. Östrojenin, timus ağırlığını düşürdüğü, kortikal lenfosit hücre popülasyonunu, özellikle büyük lenfositlerin sayısını azaltarak, timik lobüler büyüklükte ve kortikal alan genişliğinde azalmaya neden olduğunu, medullayı ve Hassal korpusküllerini etkilemediğini kaydetmişlerdir. 6 gün östradiol uygulaması timus ağırlığını daha fazla oranda azalttığını, bu azalmanın gebeliğin 42.gününden gebeliğin sonuna kadar devamlı olarak daha yoğun olduğunu, bu etkinin gebeliğin 38.gününden itibaren, gebeliğin sonuna kadar sitoplazmada östrojen reseptör düzeylerinin artmasına bağlı olduğunu ifade etmişlerdir.

Novotny ve ark. (47) sex steroidlerinin hem kemirici hem de kanatlı immun sistemi üzerine olan etkilerini çalışmışlardır. Dişi ve erkek farelere kastrasyonu takiben dihidrotosteron (DHT) ve östrojen preparatları verilmiştir. Farelerde, daha belirgin derecede östrojen, dalakta proliferen olan hücrelerin yüzdesinde bir artışa, timusta ise proliferen olan hücrelerin yüzdesinde bir azalmaya neden olurken, tavuklarda DHT, daha çok Bursa'da proliferen olan hücrelerin yüzdesinde önemli bir azalmaya neden olmuştur. Ayrıca, araştırmacılar hücre yüzey reseptörleri Thy 1, Lyt 2 ve Lyt 1 üzerine DHT'nin ve östrojenin etkilerini de incelemişlerdir. Hem dişi hem de erkek farelere östrojen verilmesi Thy 1 (olgunlaşmamış T hücrelerinde daha yüksek konsantrasyonda bulunur) ve Lyt 2 (baskılayıcı T lenfositler) pozitif hücrelerin sayısında azalmaya neden olmuştur. Lyt 1 (yardımcı T lenfositler) pozitif hücrelerin yüzdesinde bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu etkilenme dişilerde erkeklere göre daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Östrojenin yardımcı (Lyt 1) timosit subpopülasyonunda bir artışa, baskılayıcı (Lyt 2) timosit subpopülasyonunda bir azalmaya neden olması sonucu, araştırmacılar dişilerin erkeklerden daha reaktif bir immun sisteme sahip olduklarını öne sürmüşlerdir.

Ahmed ve ark. (1), testosteron ve östrojenin Thy 1.2<sup>+</sup>, Lyt-1<sup>+</sup>, Lyt-2<sup>+</sup> yüzey antijenine sahip hücreler ve IL-2 salınımı üzerine etkilerini çalışmışlardır. Her iki hormon Lyt-1<sup>+</sup> hücrelerini etkilemezken, testosteron Thy 1.2<sup>+</sup> timositlerin miktarını, östrojen ise Lyt-2<sup>+</sup> hücrelerinin miktarını azaltmıştır. IL-2 üretimi üzerine testosteronun bir etkisi gözlenmezken, östrojen IL-2

üretimini azaltmıştır. Elde edilen sonuçlar, östrojenin supressör T hücre aktivitesini azalttığını göstermiştir.

Olsen ve ark. (49) kastrasyon sonrası testosteron uygulamasının timus büyüklüğünü azalttığını, organ kültürlerinde timusta bulunan olgun T hücrelerinden ziyade gelişen T hücrelerini apoptozise uğrattığını ve DNA fragmentlerinin testosteron uygulanan gruplarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Marotti ve ark. (41) farelere östrojen ve progesteron uygulamasından sonra timus ağırlığının ve hücresel yoğunluğun azaldığını, humoral ve hücresel bağışıklığın ve stem hücre farklılaşma kapasitesinin etkilenmediğini bildirmişlerdir. Periferal lenfoid organların etkilenmediğini, progesteron uygulanan gruplarda timik hücrelerde DNA sentezinin belirgin derecede arttığını kaydetmişlerdir. Araştırmacılar bu hormonların, timustan periferal lenfoid organlara olgun T lenfositlerin salınımını kolaylaştırarak, timik ağırlıkta ve hücresel yoğunlukta azalmaya neden oldukları hipotezini öne sürmüşlerdir. Progesteron uygulanan farelerde artan DNA sentezinin bu hipotezi desteklediğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda Progesteron uygulaması timus ağırlığını düşürmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Rijhsinghani ve ark. (54) östrojenin, timusun büyüklüğünde ve hücresel yoğunluğunda belirgin bir düşüşe neden olduğunu, progesteronun timus üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını, östrojen ile birlikte verildiğinde östrojene benzer etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Östrojenin, T hücrelerini gelişimin en erken evrelerinde (yani prekürsor düzeylerde) durdurduğunu, CD4 ve CD8 T hücre alttıplerinde azalmaya neden olduğunu kaydetmişlerdir. Ovariyektomi yapılan farelerin timusunda, gelişim evrelerindeki T hücrelerinin normal oranlarda bulunduğunu, ovariyektominin T hücre gelişimini indüklediğini ifade etmişlerdir.

Haruki ve ark. (24), yaptıkları çalışmada, timusta lenfositlerin östrojen reseptörü içermediğini, epitelyal hücrelerin östrojen reseptörleri içerdiğini bildirmişlerdir. Elektron mikroskopik olarak epitelyal hücrelerde, kontrollere nazaran çok yoğun granüllü, bir araya kümelenmiş vakuoller gözlemlenmiştir. Bu yoğun, kümelenmiş vakuolize alanların, timus hormonlarının ve östrojen

tarafından timositleri etkileyen faktörlerin birikimi olarak ifade etmişlerdir. Çalışmamızda bu tür yoğun, kümelenmiş vakuolize alanlar içeren epitelyal hücrelere rastlamadık.

Gulino ve ark. (23), fütal kobay timusundan elde edilen timositlerin sitosolünde östrojen reseptörlerinin bulunduğunu kaydetmişlerdir. Östrojen reseptörlerinin farklı lenfoid hücre populasyonlarında lokalize olup olmadığını tespit edebilmek için, hücreleri büyük ve düşük yoğunluktaki hücreler ( $\alpha$ -hücreleri) ve küçük ve yüksek yoğunluktaki hücreler ( $\beta$ -hücreleri) olarak ikiye ayırmışlar ve östrojen reseptör düzeylerinin  $\alpha$ -hücrelerinde,  $\beta$ -hücrelerdekinden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Elektron mikroskopik olarak,  $\alpha$ -hücrelerini lenfoblastoid hücreler olarak tanımlarken,  $\beta$ -hücrelerini küçük lenfositler olarak tanımlamışlardır. Östrojenin,  $\alpha$ -hücrelerinde timosit proliferasyonunu azalttığını bildirmişlerdir.

Kalu ve ark. (28), yaptıkları çalışmada, ovariektominin timus ağırlığını artırdığını, ovariektomi sonrası östrojenin timus ağırlığını önemli ölçüde düşürdüğünü, fakat progesteronun timus ağırlığında önemli bir düşüşe neden olmadığını kaydetmişlerdir.

Pearce ve ark. (52), orşidektomiden sonra timus ağırlığının arttığını, orşidektomiden sonra testosteron ve östrojen uygulamasının timus ağırlığını düşürdüğünü kaydetmişlerdir. Ayrıca timusta, testosteron, östrojen ve progesteron reseptör konsantrasyonunun erkeklerde dişilerden, yaşlı hayvanlarda gençlerden daha yüksek olduğunu kaydetmişlerdir.

Nilsson ve ark. (46), yaptıkları çalışmada insan timusunda östrojen ve progesteron reseptörlerinin mevcut olduğunu bildirmişlerdir.

Fujii ve ark. (16) yaptıkları çalışmada timusta progestin reseptörlerinin yerini tayin etmişlerdir. Bu reseptörlerin timositlerin birkaçında olmakla birlikte, özellikle retiküloepitelyal hücrelerin sitosolünde baskın olarak bulunduğunu kaydetmişlerdir. Ovariektomiden sonra verilen östrojenin, progesteron bağlayan reseptörlerin konsantrasyonunu artırdığını bildirmişlerdir.

Sakabe ve ark. (59), biyokimyasal ve immunahistokimyasal teknikler kullanarak yaptıkları çalışmada, rat timusundaki cinsiyet hormon reseptörlerini karakterize etmişlerdir. Progestin ve östrojen reseptörü içeren hücreler ile

timulin üreten hücrelerin epitelyal retiküler hücreler olduğunu bildirmişlerdir. Bu epitelyal retiküler hücreler, timosit farklılaşmasını ve olgunlaşmasını sağlayan timulini salgırlarlar.

Sakabe ve ark. (60) in vivo çalışmlarında timusun östrojen reseptörleri içerdiğini, östrojen reseptör içeren hücrelerin timus hormonu timosin  $\alpha$ -1 salgılayan epitelyal hücreler olduğunu kaydetmişlerdir. Östrojenin, epitelyal hücrelerden timosin  $\alpha$ -1'in sekresyonunu inhibe ettiğini, Progesteron'un, timosin  $\alpha$ -1 sekresyonu üzerine önemli bir etki oluşturmadığını bildirmişlerdir.

Kawashima ve ark. (29) immünositokimyasal olarak yaptıkları çalışmada, timusta hem östrojen hem de progesteron reseptörlerinin, timulin salgılayan retiküloepitelyal hücrelerde lokalize olduklarını bildirmişlerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri içeren epitelyal hücrelerin, kortiko-medullar sınırda bulunmakla beraber, subkapsüler bölgede de bu hücrelerin bulunduğunu kaydetmişlerdir. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin epitelyal hücrelerin sitoplazmasında ve çekirdeğinde lokalize olduğunu bildirmişlerdir.

Laposevic ve Micic (36), immünositokimyasal olarak yaptıkları çalışmada, timusta testosteron reseptörlerinin mevcut olduğunu, bu reseptörlerin hem timositlerde hem de epitelyal retiküler hücrelerde olduğunu bildirmişlerdir. Testosteron reseptörü içeren epitelyal hücrelerin dış kortekste lokalize olmasının yanısıra, kortiko-medullar bölgede ve medullada da bulunduğunu kaydetmişlerdir.

Gonadal hormonların fizyolojik olarak yaşam boyu immun fonksiyonları düzenlediği bildirilmiştir. Örneğin, gebelikte seks hormonlarının dolaşımdaki seviyelerinin artması immun cevabı değiştirebilir. Gebelikte bütün memeli türlerinde meydana gelen hormonal artış, maternal-fötal red cevabını önlemeye yardım eder. Bu reddetme cevabı eğer baskılanmazsa, gebelik doğumdan önce sona erebilir. Bir çok gebe kadında hücresele immun cevap belirgin şekilde baskılanır ve gebelik devam eder. Yine belli otoimmun hastalıklar sex steroid hormonlarından önemli oranda etkilenir. Fare ve insanlarda yaygın olan Lupus erythematosus dişilerde erkeklerden daha etkili ve yaygındır. Androjenler bu hastalık sürecini baskılar, östrojen ise hızlandırır (21).

Mevcut çalışmamız, ışık mikroskopik olarak mast hücrelerinin yoğunluğunda gözlemlenen ve elektron mikroskopik olarak lenfositlerde gözlemlenen genişlemiş granüllü endoplazmik retikulum dışında, daha önce yapılan çalışmalarla büyük oranda uyum göstermekteydi. Çalışmamızda elektron mikroskopik olarak lenfositlerde gözlemlenen granüllü endoplazmik retikulumun genişlemesine östrojen ve testosteronun neden olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan bir çalışmada testosteronun RNA sentezini stimüle ettiği bildirilmiştir (15). Işık mikroskopik olarak timusun kapsül ve parankiminde gözlemlenen mast hücrelerinin yoğunluğundaki artışın östrojen ve testostereona bağlı olabileceğini düşündük. Çalışmamızda gözlemlediğimiz, tingible-body diye isimlendirilen fagositik makrofajlar, timusta hormonal uygulama sonucu dejenere olan lenfositleri fagosit etmek için sayıca artış göstermiş olabilir. Yine çalışmamızda kan damarlarında meydana gelen genişlemelere gonadal hormonların neden olduğunu ve mast hücrelerinin de rol oynadığını düşünmekteyiz. Steroid hormonların lenfosit trafiğinin düzenlenmesinde timus vasküler permeabilitenin önemli bir rol oynadığı, gonadal hormonlar uygulandıktan sonra timusta vasküler permeabilite artarak, matur ve immatur T lenfositlerin göçünü daha fazla oranda artırdığı bazı yazarlar tarafından belirtilmiştir (42).

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen sonuçlar ve mevcut olan bilgiler ışığında, gonadektominin timus ağırlığını artırdığını, gonadektomi sonrası uygulanan testosteron ve östrojen hormonlarının, timusta direkt olarak lenfositlerdeki reseptörlere, indirekt olarak ta epitelyal retiküler hücrelerde bulunan reseptörlere bağlanarak T lenfositlerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağlayan faktörleri inhibe ederek, timus korteksinde timositlerin dejenere olmasına yol açtığını ve bunun sonucu olarak da, timusun gerilediğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda Progesteronun ise tek başına timus üzerinde önemli bir morfolojik etkiye sahip olmadığı bulunmuştur.

Timusun involüsyonuna neden olan mekanizmalar hala tartışma konusudur.

## 5. ÖZET

Bu çalışma, prepubertal ve pubertal gonadektominin ve gonadektomiye takiben verilen çeşitli cinsiyet hormonlarının (testosteron, östrojen ve progesteron) timus bezinde oluşturduğu değişiklikleri, histolojik düzeyde incelemeyi amaçlamıştır.

Bu çalışmada kullanılan Wistar-Albino cinsi ratlar, 6 haftalık dişi ve erkek ratları içeren Grup A ve 12 haftalık dişi ve erkek ratları içeren Grup B olmak üzere iki ana gruba ve bunların alt gruplarına ayrıldı. Dişi ve erkek ratlara bilateral gonadektomi yapıldı ve gonadektomi sonrası verilen gonadal hormonların (testosteron, östrojen ve progesteron) timus bezi üzerine olan etkileri ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelendi.

Gonadektomiden sonra, tüm gruplarda timus ağırlığı arttı. Gonadektomiden sonra uygulanan testosteron, östrojen, progesteron ve östrojen+progesteron timus ağırlığını azalttı. Progesteron uygulaması da timus ağırlığını azalttı, fakat progesteron ile oluşan azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Işık mikroskopik incelemede, testosteron ve östrojen uygulamasından sonra timik kortekste, lenfosit yoğunluğunda belirgin derecede bir azalma gözlemlendi ve azalmanın olduğu alanlarda, epitelyal retiküler hücreler kolaylıkla seçilebiliyordu. Timus ağırlığındaki azalma ve lenfosit kaybından başka timus bezinde, makrofajların ve mast hücrelerinin miktarında artış, kan damarlarında genişleme ve medullada bağdokunun olduğu gözlemlendi. Elektron mikroskopik olarak, timik lenfositlerde mitokondriyonlarda şişme ve granüllü endoplazmik retikulumda genişleme gözlemlendi. Benzer gözlemler, östrojen+progesteron uygulamasından sonra da gözlemlendi. Progesteron uygulanmasından sonra timus bezinde histolojik düzeyde herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi.

Sonuç olarak, çalışma prepubertal ve pubertal gonadektomiye takiben testosteron ve östrojen uygulanmasından sonra timus bezinin involusyona uğradığını gösterdi. Östrojen ve testosteron uygulanması sonucu oluşan involusyon, timik korteksteki lenfosit popülasyonundaki azalmaya bağlıydı.

## 6. SUMMARY

The purpose of this study was to examine the histological changes that occurred in the thymus gland after prepubertal and pubertal gonadectomy and the various sex steroids administration (testosterone, estrogen and progesterone) following prepubertal and pubertal gonadectomy.

Wistar-Albino rats used in this study were divided into two main groups (Group A and Group B) each containing further subgroups. Group A included 6 weeks of age male and female rats, Group B included 12 weeks of age male and female rats. Male and female rats were performed bilateral gonadectomy. Effects of gonadal steroid hormones (testosterone, estrogen and progesterone) on the thymus gland were examined by light and electron microscopy.

Thymic weight increased after gonadectomy at all the groups. Testosterone, estrogen, estrogen+progesterone treatment decreased thymic weight after gonadectomy. Progesterone treatment also decreased, but there was no statistically significant. In the light microscopy, testosterone and estrogen treatment, but not progesterone, loss of lymphoid elements from the thymic cortex occurred significantly, which allowed the visualization of empty areas in which the epithelial cells became more evident. Apart from the changes above, increasing number of phagocytic macrophages and mast cells, enlarged blood vessels, connective tissue in the thymic medulla were observed in the thymus gland. In the electron microscopic study was observed enlargement rough endoplasmic reticulum in the thymic lymphocytes. The same observations were also found after estrogen+progesterone treatment. Significant changes were not histologically observed in the thymus gland after progesterone treatment.

In conclusion, the study demonstrated that the thymus gland undergoes involution after testosterone and estrogen treatment, but not progesterone, following prepubertal and pubertal gonadectomy. The thymic involution resulted by estrogen and testosterone hormone treatment was due to decreasing of cortical lymphocytes in the thymic cortex.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Ahmed, S.A., Dauphinee, M.J., Talal, N. (1985). Effects of Short-Term Administration of Sex Hormones on Normal and Autoimmune Mice. *J. Immunol.*, 134(1), 204-210.
- 2- Arıncı, K. ve Elhan, A. (1995). *Anatomi*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara.
- 3- Berman, I. (1998). *Color Atlas of Basic Histology*. 2 th ed., Appleton&Lange, USA.
- 4- Bodey, B., Bodey, B.J., Siegel, S.E., Kaiser, H.E. (1997). Involution of The Mammalian Thymus, One of The Leading Regulators of Aging. *In Vivo*, 11(5), 421-40.
- 5- Boyd, R.L., Tucek, C.L., Godfrey, D.I., Izon, D.I., Wilson, T.J., Davidson, N.J., Bean, A.G.D., Ladyman, H.M., Ritter, M.A., Hugo, P. (1993). The Thymic Microenvironment. *Immunol. Today*, 14, 445-459.
- 6- Caldwell, J.D., Walker, C.H., Pedersen, C.A., Mason, G.A. (1993). Sexual Activity Decreases Oxytocin Receptor Densities in The Thymus. *Life Sci.*, 52, 1781-1786.
- 7- Castro, J.E. (1976). Orchidectomy and Immune Response. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 58(5), 359-367.
- 8- Cherry, C.P., Eisenstein, R., Glijcksmann, A. (1967). Epithelial Cords and Tubules of The Rat Thymus: Effect of Age, Sex, Castration, of Sex, Thyroid and Other Hormones on Their Incidence and Secretary Activity. *Br. J. Exp. Pathol.*, 48(1), 90-106.
- 9- Colic, M., Matanovic, D., Hegedis, L., Dujic, A. (1988). Immunohistochemical Characterization of Rat Thymic Non-Lymphoid Cells; I. Epithelial and Mesenchymal Components Defined by Monoclonal Antibodies. *Immunology*, 65, 277-284.
- 10- Drews, U. (1995). *Color Atlas of Embryology*. Thieme Medical Publisher, New York.

- 11- Erkoçak, A. (1982). Özel Histoloji. A.Ü. Tıp Fakültesi Basımevi. Ankara.
- 12- Fadial, J.B., Fregly, M.J., Straw, J.A. (1967). Requirement of Castrated Male Rats for Testosterone Propionate. *Tex. Rep. Biol. Med.*, 25(2), 251-6.
- 13- Fawcett, D.W. (1986). *A Textbook of Histology*. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- 14- Fitzpatrick, F.T.A., Greenstein, B.D. (1987). Effects of Various Steroids on The Thymus, Spleen, Ventral Prostate and Seminal Vesicles in Old Orchidectomized Rats. *J. Endocr.*, 113, 51-55.
- 15- Fujii, T., Vilee, C.A. (1968). Effect of Testosterone on Ribonucleic Acid Metabolism in The Prostate, Seminal Vesicle, Liver and Thymus of Immature Rats. *Endocrinology*, 82(3), 463-467.
- 16- Fujii-Hanamoto, H., Seiki, K., Sakabe, K., Oqawa. (1985). Progesterin Receptor in The Thymus of Ovariectomized Immature Rats. *J. Endocr.*, 107, 223-229.
- 17- Gartner, L.P. and Hiatt, J.L. (1997). *Color Textbook of Histology*. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- 18- Glucksmann, A., Cherry, C.P. (1968). The Effect of Castration, Oestrogens, Testosterone and The Oestrous Cycle on The Cortical Epithelium of The Thymus in Male and Female Rats. *J. Anat.*, 103, 113-133.
- 19- Gray, H. (1995). *Gray's Anatomy*. 38 th ed., Churchill Livingstone, London.
- 20- Greenstein, B.D., Fitzpatrick, F.T.A., Adcock, I.M., Kendall, M.D., Wheeler, M.J. (1986). Reappearance of The Thymus in Old Rats After Orchidectomy; Inhibition of Regeneration by Testosterone. *J. Endocr.*, 110, 417-422.
- 21- Grossman, C.J. (1985). Interactions Between the Gonadal Steroids and Immune System. *Science*, 227, 257-261.
- 22- Gulino, A., Screpanti, I., Pasqualini, J.R. (1983). Estrogen and Antiestrogen Effects on Different Lymphoid Cell Populations in the Developing Fetal Thymus of Guinea Pig. *Endocrinology*, 113(5), 1754-1762.

- 23- Gulino, A., Screpanti, I., Torrisi, M.R., Frati, L. (1985). Estrogen Receptors and Estrogen Sensitivity of Fetal Thymocytes Are Restricted to Blast Lymphoid Cells. *Endocrinology*, 117(1), 47-54.
- 24- Haruki, Y., Seiki, K., Enomoto, T., Fujii, H., Sakabe, K. (1983). Estrogen Receptor in The "Non-lymphocytes" in The Thymus of The Ovariectomized Rat. *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, 8(1), 31-39.
- 25- Haynes, B.F., Searce, R.M., Cobach, D.F., Hensley L.L. (1984). Phenotypic Characterization and Ontogeny of Mesodermal-Derived and Endocrine Epithelial Components of The Human Thymic Microenvironment. *J. Exp. Med.*, 159, 1149-1168.
- 26- Izon, D.J., Boyd, R.L. (1990). The Cytoarchitecture of The Human Thymus Detected by Monoclonal Antibodies. *Human Immunol.*, 27, 16-32.
- 27- Junqueira, L.C., Carneiro, J. and Kelley, R.O. (1992). *Temel Histoloji*. (Çeviri Editörü; Prof. Dr. Yener Aytekin). Barış Kitabevi, İstanbul.
- 28- Kalu, D.N., Salerno, E., Liu, C.C., Echon, R., Ray, M., Garza-Zapata, M., Hollis, B.W. (1991). A Comparative Study of The Actions of Tamoxifen, Estrogen and Progesterone in The Ovariectomized Rat. *Bone and Mineral*, 15, 109-124.
- 29- Kavashima, I., Sakabe, K., Seiki, K., Fujii-Hanamoto, H., Akatsuka, A., Tsukamoto, H. (1991). Localization of Sex Steroid Receptor Cells, with Special Reference to Thymulin (FTS)- Producing Cells in Female Rat Thymus. *Thymus*, 18(2), 79-83.
- 30- Kayalı, H. (1984). *Özel Histoloji. Taş Mabaası*. İstanbul.
- 31- Kendall, M.D. (1986). The Syncytial Nature of Epithelial Cells in The Thymic Cortex. *J. Anat.*, 147, 95-106.
- 32- Kendall, M.D. (1991). Functional Anatomy of The Thymic Microenvironment. *J. Anat.*, 177, 1-29.

- 33- Landsdown, A.B. (1977). Histological Observations on Thymic Development in Fetal and Newborn Mammals Subject to Intrauterine Growth Retardion. *Biol. Neonate.*, 31, 252-259.
- 34- Leceta, J., Fernandez-Galaz, C., Sanchez, C., Navarro, R., Gomariz, R.P., Zapata, A., Tejero, A. (1988). Effects on Neonatal Treatment with Estrogens on The Development of The Thymus in Rats. *Dev. Comp. Immunol.*, 12, 375-383.
- 35- Leeson, T.S., Leeson, C.R. and Paparo, A.A. (1988). *Text / Atlas of Histology*. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- 36- Leposavic, G. And Micic M. (1992). Testosterone Binding Sites in The Rat Thymus During Late Embryonal and Postnatal Period. *Thymus*, 20(2), 77-88.
- 37- Liu, C.P. and Auerbach, R. (1991). In vitro Development of Murine T Cells from Prethymic and Preliver Embryonic Yolk Sac Hematopoietic Stem Cells. *Development*, 113, 1315-1323.
- 38- Lobach, F.D., Haynes, F.B. (1987). Ontogeny of the Human Thymus During Fetal Development. *J. Clin. Immunol.*, 7 (2), 81-97.
- 39- Luz, N.P., Marques, M., Ayub, A.C., Correa, P.R. (1969). Effects of Estradiol Upon The Thymus and Lymphoid Organs of Immature Female Rats. *Am. J. Obst. Gynec.*, 105(4), 525-528.
- 40- Mandel, T. (1970). Differentiation of Epithelial Cells in The Mouse Thymus. *Z. Zellforsch*, 106, 498-515.
- 41- Marotti, T., Sirotkovic, M., Pavelic, J., Gabrilovac, J., Pavelic, K. (1984). In Vivo Effect of Progesteron and Estrogen on Thymus Mass and T-Cell Functions in Female Mice. *Horm. Metabol. Res.*, 16, 201-203.
- 42- Martin, A., Alonso, L.M., Gomez, D.M.M., Zapata, A.G. (1994). Ultrastructural Changes in The Adult Rat Thymus After Estradiol Benzoate Treatment. *Tissue. Cell.*, 26(2), 169-179.

- 43- McFarland, E.J., Searce, R.M., Haynes, B.F. (1984). The Human Thymic Microenvironment: Cortical Thymic Epithelium is An Antigenically Distinct Region of The Thymic Microenvironment. *J. Immunol.*, 133, 1241-1249.
- 44- Micic, M., El Deeb, S., Colic, M., Damjanovic, M., Isakovic, K. (1991). Expression of Antigens on Rat Thymic Epithelial Cells During Ontogenesis. *Dev. Comp. Immunol.*, 15, 443-450.
- 45- Moore, K.L. and Persaud, T.V.N. (1993). *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology*. 6 th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- 46- Nilsson, B., Fernö, M., Schoultz, B.V. (1990). Estrogen and Progesterone Receptors in The Human Thymus. *Gynecol. Obstet. Invest.* 29, 289-291.
- 47- Novotny, E.A., Raveche, E.S., Sharrow, S., Ottinger, M., Steinberg, A.D. (1983). Analysis of Thymocyte Subpopulations following Treatment with Sex Hormones. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 28, 205-217.
- 48- Noyan, A. (1989). *Fizyoloji Ders Kitabı*. Meteksan A.Ş., Ankara.
- 49- Olsen, N.J., Viselli, S.M., Fan, J., Kovacs, W.J. (1998). Androgens Accelerate Thymocyte Apoptosis. *Endocrinology*, 139(2), 748-752.
- 50- Paker, Ş. (1993). *Histoloji*. Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa.
- 51- Pavlovic, M.D., Colic, M., Vucevic, D., Dujic, A. (1993). Two Novel Monoclonal Antibodies Reactive with Different Components of The Rat Thymic Epithelium. *Thymus*, 21, 235-246.
- 52- Pearce, P., Khalid, B.A.K., Funder, J.W. (1981). Androgens and Thymus. *Endocrinology*, 109(4), 1073-1077.
- 53- Pol, G.H., Niewwenhuis, P. (1987). The Rat Thymus Microenvironment: Subsets of Thymic Epithelial Cells Defined by Monoclonal Antibodies. *Transplantation Proc.*, 19, 3171-3174.
- 54- Rijhsinghani, A.G., Thompson, K., Bhatia, S.K., Waldscmidt, T.J. (1996). Estrogen Blocks Early T Cell Development in The Thymus. *AJRI*, 36, 269-277.

- 55- Ross, M.H., Romrell, L.J., Kaye, G.I. (1995). Histology; A Text and Atlas. 3 th ed., Williams&Wilkins, USA.
- 56- Sadler, T.W. (1995). Langman's Medical Embriyology. 7 th ed., William&Wilkins, Baltimore.
- 57- Sağlam, M., Aşti, R.N., Özer, A. (1997). Genel Histoloji. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti., Ankara.
- 58- Sainte-Marie, G., Peng, F.S., Marcoux, D. (1986). The Stroma of The Thymus of The Rat: Morphology and Antigen Diffusion, A Reconsideration. Am. J. Anat., 177, 333-352.
- 59- Sakabe, K., Kawashima, I., Seiki, K., Fujii-Hanamoto, H. (1990). Hormone and Immune Response, With Special Reference to Steroid Hormone 2. Sex Steroid Receptors in Rat Thymus. Tokai J. Exp. Clin. Med., 15(2,3), 201-211.
- 60- Sakabe, K., Okuma, M., Karaki, S., Matsuura, S., Yoshida, T., Aikawa, H., Izumi, S.I., Kayama, F. (1999). Inhibitory Effect of Natural and Environmental Estrogens on Thymic Hormone Production in Thymus Epithelial Cell Culture. Int. J. Immunopharmacol., 21, 861-868.
- 61- Smith, C. (1965). Studies on the Thymus of the Mammal. XIV. Histology and Histochemistry of Embriyonic and Early Postnatal Thymuses of C57 BL /6 and Akr Strain Mice. Am. J. Anat., 116, 611-630.
- 62- Sobhon, P., Jirasattham, C. (1974). Effect of Sex Hormones on The Thymus and Lymphoid Tissue of Ovariectomized Rats. Acta Anat., 89, 211-225.
- 63- Sternberg, S.S. (1997). Histology for Pathologists. 2 th ed., Lippincott-Raven, New York.
- 64- Şeftalioğlu, A. (1998). Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, Tıp ve Teknik Yayıncılık Ltd. Şti., Ankara.

- 65- Tanyolaç, A. (1993). Özel Histoloji. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti., Ankara.
- 66- Varas, A., Torroba, M., Zapata, A.G. (1992). Changes in The Thymus and Spleen of The Turtle *Mauremys Caspica* After Testosterone Injection: A Morphometrik Study. *Dev. Comp. Immunol.*, 16(2-3), 165-74.
- 67- Vicente, A., Varas, A., Sacedon, R., Zapata, A.G. (1996). Histogenesis of The Epithelial Component of Rat Thymus: An Ultrastructural and Immunohistological Analysis. *Anat. Rec.*, 244(4), 506-19.
- 68- Vliet, E.V., Jenkinson, E.J., Kingston, R., Owen, J.J.T., Ewijk, W.V. (1985). Stromal Cells Types in The Developing Thymus of The Normal and Nude Mouse Embryo. *Eur. J. Immunol.*, 15, 675-681.
- 69- Wheater, P.R., Burkitt, H.G., Daniels, V.G. (1987). *Functional Histology; A Text and Colour Atlas*. 2 th ed., Churchill Livingstone, UK.
- 70- 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, 227-237.
- 71- Windmill, K.F., Meade, B.J., Lee, K.V.W. (1993). Effect of Prepubertal Gonadectomy and Sex Steroid Treatment on The Growth and Lymphocyte Populations of The Rat Thymus. *Reprod. Fertil. Dev.*, 5, 73-81.
- 72- Zağyapan, R. (1975). Fötal, Neonatal Genç, Ergin ve Yaşlı Kobaylarda Timusun Evolusyon ve Envolusyonu ile Bu Peryotlarda Gelen Değişikliklerin Makroskopik, Mikroskopik ve Histokimyasal Metodlarla Araştırılması. Bilim Uzmanlığı Tezi, Erzurum.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

26.12.1972 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1989 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandım. 1994 yılında bu fakülteden mezun oldum. 1995 Şubat döneminde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'nda doktora başladım. Aynı yılın Aralık ayında Araştırma görevlisi olarak atandım. Evliyim.



## 9.TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında yetiştirmemi sağlayan ve yönlendiren Danışman Hocam Prof. Dr. İ.Enver OZAN'a tez çalışmama olan yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Yine yetiştirmem ve çalışmalarına katkıları olan, tez konumun belirlenmesinde görüş ve tavsiyelerini aldığım Hocam Doç. Dr. Aysel KÜKNER'e, elektron mikroskopik fotoğrafların çekilmesinde yardımcı olan Hocam Doç. Dr. Candan ÖZOĞUL'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını gördüğüm eşim Araş. Gör. Jale ÖNER'e, mesai arkadaşım Araş. Gör. Neriman ÇOLAKOĞLU'na, arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. İlter KUŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Murat ÖGETÜRK'e teşekkür ederim.

