

Derleme

Timusa Özgü Hassal Cisimcikleri

Elif ERDEM¹, Dürrin Özlem DABAK^{2,a}, İbrahim Enver OZAN²

¹Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Mardin, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Timus, toraksın mediastinum bölgesinde kalbin ön ve üst kısmında ve sternumun arkasında yerleşmiş olan primer bir lenfoid organdır. Timusun kendine özgü ve onu diğer lenfoid organlardan ayıran özelliği, medullasındaki küremsi yapılar olan Hassal cisimciklerinin (HC) varlığıdır. Hassal cisimciği, ilk olarak 1849 yılında Arthur Hill Hassall tarafından timus medullasında bulunan konsantrik asidofilik korpüskül olarak tanımlanmıştır. Medulladaki HC'ler yassı nükleusları olan, eozinofilik Tip VI epitelyal retiküler hücrelerin bir araya gelerek konsantrik tabakalar halinde düzenlenmesiyle oluşan yapılardır. Yeni yapılan çalışmalarla HC'lerin hücre sinyalizasyonunda, transkripsiyonunda ve metabolizmasında aktif rol aldıkları gösterilmiştir. Ayrıca HC yapılarının bazı hastalıklarla yakından ilişkili olduğu ortaya konulmaya başlanılmıştır. Bu da HC hastalık ilişkilerinin araştırıldığı yeni çalışmaların gelecekte büyük önem kazanabileceğini düşündürmektedir. Bu derlemede, HC'lerin fonksiyonel ve yapısal özellikleri ile bazı hastalıklarla ilişkileri hakkında özet bir bakış açısı sunulması amaçlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Timus, Hassal Cisimcikleri, Epitelyal Retiküler Hücreler

ABSTRACT

Hassall Bodies Which are Special for Thymus

Thymus is a primary lymphoid organ which is located in the mediastinum of the thoracic cavity anterior and superior to the hearth and posterior to sternum. The distinctive and specific feature of thymus is the existence of Hassall corpuscles which are spherical bodies in the medulla. Hassall corpuscle was defined for the first time in 1849 by Arthur Hill Hassall as concentric acidophilic corpuscle in the medulla of the thymus. Hassall corpuscles are structures formed from eosinophilic type VI epithelial reticular cells, which have flatten nucleus, arranged concentrically. Recent studies confirmed that Hassall corpuscles have active roles in the cell signalization, transcription and metabolism. In addition, it has been demonstrated that Hassall corpuscles are closely associated with some diseases. Hence, further studies investigating the relationship between Hassall corpuscles and disease states might gain huge importance in the future. This review provides a brief overview about their functional and structural features and the relationship between some disease and Hassall corpuscles.

Keywords: Thymus, Hassall Bodies, Epithelial Reticular Cells.

Timus, toraksın ön mediastinum bölgesinde sternumun arka üst kısmına yerleşmiş, yassı, iki loblu primer bir lenfoid organdır. Doğumda yaklaşık 12-15 gramdır ve maksimum büyüklüğüne pubertede (30-40 g kadar) ulaşır. Daha sonra lenfoid parankimin adipoz bağ dokusu ile yer değiştirilmesiyle yavaş bir atrofiye gider. Timus diğer lenfoid organlardan farklı olarak iki farklı germ yaprağından köken alarak gelişir. Timusun lenfositleri mezodermden, epitel taslağı ise endodermden gelişir. Fötal gelişim sırasında, mezenşimden köken alan olgunlaşmamış lenfositler, timus dış korteksindeki endodermden gelişen epitelyal retiküler hücreler arasına göç ederek, timus parankimasını oluşturacak olan öncü T lenfositleri meydana getirir (1).

Timus çevresi dıştan fibröz kapsülle çevrili iki lobdan oluşmuştur ve bu iki lob gevşek bir bağ dokusu ile

birbirine tutunmuştur. Kapsül, organın içine septum adı verilen bir takım bölmeler gönderir. Gevşek bağ dokusu yapısında bu septumlar ile timus birbirleriyle bağlantılı lobüllere ayrılır (2). Her lobül korteks adı verilen koyu renkli periferik bir bölge ve medulla adı verilen açık renkli merkezi bir bölgeye sahiptir. Korteks küçük lenfositlerden zengin olduğu için medulladan daha koyu boyanır (3). İçinde kan damarları taşıyan trabeküller ise korteksin yüzeyinden içe doğru kortikomedullar sınıra kadar uzanırlar. Böylece, kapillerler sadece kortekste yer almaz, medullada da küçük arter ve arterioller bulunur (2).

Fonksiyonel timus iki tip hücre popülasyonundan oluşur. Bunlar gelişen T hücreleri ve stromal hücrelerdir. Stromal hücreler; subkapsüler timik epitel hücrelerinden, timik kortikal epitel hücrelerden ve Hassal cisim-

^a Yazışma Adresi: Dürrin Özlem DABAK, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 17.05.2016

e-mail: dozlemdabak@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 15.06.2016

çiğinin yapısına katılan timik medullar epitel hücrelerden, korteks ve medullada bulunan apoptotik T hücrelerinin uzaklaştırılmasında rol alan makrofajlardan ve medullada bulunan kemik iliği orjinli dendritik hücrelerden meydana gelir (4).

Epitelyal retiküler hücreler, lenfoid parankimi destekleyen gevşek yapıda bir ağ oluştururlar. Bu hücreler gittikçe incelen uzantılara sahip yassı veya yıldız şeklinde hücrelerdir. Klasik ışık mikroskobu teknikleri ile ayırt edilmeleri zordur, ancak yoğun eozinofilik sitoplazmalı ve belirgin bir çekirdekçiğe sahip, soluk boyanan ovoid çekirdekli hücrelerdir. Timustaki epitelyal retiküler hücrelerin çeşitli görevleri vardır. Bu hücreler T hücre olgunlaşmasını uyaran ve hücre-aracılı immüneyi sağlayan, timozin ve timopoetin hormonları salgırlar. Aynı zamanda kortekste kan-timus bariyerini oluştururlar (1).

Kortekste gelişen T hücreleri (timosit), makrofaj ve timik kortikal epitelyal retiküler hücreler yer alır. Major histocompatibility complex (MHC) sınıf I ve II molekülleri kortikal epitel hücrelerin yüzeyinde bulunurlar. Kortekste lenfositler sık bölünürler, medullaya geçerken olgunlaşırlar ve daha sonra timustan ayrılırlar. Medulladaki lenfositler korteksten daha az sayıda ve sık yerleşmiş ancak kortekstekilerden daha büyüktürler (4).

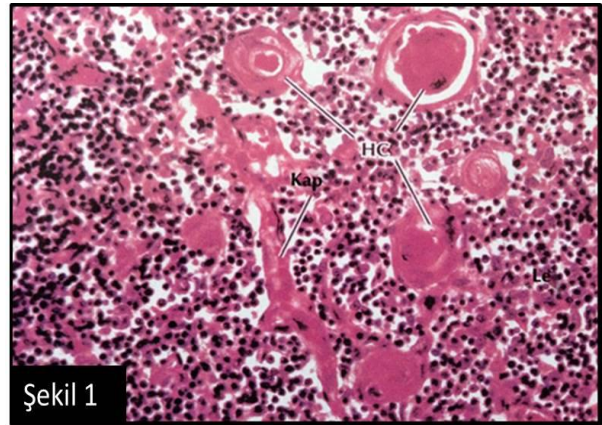
Medullada çok sayıda epitelyal retiküler hücre (ERH), makrofaj ve korteksten daha az sayıda lenfosit yer alır. Bu ERH'ler kortekstekine göre daha az dallanma gösterir (1). Medulla korteksten göç eden olgun T lenfositlerinin (single-pozitif) görüldüğü yerdir. Medullada T hücrelerinin maturasyonu tamamlanır ve fonksiyonel T hücreleri postkapiller venüllere geçerek timusu burdan terk eder ve periferik lenfoid organlara göç ederler (4). Medullanın kendine özgü ve onu diğer lenfoid organlardan ayıran özelliği, lamellar merkeze sahip küremsi yapılar olan Hassal cisimciklerinin (HC) varlığıdır (1). Hassal cisimciği ilk olarak 1849 yılında Arthur Hill Hassall tarafından timus medullasında bulunan konstantrik asidofilik korpüsküller olarak tanımlanmıştır (5). Bu dönemden günümüze kadar HC'lerin kökeni ve fonksiyonları üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmıştır (6, 7). Timus gelişimi ve ontogenezine yönelik birçok çalışma yapılmasına rağmen HC'nin işlevi ve kökeni halen net olarak bilinmemektedir (8, 9). Timus medullasındaki HC'ler, yassı nükleusları olan Tip VI epitelyal retiküler hücrelerin desmozom bağlantılarıyla bir araya gelerek konstantrik tabakalar halinde sıkıca paketlenmiş olarak düzenlenmesiyle oluşan yapılardır. Geçirilmiş elektron mikroskobu (TEM) ile yapılan çalışmalarda HC'lerin lipid damlacığı, sitoplazmik ara filamentler ve keratohyalin granülleri içerdikleri belirlenmiştir (9).

Klasik çalışmalar, timus medullasında bulunan HC'leri çeşitli büyüklük ve sayılarda olabilen, asidofilik yapı, merkez kısmında nekrozis, hücresel çöküntü, yoğun kalsifikasyon, kistik oluşumlar gibi büyük dejeneratif değişiklikler gösterebilen ve içerisinde köpüksü makrofajlar ihtiva eden bir yapı olarak tanımlamıştır (6, 7).

Eski bilgilere göre ise HC'ler ya ölü timositler için 'mezarlık alanları' ya da medullar timositlerin olgunlaştığı ayrı bir yer olarak nitelendirilmekteydi (10, 11). Oysa günümüzde HC'lerin epitel hücrelerinden sitokin ve büyüme faktörü salınımı olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (12). Yeni yapılan çalışmalarla HC'lerin hücre sinyalizasyonunda, transkripsiyonunda ve metabolizmasında aktif rol aldıkları gösterilmiştir (13). HC'ler tarafından üretilen interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-7 (IL-7) gibi interlökinlerin, T-lenfositlerin eğitimini ve farklılaşmasını sağladıkları düşünülmektedir (9).

İnsanlar ve primatlar karşılaştırıldığında, HC'lerin kemiricilerde daha az sıklıkla bulunduğu belirlenmiştir. Farelerde boyutları çok küçüktür ve immünohistokimyasal boyama yapılmadan gözlenmeleri mümkün değildir. HC'ler keratin antikoruna karşı güçlü reaksiyon verirken diğer immünohistokimyasal timus epitelyal hücre markırlarına karşı reaksiyon vermez. Fare timusundaki HC'ler genellikle daha az belirgindir ve merkezlerinde keratin içermezler (14).

HC yapılarının hücre boyutunda heterojenlik gösterdiği, ortalama büyüklüğünün 20 - 150 µm arasında olduğu belirlenmiştir (1) (Şekil 1). Epitelyal retiküler hücreler HC'nin dış tabakasını oluşturmadan önce hipertrofiye uğrarlar (15). Daha sonra bu epitelyal retiküler hücreler, birikerek soğan kabuğu benzeri tabakalanma gösterdiği konstantrik organizasyonu karakterize HC yapılarını oluştururlar ve bu yapılar medullar timik epitel hücrelerinin farklılaşma evresinin son safhasını temsil ederler (6, 16). HC'lerde eksprese edilen involucrinin, bu yapıların medullar timik epitel hücrelerinin farklılaşmalarının son evresinde olduklarının bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (16).



Şekil 1. Çocuk timusundan bir bölgenin ışık mikroskobu görüntüsü. Eozinofilik Hassal cisimcikleri (HC). Lenfositler (Le) arasında kapillerler (Kap) görülmüyor (H&E x310) (1).

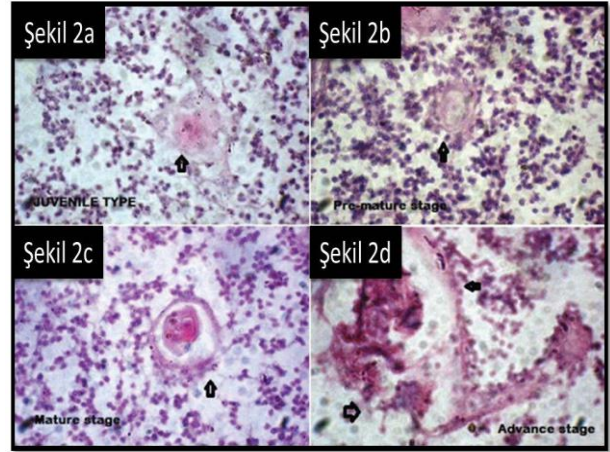
Günümüz bilgileri, HC'lerin antijen sunan hücrelerle timik T hücreleri arasındaki haberleşmede rol aldığını gösterir. Timik mikroçevrenin işlevsel komponenti olan HC'ler intratimik lenfopoezis boyunca parakrin ve justakrin sinyaller vasıtasıyla timositlerin gelişimine, işlevsel olgunluğa ulaşmaları için, yardımcı olmaktadır (15, 17). HC'lerden IL-7, dönüştürücü büyüme

faktörü alfa (TGF- α), CD30, stromal hücre kökenli faktör-1 (SDF-1) ve makrofaj kökenli kemokin ekspres edilir (13). Yapılan çalışmalarda, dendritik hücrelerin HC epitel hücreleriyle timositler arasında bağlantı sağladığı gösterilmiştir. HC'lerin yapısını oluşturan epitel hücreler, timik stromal lenfopoyetin (TSLP) ve sitokin benzeri IL-7'yi ekspres ederler (18). Epitel hücrelerinde TSLP'nin klonlanmasıyla ilgili yapılan deneyler ışığında ortaya çıkan bulgular, bu cisimciklerin sadece negatif seleksiyonda değil spesifik alt tip T hücrelerinin farklılaşmasıyla da ilgili olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır (19). İnsan HC'lerinden salgılanan IL-7, T lenfositlerin gelişiminde önemli rol oynarken, TSLP pozitif immature CD11c miyeloid dendritik hücrelerin güçlü aktivasyonu vasıtasıyla dendritik hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Aktivasyonu takiben dendritik hücreler MHCII ve dendritik hücre lizozom ilişkili membran proteinini (DC-LAMP) ekspres ederler (18). HC'nin etrafındaki regülatör T (Treg) hücrelerinin indüklenmesi için peptid-MHCII interaksyonuna ve CD80, CD86'ya ihtiyaç vardır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarla CD25+CTLA4+ natural Treg'lerin aktive dendritik hücreler ve HC'den ekspres olan TSLP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HC'ler ayrıca dendritik hücreleri aktive ederek Treg üretimini indüklemiş olur. Böylece dendritik hücre aracılığıyla CD4+ CD25+ regülatör T hücre üretimine yol açarak self-reaktif T hücrelerinin sekonder pozitif seleksiyonunda kritik role sahip olduğu düşünülmektedir (20).

HC'lerdeki TSLP ekspresyonu, CD80 ve CD86 ekspresyon artışını timik CD11c-pozitif dendritik hücre yoluyla indükler. Timik stromal lenfopoyetine bağlı dendritik hücreler CD4+CD8-CD25- timik T hücrelerinin CD4+CD25+FoxP3+ natural Treg hücrelere farklılaşmasını ve çoğalmasında indükleyebilir (20, 21). Böylelikle HC'lerden sentezlenen TSLP indirekt olarak regülatör T lenfosit üretimi sağlamış olmaktadır. Regülatör T lenfositleri de timustaki T lenfositlerin olgunlaşmasının hazırlanmasında önemli rol oynamaktadırlar. HC'lerden üretilen TSLP'nin otoreaktif T lenfositler ve onların fagositozu üzerine etkileri de araştırılmıştır. Bazı durumlarda TSLP'nin kararsız T hücrelerinin regülatör T hücrelerine dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgular belki de otoimmün hastalık ve kanserler için daha kesin tedavilere ışık tutabilecektir (22).

HC'lerin hem prenatal hem de yetişkin dönemde timusun fizyolojik aktivitelerine dahil olabileceği bildirilmektedir (23). HC hücrelerinin aktif immünolojik fonksiyonları olduğu düşünülmektedir (24). Timus morfolojisi üzerine yapılan çalışmalarda immünsüpresif tedavilerin HC'lerde sayıca azalmaya yol açmış olması da HC ile immün sistem arasında ilişki olduğuna kanıt oluşturmuştur (25, 26). İmmunoglobulinlerin ve sekretuar fonksiyon yapan komponentlerin varlığı nedeni ile immün yanıtın düzenlenmesi ve olgunlaştırılmasında HC'ler fizyolojik öneme sahip olabilir (24). İnsan timuslarında yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda HC'lerde immünoglobulinlerin

varlığı tespit edilmiştir (27, 28). HC'lerde IgE ve IgD'ye rastlanılmazken, araştırılan timusların %10'unda HC'lerde IgA, IgG ve IgM negatif iken, %60'unda IgA, IgG ve IgM pozitif olarak tespit edilmiştir (24). Raica ve ark. (17) tarafından 1 günlük yeni doğan ve 21 yaş aralığında olmak üzere kardiyovasküler malformasyon nedeniyle cerrahi girişim uygulanan 27 hastadan elde edilmiş olan timus dokularında yapılan incelemeler sonucunda HC'lerin gelişim evreleri juvenil, immature, mature ve senescent (yaşlanan) olmak üzere dört grup halinde tanımlanmıştır (Şekil 2).

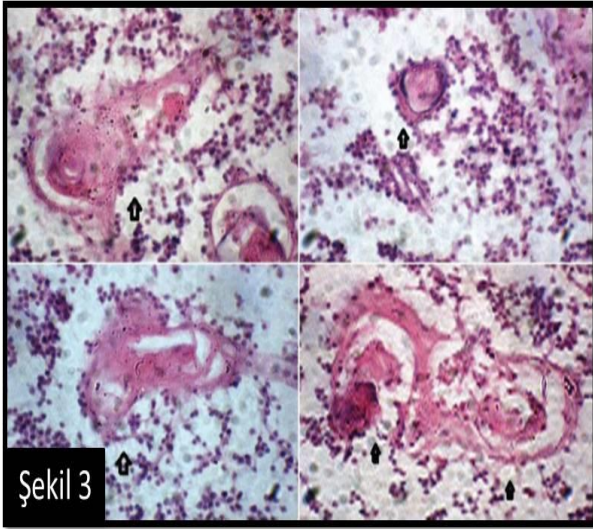


Şekil 2. Hassal cisimciğinin gelişim evreleri (a): Juvenile (b): Pre-mature (c): Mature (d): Advance (H & E x40) (29)

Juvenil HC'lerin belirgin asidofilinin görülmediği, nekroz veya hücre sel çöküntüye rastlanılmayan, epitel hücreleri değişime uğramamış düzensiz şekilli, küçük yapılar olduğu bildirilmiştir. İmmature HC'lerde dejeneratif değişiklikler olmadığı, epitel hücrelerin yassılaşmaya, asidofilik boyanmaya ve yuvarlak bir şekil almaya başladığı tespit edilmiştir. Mature HC'lerin merkezindeki keratin birikiminin etrafının epitelyal retiküler hücrelerle konsantrik olarak sarılı olduğu gözlenmiştir. Boyutça biraz daha büyüyen mature HC'lerin merkez bölgesinde nekrotik ve kistik dejeneratif değişiklikler görülmeye başladığı belirlenmiştir. Yassı epitel hücreler periferde dizilim göstermişlerdir. Juvenil ve immatüre HC'lerde boşluklu bir görünüm yoktur, mature HC'lerde ise merkezde bir boşluk içerebilir ki bunun ona kistik ve solid bir görünüm kazandırabildiği gözlenmiştir. Yaşlanan HC'lerin ise boyutça aşırı büyük olup, kistik dilatasyon, hücre sel çöküntüler, nekrotik materyal ve kalsifiye alanlar ile karakterize olduğu gösterilmiştir (17). Daha sonraki yıllarda Asghar ve ark. (29) Raica ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmaya uyumlu olarak bu HC sınıflamasını teyit etmişlerdir.

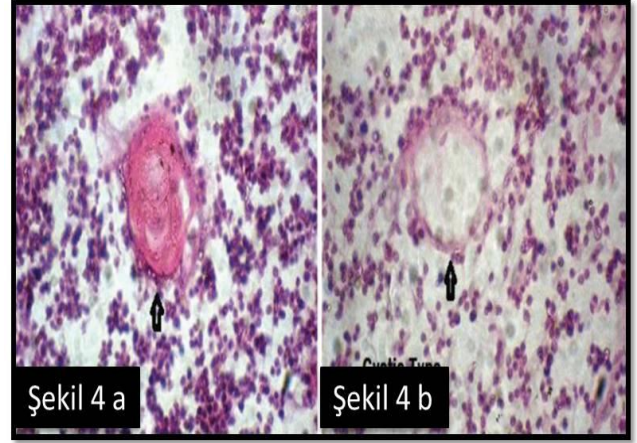
Asghar ve ark. (30) 11 ile 40 hafta arasındaki 28 adet fetüs timusu üzerine histolojik ve morfolojik incelemelerde bulunmuşlardır. HC'lerin ilk 14. haftada görülmeye başladığını, bu HC'lerin erken organizasyonunun, biriken dejenerer hücreler ve bunların etrafını saran hipertrofik epitelyal retiküler hücreler ile karakterize olduğunu göstermişlerdir. Bu hipertrofik epitelyal

retiküler hücreler yassı veya konsantrik dizilim göstermezler. 16-20 haftalar arasındaki fetal HC'lerin epitelyal retiküler hücrelerinin yassılaşmaya ve konsantrik tabakalar oluşturmaya başladığını fakat tipik HC yapısının halen gözlenmediğini bildirmişlerdir. Hamileliğin 20-24. haftasında HC'lerin tipik yapısına kavuştuğu; 28. haftada gelişimin atağa kalkarak, 28-30 haftalar arasında HC'lerin sayıca ve boyutça hızlı bir artışa geçtiği ve başlangıçta birbirine uzak olan HC'lerin aralarındaki uzaklığın azalarak bir araya geldikleri gözlenmiştir. Son evrede bu HC'lerin birleşerek çeşitli şekil ve büyüklük gösterdikleri tespit edilmiştir (Şekil 3). Bu yeni HC'lerin birleşik veya yığılmış gibi bir görünüm sergilediği, birleşen HC'ler ve bunları saran epitelyal retiküler hücrelerin ise HC'lerde kemer, çomak, kuyruklu yıldız gibi çeşitli morfolojik şekiller oluşmasını sağladığı bildirilmiştir (30).



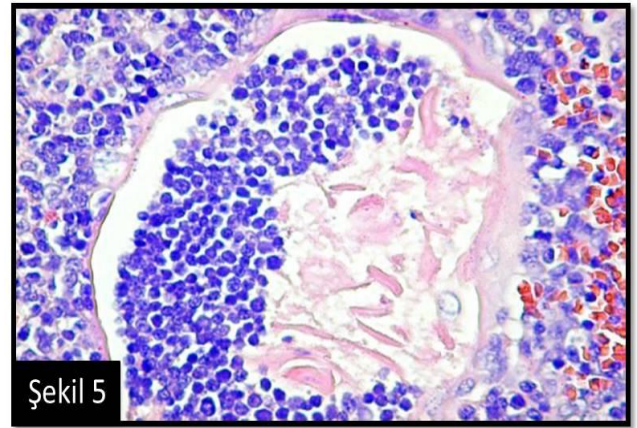
Şekil 3. Hassal cisimciklerinde polimorfizm: Oklarla birbirinden çok farklı şekillerde oluşmuş olan HC'ler gösterilmektedir (H&E ×40) (29)

Epitelyal retiküler hücrelerin keratinizasyon işlemi bir korpüskülden diğerine farklı zamanlarda tetiklenmektedir. HC'nin keratinizasyon gelişimi ile büyüklüğü arasındaki ilişkinin açık olmadığı belirlenmiştir. Örneğin bazı küçük HC'ler yüksek oranda keratinize olurken, çok daha büyüklerde keratinizasyon erken evrelerde görülmektedir. HC'lerin periferik zonları epitelyal retiküler hücrelerden oluşmakta, merkez ise epitelyal retiküler hücrelerin dejenerasyonu ve keratinizasyonundan elde edilen materyal ve lenfosit gibi bazı hücre tipleri ile dolu olarak izlenmektedir. Medulladaki HC'ler genel yapı ve içerik bakımından aynıyken, büyüklük ve merkezdeki komponentlerin dejenerasyon dereceleri bakımından farklılık gösterebilmektedirler. Bazı HC'lerde kısmi veya total lizis gözlenmesinin periferik vakuollerin, kistik veya geniş boşlukların oluşmasına neden olduğu, diğer tip HC'lerde ise solid yapının korunmakta olduğu bildirilmiştir (Şekil 4). Solid yapı 28. haftadan önce sıklıkla görülürken, kistik yapı ise 28. haftadan sonraki aşamalarda daha çok gözlenmektedir (29).



Şekil 4. Solid Hassal cisimciği (a) ve Kistik Hassal cisimciği (b) (H&E×40) (29)

Raica ve ark. (31) konjenital kalp rahatsızlığı sonucu cerrahi müdahale geçiren on altı hastadan elde ettikleri timus ile yaptıkları çalışmada, bu vakalardan dördünde seyrek görülen lenfositten zengin HC yapılarını tanımlamışlardır. Bu yapıların preoksidatif stresle indüklenen hızlı timus involüsyonunun bir yansıması olabileceği düşünülmüştür. Bu HC'ler 200 µm'nin üzerinde bir büyüklüğe sahiptir ve normal HC'lere göre daha geniştirler. Bazı vakalarda lenfositlerin yarımay şeklinde korpüskülün içinde kompakt bir yapı oluşturduğu, kimi durumlarda ise lenfosit kümelerinin nekrotik materyalin aralarına dağılmış şekilde görünüm sergilediği gözlemlenmiştir (Şekil 5). Zaman zaman ise lenfositler HC'lerin geniş kısmını oluştururken, nekrotik materyalin azaldığı görülmektedir. Lenfositlerin HC yapılarının içine nasıl girdiği halen bilinmemektedir (31).



Şekil 5. Lenfositten zengin Hassal cisimciği. Hassal cisimciğinin yarısını dolduran yoğun lenfosit birikimi görülmektedir (H&E x200) (31).

Myastina gravis, timus involüsyonu ve timomali hastalarda bu atipik hassal yapısına rastlanmamıştır (32). Hammer (33) ise normal ve patolojik timuslarla yaptığı çalışmada, HC'lerdeki değişiklikleri izlerken, progresif ve regresif olmak üzere iki tip HC tanımlamıştır. Fakat Asghar ve ark. (29) yaptıkları çalışmalarda fetal timusta regresif tipli HC'lere rastlanılmadığını bildirmişlerdir. Bu farklılığın fetal HC'lerin aktif olması ve negatif

seleksiyonla ilişkili olmasının bir sonucu olarak bu regresyonların önlenmesiyle açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Patolojik şartlarda HC tipi tanımlamaları farklılıklar gösterebilmektedir. İmmün yetmezlik ve lenfopeni ile karakterize olan Nezelof sendromu gibi bazı patolojik durumlarda timus yapılarının çok küçük olduğu, timosit sayılarının azaldığı ve HC yapılarının ortadan kaybolduğu görülmüştür (34).

Tirozin fosforilasyon sinyalinin timusun gelişiminde anahtar rol oynadığı ortaya konulmuştur. İmmünohistokimyasal analizler sonucunda timus medullasındaki HC'lerde yüksek oranda tirozin fosforile proteinlerin varlığı tespit edilmiştir (23). HC'lerde tirozin fosforilasyon sinyallerini de içeren src ailesinin lokalizasyonu araştırılmıştır. Src protein tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan p59^{lyn}, ayrıca p50^{csk} ve p130^{cas} ile birlikte hassal cisimciğinin dış tabakasında oldukça fazla ekpre edildikleri, bir diğer üye olan p60^{c-src}'nin ise hassal cisimciğinin iç kısmından eksprese edildiği gösterilmiştir. p59^{lyn}, keratinosit farklılaşmasının regülasyonuna katılır (35). Yapılan elektron mikroskop ve immünohistokimyasal çalışmalarda HC'ler ile epidermis arasındaki benzerlikleri ortaya konmuştur. Bunun sonucunda keratinositlerde olduğu gibi p59^{lyn}'un, timik medullar epitel hücre maturasyonunda rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bütün bunlar tirozin fosforilasyon sinyalinin timik medulladaki epitel maturasyonunda önemli rol oynayabileceğini ve bu olaylara da src ailesinin de katıldığı görüşlerini destekler niteliktedir (23). HIV ile HC'ler arasında da ilişki vardır, viral antijen gp120'nin HC'yi oluşturan epitel hücrelerin etrafında lokalize olduğu, erken evredeki HIV enfeksiyonunda virüsün hedefinin HC'lerdeki epitel hücreleri olabileceği bildirilmiştir (36).

Myastina gravisli hastalarla yapılan çalışmalarda ise timik hiperplaziyle birlikte, HC morfolojisinde farklılığın yanı sıra HC'lerde sayıca artış olduğu bildirilmiştir (37). X ışınlarına maruz bırakılan hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise HC'lerde sayıca ve boyutça artış olduğu gözlenmiştir (38). Başka bir çalışmada subletal radyasyonun timus mikro çevresinde, medullar timik epitelyal hücre değişimini içeren modifikasyonlara yol açtığı görülmüştür (39). Myastina gravisli hiperplastik timusta, timik epitel hücrelerinde HC'lerdeki de dahil insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) üretiminin arttığı ve timusta büyük HC'lerin varlığı tespit edilmiştir (40).

Guinea pig, fare, sıçan gibi hayvanlarda HC'ler yuvarlak ve küçüktür, şekil ve büyüklük olarak oldukça az polimorfizm gösterirler (41). Blau tarafından yapılan bir çalışmada (42) guinea piglere düşük doz radyasyon uygulama sonucunda HC'lerde sayıca ve boyutça bir artış olduğu gözlemlenmiştir.

Timus ve kalbin gelişimi arasında yakından ilişki olması düşüncesiyle, konjenital kalp defektli çocuklarda timusun mikroskobik özelliklerinde (yapısal, sayısal ve şekilsel) herhangi bir değişim olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. Atriyal septal defektli has-

talarda HC'nin normal yapısını koruduğu, ventriküler septal defektli, atrioventriküler septal defektli, fallot tetralojili, büyük arterlerin transpozisyonu olan infant hastalarda ise HC'lerde yapısal değişiklikler meydana geldiği yapılan çalışmayla ortaya konulmuştur. Bu vakalarda HC'lerde hücre kalıntı ile dolan kistik dilatasyonla birlikte genişleme göze çarpan önemli değişimlerdir. Ventriküler septal defektli hastaların timus medullalarında dev HC'ler gözlemlenmiştir. Medullada rastlanan daha küçük HC yapılarının yüzeyinde yassı epitel hücre tabakasında artış olduğu belirlenmiştir. Daha büyük HC yapılarında ise tek tabakalı düzleşmiş epitel hücreleri görülmüştür (43). Yapılan bir başka çalışmada da konjenital kalp rahatsızlığı olan çocukların timus medullasındaki HC yapılarında değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Medullada boyut, sayı ve yapı olarak çeşitlilik gösteren HC'ler olduğu tespit edilmiştir. Ventriküler septal defektli çocuklara ait timus örneklerinde büyük kistik HC'ler olduğu, normal timusa ait HC boyutlarıyla karşılaştırıldığında bu hastalarda HC boyutlarının 100-250 µm' ye kadar büyüdüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda kontrol grubuna göre HC'lerde sayıca artış olduğu da rapor edilmiştir.

Medulladaki epitel hücrelerinde de birtakım değişiklikler olduğu belirlenmiştir. Periferik bölgedeki HC'lerin solgun sitoplazmalı, iki çekirdekçisi olan büyük bir çekirdeğe sahip epitelyal retiküler hücrelerden oluştuğu, merkezdeki epitelyal retiküler hücrelerin ise sitoplazmalarında geniş vakuoller, endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon olduğu gözlenmiştir. Hiyalinizasyon, kalsifikasyon gibi dejeneratif değişiklikler veya kistik değişiklikler olduğu belirlenmiştir. Bazı HC'lerde ise kan damar endotel yapısında değişiklikleri içeren spesifik yapılara da rastlanılmıştır (44).

Bloom sendromu, telanjiektazik eritem, immün yetmezlik ve artmış kanser riski içermesiyle tanımlanmaktadır. Bloom sendromu geninin organların özel bölge-lerinde, örneğin timusun HC'lerinde eksprese olduğu belirlenmiştir. Yüksek oranda CD30 eksprese ederek immünizasyonda önemli bir rol oynayan timus gibi bir organda immün yetmezlikle seyreden bloom sendromu geninin eksprese olması şaşırtıcı bir durum oluşturmaktadır. HC'lerde bloom sendromu geninin eksprese olduğunun belirlenmesinin immün hücre fonksiyonları açısından önemli olabileceği düşünülmektedir (45, 46). HC'lerin timus medullasına özgü yapılar olduğu bilinmektedir. Geçmişte timustaki dejeneratif değişiklikleri içeren 'mezarlık alanları' şeklinde bir tanımlamadan günümüzde sitokin ve büyüme faktörü üretimi aracılığıyla timusun temel işlevi olan lenfosit eğitimi ve farklılaşmasına büyük katkıda bulunan yapılar halinde açıklanmasıyla gerçekleşen dönüşüm HC'lerle ilgili önümüze yeni ufuklar açabilir. HC yapılarının bazı hastalıklarla yakından ilişkili olduğu ortaya konulmaya başlanmıştır. Bu da HC hastalık ilişkilerinin araştırıldığı yeni çalışmaların tasarlanmasının gelecekte büyük önem kazanabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter Temel Histoloji. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (Çeviren). İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi, 2009: 205-8.
2. Han BK, Suh YL, Yoon HK. Thymic ultrasound. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 474-9.
3. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji (Çeviri editörü: Aytekin Y, Solakoglu S). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2006: 260-87.
4. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and cell biology. In: Hyde M, Hall A (Editors). *An Introduction to Pathology*. 3rd Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 323-6.
5. Ortiz-Hidalgo C. Early clinical pathologists 5: The man behind Hassall's corpuscles. *J Clin Pathol* 1992; 45: 99-101.
6. Suster S, Rosai J, Thymus. In: Sternberg, S.S.(Ed.), *Histology for Pathologists*. Philadelphia, Toronto: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 690-1.
7. Ors U, Dagdeviren A, Kaymaz FF, Muftuoglu SF. Cysts in the human thymus: maturational forms of Hassall's corpuscle? *Okajima Folia Anat Jpn* 1999; 76: 61-9.
8. Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. Novel insights into the function of the thymic Hassall's bodies. *In Vivo* 2000; 14: 407-18.
9. Ross MH, Pawlina W. *Histology A Text and Atlas*. 6th Ed. Baltimore, Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 468-9.
10. Blau JN. A phagocytic function of Hassall's corpuscles. *Nature* 1965; 208: 564-7.
11. Senelar R, Escola MJ, Escola R, Serrou B, Serre A. Relationship between Hassall's corpuscles and thymocytes fate in guinea-pig foetus. *Biomedicine* 1976; 24: 112-22.
12. Nishio H, Matsui K, Tsuji H, Tamura A, Suzuki K. Immunolocalization of the mitogen-activated protein kinase signalling pathway in Hassall's corpuscles of the human thymus. *Acta Histochem* 2002; 103: 89-98.
13. Zaitseva M, Kawamura T, Loomis R, Goldstein H, Blauvelt A. Stromal-derived factor 1 expression in the human thymus. *J Immunol* 2002; 168: 2609-17.
14. Pearse G. Normal structure, function and histology of the thymus. *Toxicologic Pathology* 2006; 34: 504-14.
15. Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. Immunocytochemical detection of the homeobox B3, B4 and C6 gene products within the human thymic cellular microenvironment. *In Vivo* 2000; 14: 419-24.
16. White AJ, Nakamura K, Jenkinson WE, et al. Lymphotoxin signals from positively selected thymocytes regulate the terminal differentiation of medullary thymic epithelial cells. *J Immunol* 2010; 185: 4769-76.
17. Raica M, Encica S, Motoc A, Cimpean AM, Scridon T, Barsan M. Structural heterogeneity and immunohistochemical profile of Hassall corpuscles in normal human thymus. *Ann Anat* 2006; 188: 345-52.
18. Friend SI, Hosier S, Nelson A, Foxworthe D, Williams DE, Farr A. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol* 1994; 22: 321-8.
19. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002; 3: 673-80.
20. Watanabe N, Wang YH, Lee HK, et al. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature* 2005; 436: 1181-5.
21. Wong J, Obst R, Correia-Neves M, Lsyev G, Mathis D, Benoist C. Adaptation of TCR repertoires to self-peptides in regulatory and non-regulatory CD4 T cells. *J Immunol* 2007; 178: 7032-41.
22. Yong-Jun L. "Old Mystery Solved Revealing Origin of Regulatory T cells that 'Police' the Body". http://www.eurekalert.org/pub_releases/2005-10-11.10.2005.
23. Nishio H, Matsui K, Tsuji H, Tamura A, Suzuki K. Immunohistochemical study of tyrosine phosphorylation signaling in Hassall's corpuscles of the human thymus. *Acta Histochem* 1999; 101: 421-9.

24. Henry L, Anderson G. Immunoglobulins in Hassall's corpuscles of the human thymus. *J Anat* 1990; 168: 185-97.
25. Milicevic NM, Milicevic Z. Cyclosporin A-induced changes of the thymic microenvironment. A review of morphological studies. *Histol Histopathol* 1998; 13: 1183-96.
26. Milicevic Z, Zivanovic V, Milicevic NM. Involution of bursa cloacalis (Fabricii) and thymus in cyclosporine A-treated chickens. *Anat Histol Embryol* 2002; 31: 61-4.
27. Henry L, Anderson G. Immunoglobulin production in human thymus. *J Pathol* 1985; 146: 239.
28. Henry L, Anderson G. Immunoglobulin-producing cells in the human thymus. *Thymus* 1988;12: 77-87.
29. Asghar A, Syed YM, Nafis FA. Polymorphism of Hassall's corpuscles in thymus of human fetuses. *Int J Applied Basic Med Res* 2012; 2: 7-9.
30. Asghar A, Syed YM, Nafis FA. Histogenesis and morphogenesis of Hassall's corpuscles in human fetuses: A light microscopic study. *J Anat Soc India* 2012; 61: 163-5.
31. Raica M, Cimpean AM, Encica S, Motoc A. Lymphocyte-rich Hassall bodies in the normal human thymus. *Ann Anat* 2005; 187:175-7.
32. Encica S, Cimpean AM, Raica M, Barsan M. The significance of cytokeratin MNF116 and high molecular weight cytokeratin for the diagnosis of thymus tumors. *Radiotherapy Oncol Med* 2004; 10: 27-33.
33. Hammer JA. Über progressive und regressive formen von Hassallschen korporen. *Z Anat Entwickl Gesch* 1924;70: 466-88.
34. Hassan A, Rasool Z. The Hassall of thymus: Hassall's corpuscle histological and histopathological perspective. *Sch J App Med Sci* 2014; 2: 147-8.
35. Calautti E, Missero C, Stein PL, Ezzell RM, Dotto GP. Fyn tyrosine kinase is involved in keratinocyte differentiation control. *Genes Dev* 1995; 9: 2279-91.
36. Ogura A, Noguchi Y, Yamamoto Y, Shibata S, Asano T, Okamoto Y, Honda M. Localization of HIV-1 in human thymic implant in SCID-hu mice after intravenous inoculation. *Int J Exp Pathol* 1996; 77: 201-6.
37. Matsui N, Ohigashi I, Tanaka K, Sakata M, Furukawa T, Nakagawa Y, et al. Increased number of Hassall's corpuscles in myasthenia gravis patients with thymic hyperplasia. *J Neuroimmunol* 2014; 269: 56-61.
38. Blau, JN, Veall N. The uptake and localization of proteins, Evans Blue and carbon black in the normal and pathological thymus of the guinea-pig. *Immunol* 1967; 12: 363-72.
39. Randle-Barrett ES, Boyd RL. Thymic microenvironment and lymphoid responses to sublethal irradiation. *Dev Immunol* 1995; 4: 101-16.
40. Marinova TT, Kuerten S, Petrov DB, Angelov DN. Thymic epithelial cells of human patients affected by myasthenia gravis overexpress IGF-I immunoreactivity. *APMIS* 2008; 116: 50-8.
41. Kohnen P, Weiss L. An electron microscopic study of thymic corpuscles in the Guinea pig and the mouse. *Anat Rec* 1964; 148: 29-57.
42. Blau JN. The dynamic behavior of Hassall's corpuscles and the transport of particulate matter in the thymus of guinea-pig. *Immunology* 1967; 13: 281-92.
43. Varga I, Pospisilova V, Jablonska V, et al. Thymic Hassall's bodies of children with congenital heart defects. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111: 552-7.
44. Mikušová R, Gálfiová P, Polák Š. Thymic medullary structures: Microscopical picture of the thymic medullary structures in children with congenital heart defects. *Biologia Section Zoology* 2012; 67: 240-6.
45. Hachiya Y, Motonaga K, Itoh M, et al. Immunohistochemical expression and pathogenesis of BLM in the human brain and visceral organs. *Neuropathology* 2001; 21: 123-8.
46. Romagnani P, Anunziato F, Manetti R, et al. High CD30 ligand expression by epithelial cells and Hassall's corpuscles in the medulla of human thymus. *Blood* 1998; 91: 3323-32.