

T.C İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İNSAN LENFOİD ORGANLARINDA KOLLAJEN, RETİKÜLER VE ELASTİK  
LİFLERİN İŞIK MİKROSKOPİK DÜZEYDE ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

90403

MEHMET GÜL

DANIŞMAN

PROF. DR. ALİ OTLU

90403  
MALATYA

2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

## TEŞEKKÜR

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve bu tezin gerçekleşmesi sırasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanı ve danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Ali OTLU olmak üzere Yrd. Doç Dr. Feral ÖZTÜRK'e ve bölümdeki tüm arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca çalışmalarım sırasında bana destek olan Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. N. Engin AYDIN'a, Uzm. Dr. Esin ATİK'le, tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
BAĞ DOKUSU FİBRİLLERİ	3
Kollajen Fibriller	4
Retiküler Fibriller	5
Elastik Fibriller	6
Retikulum Hücreleri	7
KEMİK İLİĞİ	9
LENF DÜĞÜMLERİ	11
DALAK	14
TONSİLLA PALATİNA	19
TİMUS	20
Timusun İnvölüsyonu	24
GEREÇ VE YÖNTEM	26
BULGULAR	34
KEMİK İLİĞİ	36
LENF DÜĞÜMÜ	39
DALAK	42
TONSİLLA PALATİNA	47
TİMUS	49
TARTIŞMA ve SONUÇ	55
ÖZET	61
SUMMARY	62
KAYNAKLAR	63

## TABLULAR

<b>Tablo 1.</b> Timusun yaşlara göre minimum maksimum ve ortalama ağırlık değişimi.	<b>Sayfa</b> <b>25</b>
<b>Tablo 2.</b> Vakaların otopsi ve biyopsi olarak dağılımı.	<b>35</b>
<b>Tablo 3.</b> Vakaların cinsiyet dağılımı.	<b>36</b>

## ŞEKİL

<b>Şekil 1.</b> Vücutun lenfoid dokularının dağılımı	<b>Sayfa</b> <b>8</b>
<b>Şekil 2.</b> Dokuların dağılımı.	<b>35</b>





## RESİMLER

	Sayfa
<b>Resim 1.</b> Kemik iliği. Kemik trabekülleri (K) arasında hemotopoietik alanlar (H) . Boya: H.E. Büyütme: X33.	36
<b>Resim 2.</b> Kemik iliği. Kemik trabeküllerinde kırmızı boyanan kollajen lameller (K). Boya: Van Gieson. Büyütme: X33	37
<b>Resim 3.</b> Kemik iliği hematopoietik alanlarda (küçük ok) ve damar duvarlarında (büyük ok) retiküler fibriller. Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: X132.	38
<b>Resim 4.</b> Lenf düğümü. Kapsül (büyük ok) ve trabeküllerde (küçük ok) kollajen fibril demetleri. Boya: Van Gieson. Büyütme: X13.2	40
<b>Resim 5.</b> Lenf düğümü. Kapsülde (C) ve marjinal sinusu geçen retiküler fibriller (ok). Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: X66.	41
<b>Resim 6.</b> Lenf düğümü. Kapsül içinde kollajen demetler arasında siyah boyanmış elastik fibriller (ok). Boya: Verhoeff. Büyütme: X66.	42
<b>Resim 7.</b> Dalak. Kırmızı pulpa (R), beyaz pulpa (W), trabekül (küçük ok) izlenmekte. Beyaz pulpayı oluşturan splenik lenf nodüllerinde santral arter (kalın ok). Boya: H.E. Büyütme: X13.2	43
<b>Resim 8.</b> Trabeküllerde yoğun kollajen demetler (ok). Boya: Van Gieson. Büyütme: X13.2	44
<b>Resim 9.</b> Dalak. Kapsül (kalın ok), trabekül (ince ok) ve pulpa (küçük ok) içerisinde yaygın retiküler fibriller. Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: X66	45
<b>Resim 10.</b> Dalak. Splenik lenf nodülleri etrafında sirküler tarzda yerleşmiş retiküler fibriller (ok). Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: X33	46
<b>Resim 11.</b> Dalak. Kapsül ve trabeküllerde kollajen demetleri arasında ince elastik fibriller (ok). Boya: Verhoeff. Büyütme: X66	47
<b>Resim 12.</b> Tonsilla palatina. Lamina propria (L), folliküllerin arasında (büyük ok) ve damarlar çevresinde (küçük ok) kollajen fibriller. Boya: Van Gieson. Büyütme: X13.2	48
<b>Resim 13.</b> Tonsilla palatina. Lamina propria (L) folliküller arası bölgede (kalın ok) ve damar duvarlarında (ince ok) retiküler fibriller. Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: X13.2	49
<b>Resim 14.</b> Timus. Medullada (M) Hassall korpuskülleri (ok). Boya: H.E. Büyütme: X132	51
<b>Resim 15.</b> Timus. Kapsül (C) ve septalarda (S) kollajen fibriller. Boya: Van Gieson. Büyütme: 13.2	52
<b>Resim 16.</b> Timus. Kapsül (C) ve septalarda (S) retiküler fibriller. Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: x33	53
<b>Resim 17.</b> Timus. Damar duvarında elastik fibril ağları (ok). Boya: Verhoeff. Büyütme: X33	54

## GİRİŞ VE AMAÇ

Bağ dokusunun fibriller elamanları (kollajen, retiküler ve elastik fibriller) doku ve organlarda çeşitli biyolojik fonksiyonlara yönelik özel bir dağılım gösterirler. Tüm vücutta olduğu gibi lenfoid organların (lenf düğümleri, dalak, tonsillalar, timus) ve kemik iliğinin farklı anatomik kompartmanlarında bu bağ dokusu fibrilleri değişik oranlarda yer almaktadır. Bu fibriller esas olarak protein polimerleri olan mikrofibrillerden meydana gelmiştir. Kollajen ve retiküler fibriller fibroblastlardan salgılanan tropokollajen moleküllerinin polimerizasyonu ile oluşurlar (1, 2, 3). On beş farklı tipteki kollajenin organ ve dokulara göre dağılımı da değişmektedir. Kollajen biyosentezindeki bozukluklar çeşitli patolojik durumlara neden olur. Son zamanlarda kollajenin yaşlanma ile ilişkisi üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Retiküler fibriller kollajen fibriller gibi demetler oluşturmayıp ağ şeklinde bir yapı gösterirler. Lenfoid organların ve kemik iliğinin stromal çatısı retikulum hücreleri ve retiküler fibril ağından meydana gelmiştir (4). Elastik fibriller mikrofibrillerden oluşan refraktil iplikler şeklindedir, vücutta kollajen ve retiküler fibrillere göre daha az miktarda bulunur (2, 5, 6).

Lenfoid organlar lenforetiküler bağ dokusu kemik iliği ise myeloretiküler doku karakterindedir. Bu organlar içerisinde yaygın bir retiküler fibril ağı vardır ayrıca kapsül ve trabeküllerdeki yoğun fibröz bağ dokusu önemli kollajen ve elastik fibriller içermektedir.

Özellikle myeloproliferatif ve lenfoproliferatif tip hastalıklarda dokulardaki fibrosis derecesinin belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle genel diagnostik patolojide kullanılan rutin Hematoksilen-Eosin boyası ile birlikte özel histokimyasal metodlarla dokulardaki kollajen, retiküler ve elastik fibrillerin demonstrasyonu erken ve doğru teşhise yardımcı olmaktadır (7, 8).

Tüm bu bilgiler ışığında lenfoid organlarda ve kemik iliğinde kollajen, retiküler ve elastik fibrillerin normal histolojik kriterlerinin saptanmasının özellikle lenfoproliferatif ve myeloproliferatif tip hastalıkların erken tanısında patologlar ve hematologlara yardımcı olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda kemik iliği, lenf düğümleri, dalak, tonsilla palatina ve timus

dokularındaki kollajen, retiküler ve elastik fibrilleri histokimyasal boyama metodları ile ışık mikroskopik düzeyde gösterip histolojik kriterlerini saptamayı amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

### BAĞ DOKUSU FİBRİLLERİ

Bağ dokusu tüm yüksek yapılı canlılarda en yaygın bulunan doku türüdür. Embriyonal destek dokusu olan mezanşim dokusundan gelişir. Bu doku vücudun şekillenmesi ve bütünlüğünün sağlanması temel olmakla birlikte birçok önemli fonksiyonlar üstlenmiştir. Farklı tiplerdeki bağ dokular ortak morfolojik ve fizyolojik özelliklere sahiptirler. Tüm bağ dokusu tipleri hücreler arası maddenin (ekstrasellüler madde) bol oluşu ile karakterizedir. İçerdikleri esas madde ve fibrillerin miktarına bağlı olarak yumuşak jel kıvamından, fibröz kitleye kadar değişik kıvalarda olabilirler.

Organları oluşturan farklı tiplerdeki dokuların araları bağ dokusu tarafından doldurulur, ayrıca organları birbirine bağlayıp kapsül yapısı ile de çevreleyerek mekanik destek sağlar. İçerdiği bol hücreler arası madde sayesinde doku sıvısının kan kapillerleri ile hücreler arasında difüzyonuna uygun bir ortam oluşturarak hücrelerin beslenmesini ve metabolizmalarının devamlılığını sağlar. Hücresel ve humoral yollarla vücudu zararlı etkenlere karşı korur. Ayrıca çoğalarak hem kendisinin hem de rejenerasyon yapamayan başka dokuların kayıplarını kapatır. Bağ dokusu tüm bu değişik fonksiyonları yerine getirebilmek için birçok farklı hücre ve yapılar içerir.

Yapısal kompozisyonu bakımından bağ dokusunun üç ana bileşeni vardır; hücreler, fibriller ve temel madde. Bu üç ana bileşenin vücutta buldukları bölgelere ve üstlendikleri fonksiyonlara uygun olarak farklı miktar ve oranlarda organizasyonu ile bağ dokusu türleri oluşur. Bunlar; Müköz bağ doku, Embriyonal bağ doku, Gevşek bağ doku, Sıkı bağ doku, Elastik bağ doku ve Retiküler bağ dokudur.

Yıllardır araştırmaların odak noktasını oluşturan bağ dokusu fibrilleri mikrofibrillerden oluşmuştur. Mikrofibril terimi genellikle 20 nm den daha küçük çaplı yapılar için kullanılır. Bağ dokusu matriksindeki mikrofibriller 3-5 nm çapında olanlar ve 6-18 nm çapında olanlar şeklinde iki alt gruba ayrılabilir (1)

Işık mikroskopik düzeyde bağ dokusunun fibriler yapıları kollajen,

retiküler ve elastik fibriller olmak üzere üç tiptir. Bu fibriller ince uzun protein polimerleri olup değişik tip bağ dokularında farklı oranlarda bulunurlar. Kollajen ve retiküler fibriller başlıca kollajen proteininden, elastik fibriller ise başlıca elastin proteininden oluşmuştur. Dokularda farklı oranlarda dağılmış olan hakim fibril tipi dokuya spesifik özelliklerinin kazandırılmasından sorumludur. Morfolojik karakterleri farklı olduğu gibi yine farklı fiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde özel histokimyasal metodlarla boyanarak dokular içerisinde ışık mikroskopik düzeyde gösterilebilirler (2, 3, 5, 9, 10, 11).

Kollajen, retiküler ve elastik fibriller ile birlikte hücreler arası esas maddesi de bağ dokusunun en yaygın hücreleri olan fibroblastlar tarafından sentezlenir. Fibroblastlar genellikle soluk boyanan, iğ şeklinde, dallanmış sitoplazmalı, oval nukleuslu, ince kromatinli, tek veya iki nukleollü hücrelerdir. Bazofilik sitoplazmaları granüllü endoplazmik retikulum yönünden zengindir, golgi kompleksi iyi gelişmiştir (10, 11, 12, 13).

## **Kollajen Fibriller**

Fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajen bağ dokularının çoğunun temel komponenti olup insan vücudunda en bol bulunan proteindir, yaklaşık olarak vücut kuru ağırlığının %25-30'unu teşkil eder (10, 11, 14, 15).

Kollajen fibrillerin temel yapı birimi olan kollajen molekülü (tropokollajen) çubuk şeklinde 300 nm uzunluğunda ve 1,5 nm çapında olup molekül ağırlığı 285 000 dir. Her bir kollajen molekülü helozon şeklinde kıvrılıp birbirlerinin eksenine sarılarak üçlü spiral yapı oluşturacak tarzda bir araya gelmiş üç polipeptit zincirinden oluşur (14, 16). Bu polipeptit zincirlerinin kimyasal yapısındaki farklılıklar, değişik kollajen tiplerinin oluşmasını sağlar. Günümüzde onbeş farklı tipte kollajen tanımlanmıştır (5).

Fibriler yapıdaki kollajenler 1-20  $\mu$  arasında değişik çaplarda, demetler halinde iplik gibi ince uzun silindirik yapılardır. Bu fibril demetleri vücutta buldukları bölgelere bağlı olarak 30-300 nm arasında değişen çaplardaki fibrillerin paketlenmesi ile oluşmuştur. Her bir kollajen fibrili de 400-1000 Angström çapında mikrofibrillerden yapılmıştır. Bu mikrofibrillerin

düzenlenmesine bağı olarak kollajen fibriller uzunlukları boyunca her 640 Angströmlük periyotta bir açık bir koyu segment içerecek şekilde bandlaşmalar gösterirler ( 2 ).

Kollajen fibriller asidofilik boyanırlar, Hematoksilen-Eosin ile boyandıklarında Eosin alarak pembe, Van-Gieson metodu ile boyandıklarında Asit fuchsin alarak kırmızı renkte boyanırlar. Polarize ışığı çift kırıcı özelliktedirler, gerilmelere karşı kuvvetli direnç gösterirler ve boyları uzamaz.

### **Retiküler Fibriller**

Retiküler fibriller 20-40 nm çapında çok ince fibriller olup esas itibarı ile Tip III kollajenden meydana gelmişlerdir. Sık sık dallanıp birbirleri ile anastomozlaşarak dokular ve hücreler için destek görevi gören ağısı retiküler çatının oluşumunu sağlarlar. Çoğunlukla kollajen fibrillerle devam edip musküler, endotelial ve epitelial hücrelerin bazal laminalarına doğru uzanırlar.

Elektron mikroskopik olarak bakıldığında; retiküler fibrillerin submikroskopik mikrofibril demetlerinden oluşmuşlardır ve kollajen fibrillerdeki gibi 640 Angströmlük periyotlarla enine bandlaşmalar gösterirler. Mikrofibriller arasındaki şekilsiz madde karbonhidratlardan zengin olduğundan retiküler fibriller Periodic acid -Schiff reaksiyonu ile kuvvetli pozitif boyanırlar. Bununla birlikte retiküler fibrilleri ışık mikroskopik olarak göstermenin en iyi yolu gümüş impregnasyonu tekniğidir. Bu teknikle indirgenmiş gümüşü absorbe eden retiküler fibriller siyah renkli görülürler. Retiküler fibrillerin kollajen fibriller gibi polarize ışığı çift kırma özellikleri yoktur.

Retiküler fibriller gevşek bağ dokusunda diğer fibriller arasında seyrek olarak dağılmıştır, fakat bağ dokusunun diğer dokularla sınırlandığı yerlerde daha yoğun olarak görülür. Kas lifleri, sinir lifleri ve yağ hücreleri etrafında sık ağlar oluştururlar. Küçük kan damarları ve kapiller duvarları boyunca. Ayrıca lenfoid organlarda ve kırmızı kemik iliğinde retikulum hücreleri ile birlikte retiküler bağ dokusunu oluştururlar (1, 2).

## Elastik Fibriller

Elastik fibriller organizmada kollajen fibriller ve retiküler fibrillerden daha az miktarlarda bulunur. Histolojik preparatlarda sadece özel boyama yöntemleri ile gösterilebilirler. Resorcin fuchsin ve Weigert'in elastik doku boyası ile mor-menekşe renginde, Gomori'nin Aldehyde-fuchsin boyası ile mavi-siyah renkte, Verhoeff'un elastik doku boyası ile siyah renkte ve Orsein ile kırmızı-kahverenkte boyanırlar.

Genellikle 1-4  $\mu$  çapında refraktil iplikler şeklinde olan elastik fibriller gerildiklerinde yaklaşık olarak boylarının birbuçuk katı oranında uzayabilirler. Elektron mikroskopik incelemede elastik fibrillerin amorf komponenti elastin, fibriler komponenti fibrilin olmak üzere iki komponentten oluştuğu görülür. Elastin fibroblastlar tarafından tropoelastin şeklinde sentezlenir, bol miktarda glisin, alanin, valine, desmosin ve izodesmosin ile az miktarda hydroxyprolin aminoasitlerini içerir (2, 5, 6). Elastin molekülleri kovalent bağlarla birleşerek enine dizilimli bir ağ oluştururlar. Bu yapı içindeki her elastin molekülünün bir yay gibi uzayıp kısalabilme özelliği sayesinde, tüm yapı gerilme kuvveti ile bir yay gibi uzayıp, kuvvetin etkisi kalktığında tekrar eski boyuna dönebilir. Fibrilin ise 10-12 nm çapında mikrofibriller şeklinde düzenlenmiş yapısal glikoproteinler olup molekül ağırlıkları 30 000-340 000 arasında değişen birkaç farklı komponentten meydana gelmiştir (1). Bu fibrilin yapıları elastik fibrillerin periferinde, homojen madde içerisinde elastin bantları boyunca onlarla birlikte bulunurlar, ayrıca elastin komponentlerinden ayrı olarak ince ağ yapısı oluşturabilirler (2, 6).

Elastik fibriller daha çok genişleyip daralan organlarda (kulak kepçesi, burun kanatları, trakea), arter duvarlarında, akciğer stromasında, vertebra ligamanlarında ve deri altı bağ dokusunda bol bulunur.

Yaşın ilerlemesiyle birlikte elastik fibriller değişime uğrar, çocuk ve gençlerde elastik fibrillerin mikrofibrilleri amorf komponentten daha fazla, yetişkinlerde ise amorf komponent mikrofibrillerden daha fazladır (5).



## Retikulum Hücreleri

Lenfoid organların bağ dokusu fibrilleriyle çatısını (Stroma) oluşturan ikinci elaman retikulum hücreleridir. Bunlar her yönde uzun sitoplazmik uzantılara sahiptirler, bu nedenle genellikle yıldız şeklinde görülürler. Sitoplazmik uzantıları sayesinde birbirleri ile sıkı bağlantılar kurarak bir hücre ağı oluştururlar. Retikulum hücreleri birbirleri ile olduğu gibi retiküler fibril ağı ile de sıkı temas halindedir ve genellikle retikulum hücrelerinin sitoplazmik uzantıları retiküler fibriller boyunca uzanır. Ayrıca retikulum hücreleri vasküler kanallar, makrofajlar ve tüm hematopoietik hücreler ile sıkı ilişki içerisindeyler (13, 17, 18, 19).

Işık mikroskopik düzeyde morfolojileri birbirine çok benzeyen retikulum hücreleri farklı fonksiyonel potansiyele sahiptirler. Genellikle sabit hücreler olmakla birlikte gerektiğinde bağlantılarından kurtulup ameboid hareketli, fagositoz gücü yüksek hücreler (Makrofajlar) haline dönüşebilirler. Retikulum hücreleri büyük hücrelerdir, nukleusları genellikle iri ve ovoid şekillidir, nukleoplazmaları renksizdir, nukleol seyrek olarak görülür, kromatin incedir. Kemik iliğinde nitrik asit dekalsifikasyonu bazofiliyi arttırmasına rağmen sitoplazmada bazofili zayıftır ve genellikle sitoplazma belirgin değildir (13, 18).

Elektron mikroskopik olarak retikulum hücreleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

a-Fagositik Retikulum Hücreleri

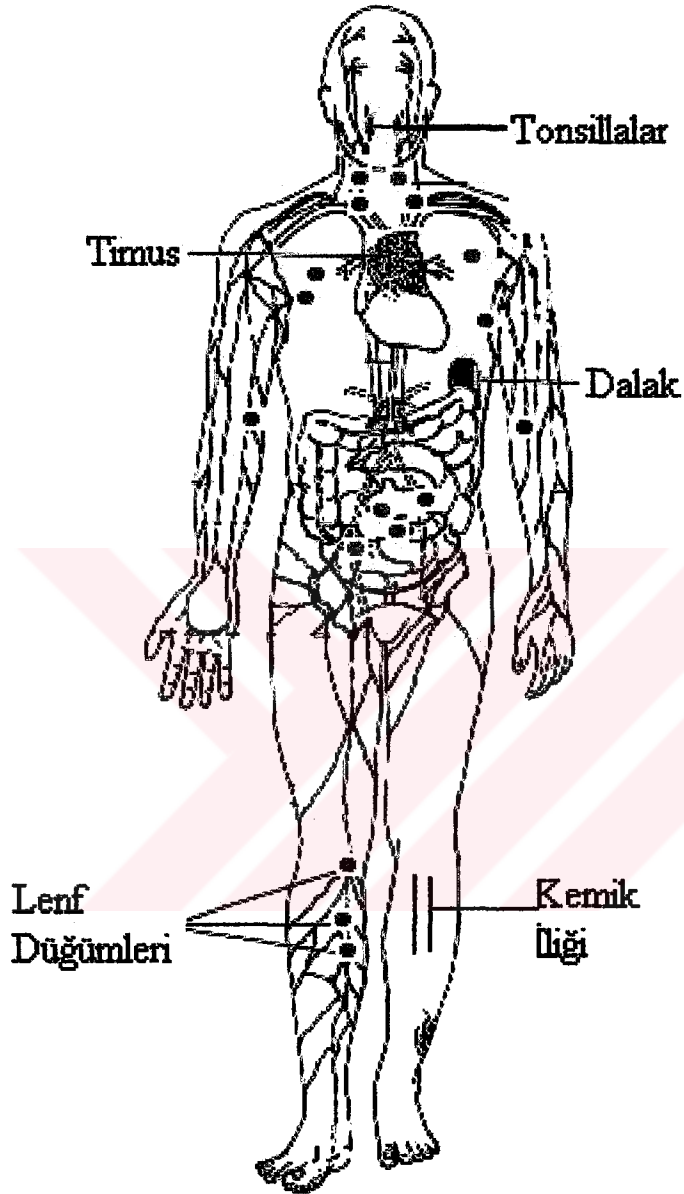
b-İndiferansiye Retikulum Hücreleri

c-Fibröz Tip I Retikulum Hücreleri; 4-8 nm çapında filamentler içerirler ve kemik iliğinde kan sinuslarının duvarlarına yakın lokalize olmuşlardır.

d-Fibröz Tip II Retikulum Hücreleri; 10 nm çapında filamentler içerirler. Bu hücreler nötral yağ içerdiklerinden, yağ hücrelerinin reversible değişiminden sorumlu oldukları düşünülmektedir.

e-Fibroblastlar; Ekstrasellüler alanda esas madde sentezini gerçekleştirirler (18).





**Şekil 1.** Vucudun lenfoid dokularının dağılımları.

## KEMİK İLİĞİ

Kemik iliği, kemik veya kalsifiye kıkırdağın kan damarları ve periost hücreleri tarafından erozyona uğratılması sonucu oluşmuş olan kemik iliği kavitelerinde yerleşmiş oldukça büyük ve kompleks bir organdır. Yetişkin bir insanda 1600-3700 g (ortalama 2600 g ) ağırlıkta olup total vücut ağırlığının %4.5-5'ini oluşturur. Kemiklerin süngerimsi (spongiöz) kısımlarını dolduran kemik iliği hem sert kemik alanlar hem de yumuşak, ilik ve yağ dokusu alanları içerir (7, 8).

Hematopoezisin gerçekleştiği temel yapı olan kemik iliği içerisindeki hematopietik dokunun miktarı yaş ile birlikte değişir. Bu nedenle normal yetişkin bir insanın kemik iliğinde hematopietik yönden inaktif olan sarı (yağlı) kemik iliği ve hematopietik aktiviteye sahip kırmızı kemik iliği alanları mevcuttur.

Sarı kemik iliği hematopietik olarak inaktif olup büyük bir yağ deposu gibidir. Ancak sarı kemik iliği içerisine dağılmış hematopietik hücreler içeren mikroskobik alanlar görülebilir. Normal şartlarda inaktif olan sarı kemik iliği hematopietik potansiyelini saklı tutar, böylece ağır kanama ve hipoksi durumlarında tekrar kırmızı kemik iliğine dönüşebilir.

Doğumda ve sonraki birkaç yıl boyunca tüm kemik iliği hematopietik yönden aktiftir. Beş yaşından itibaren periferal aktif kırmızı kemik iliğinin yerini inaktif, sarı renkli yağlı kemik iliği almaya başlar. Yaş ilerledikçe hematopietik yönden aktif kemik iliği içerisindeki yağ miktarı artar ve sonuçta hematopietik doku azalır. Doğumdan sonraki ilk otuz yıllık periyotta vücuttaki kemik iliğinin yarısından fazlası hematopietik olarak aktiftir. Bu periyot süresince hematopietik dokunun miktarında dereceli bir azalma ve buna paralel olarak da adipöz doku miktarında artış görülür. Sağlıklı erişkin bir insanın kemik iliğinde hematopietik doku ve adipöz doku miktarı yaklaşık olarak eşittir ve myeloid hücrelerin (Granüositlerin) eritroid hücrelere oranı 3:1 olarak görülür (7, 8, 20).

Yaşamın ilk on yıllık döneminde kemik iliği sellülaritesi yaklaşık olarak %79'dur, seksen yaşında ise kemik iliği sellülaritesi %29'a iner. Kırk ile altmış yaşları arasında hematopietik hücrelerin miktarı aşağı yukarı stabildir, ancak

altmış yaşından sonra hematopoietik hücrelerin miktarı azalmaya başlar (20).

Normal genç insanda hematopoiezis kafatası kemiklerinde (cranial kemiklerde), sternum, vertabralar, kostalar, pelvis ve uzun kemiklerin proksimal kısımlarında gerçekleşir. Kemik iliği bu alanlarda kırmızı renklidir, çünkü yoğun kan elamanları içerir (7, 8).

Kemik iliğine ait kesitlerde tüm yapısal ve hücreselel elamanları birbirinden ayırt etmek oldukça zordur. Kemik iliğinin ağısı bağ dokusu stroması ve retiküler çatısı büyük oranda olgun ve henüz gelişmekte olan kan hücreleri tarafından doldurulmuş durumdadır. Buna bağlı olarak da retiküler ağı oluşturulan fibrillerin tipi ve tam ayrıntılı yapıları kemik iliğinin normal sellülaritesinde yer alan yapılardan dolayı bütünlük içerisinde görülemez. Hücreler birbirine çok yakın olmakla birlikte preparat hazırlanması sırasında önüne geçilebilmesi zor olan yapısal değişiklikler de meydana gelir (13, 21).

Tüm yaşlarda normal kemik iliğinin bağ dokusu yapısı, parankimal hücreler arasında fibroblastlar tarafından yapılan ince retiküler fibrillerin dallanıp anastomozlaşması ile oluşmuş retiküler bir ağı içerir. Bu retiküler ağı stromaya destek sağlar ve içerisine hematopoietik hücreler yerleşmiştir (7, 8, 13, 17, 22).

Tubuler kemiklerin iç yüzleri ince tabaka halinde retiküler bağ dokusu ile desteklenen endosteum ile kaplıdır (17). Kemik iliği retiküler fibril ağının endosteuma yakın bölgelerde yoğunluğu ve fibrillerin kalınlıkları artmıştır, bu bölgelerde retiküler fibril ağı endosteumun retiküler fibrilleri ile devamlılık gösterir (13, 17, 22).

Kemik iliği yapısı boyunca kemik dokusunun yıkılması sonucu oluşmuş ince duvarlı sinusoid yapıları mevcuttur. Bu venöz sinusoidler matür hematopoietik elementleri genel dolaşıma taşıyan bir yol gibi görev yaparlar. (7). Sinusoid duvarlarındaki adventitial hücreler periferalel sitoplazmik uzantılar oluşturup bir kısım ekstrasellüler retiküler fibriller ile bağlantılar şeklinde ilişki kurabilirler. Bu sitoplazmik uzantılardan bazıları sinusoidlerin dış yüzeyleri boyunca uzanır, bir kısmı ise dışarıya doğru hematopoietik hücreler arasına yayılım gösterir (7). Sinusoid duvarlarına yakın bölgelerde retiküler fibrillerde kalınlaşma ve yoğunlaşmalar izlenir ve bu fibriller sinusoid duvarlarının

retiküler fibrilleri ile devam ederler. Yağ hücreleri etrafında retiküler fibriller ile kollajen fibriller çok ince ve az miktarda görülür (22). Kemik iliği içerisindeki retiküler fibril ağında büyük arterial damarların duvarlarına yakın bölgelerde retiküler fibrillerin kalınlıklarında ve yoğunluklarında artma görülür. Bu bölgelerdeki stromal retiküler fibriller damar duvarlarındaki retiküler fibrillerle devamlılık gösterirler (7, 13, 17).

Kemik iliğinde farklı durumlarda değişik derecelerde fibrosis meydana gelebilir. Retiküler fibrosis normalde hematopoietik komponentlerdeki ince retiküler fibrillerin yoğunluğunun, çapının ve miktarının artmasını ifade eder. (7, 8, 20). Özellikle myeloproliferative tip hastalıklarda kemik iliği retikülün içeriğinin kantitatif değerlendirilmesi faydalıdır. Bu tip hastalıklar genellikle myelofibrosis ile sonuçlanır. Retiküler fibrillerin histokimyasal demonstrasyonu erken teşhise yardımcı olur. Gomori'nin gümüşleme yöntemi ile retiküler fibriller açıkça gösterilebilir. Bununla birlikte ayırıcı tanı için normal yapının çok iyi anlaşılması gerekmektedir (7, 17, 22).

Kemik iliği reaktif hiperplazisinde retiküler fibril ağında artış görülür ve bu ağın yapısı her ne kadar normalden farklı değilse de kemik iliği boyunca daha uniform yapıdadır (13). Sağlıklı kadın ve erkek kemik iliklerinde retiküler fibrillerin dağılımı ve miktarında cinsiyet yönünden fark görülmemiştir (22).

## **LENF DÜĞÜMLERİ**

Lenf düğümleri tüm vücuda yayılmış olan lenfatik ağın elemanları olup periferik lenfoid dokunun oldukça önemli bir kısmını oluştururlar. Özellikle vücudun servikal, aksillar, inguinal, kübital ve popliteal bölgelerinde değişik sayılarda gruplar halinde veya tek olarak bulunabilirler. Lenfatik damarların yolları boyunca aralıklı olarak dizilmişlerdir ve lenfin süzülmesini sağlarlar. Büyüklükleri çıplak gözle zor görülebilen milimetrik boyutlardan 1-2,5 cm ye kadar olup yuvarlak, oval, bazen de fasulye tanesine benzer şekilde dış yüzü konveks iç yüzünde hilus bölgesinde içe doğru girintilidir (5, 8, 23).

Embriyoda lenfatik sistemin gelişimi kardiyovasküler sistemden sonra beşinci haftadan itibaren başlar. Lenf düğümleri lenf damarlarının yolu üzerinde özellikle lenf keselerinin olduğu kısımlarda mezanşim taslağının

farklılaşması ile meydana gelirler (24, 25).

Lenf düğümleri dıştan sıkı bağ dokusundan yapılmış bir kapsül ile sarılı olarak çevrelerindeki gevşek bağ dokusu içerisine yerleşmişlerdir. Kapsülde kollajen fibriller genellikle paralel bandlar halinde düzenlenmiş olmakla birlikte, özellikle kapsülün iç tabakasında daha fazla olmak üzere tek tek kollajen fibrilleri de mevcuttur. Organı dıştan saran bu kapsülün değişik noktalarından yine kapsüle benzer yapıda trabeküller organın iç kısımlarına doğru uzanırlar. Ancak bu trabeküller lenf düğümü içerisinde tipik lobül yapısı oluşturmazlar, medullaya kadar uzanıp burada dallanarak hilustaki bağ dokusu ile karışırlar. Hilus bölgesinde kapsüller bağ dokusu kalınlaşmıştır.

Organın stromasını oluşturan kapsül ve trabeküllerde yoğun kollajen fibriller dışında az miktarda elastik fibril ve düz kas hücreleri ile fibroblastlar mevcuttur. Elastik fibriller ve düz kaslar afferent lenfatik damarların kapsülden girdiği bölgelerde daha fazladır (5, 26, 27, 28).

Esas itibarı ile lenf düğümleri lenforetiküler dokudan yapılmıştır. Retikulum hücreleri ve bu hücreler ile sıkı ilişkili retiküler fibrillerden oluşan retiküler doku, kapsül ve trabeküller arasındaki alanda ağ şeklinde bir yapı oluşturarak organa destek sağlar. Retiküler fibriller parankimal alanda kan damarlarının ve lenfatik sinusların çeperlerindeki kollajen fibrillerle anastomozlaşmalar yaparlar. Parankimal alandaki bazı retiküler fibriller kapsül altındaki marjinal sinus ile peritrabeküler sinusları geçerek kapsül ve trabeküller içinde kollajen fibrillerle devam ederler (27, 28).

Lenf düğümlerinin parankimasında korteks ve medulla olmak üzere iki farklı bölge ayırt edilir. Korteks, hilus bölgesi dışında kalan alanda, kapsül altında organı periferden kuşatan bölgedir. Yoğun lenfatik dokudan (Retiküler ağ, Lenfositler, Makrofajlar ve Plazma hücreleri) oluşmuştur ve lenf sinusları içerir. Kortikal bölgenin retikulum ağı içerisinde, lenfositlerin yoğun olarak bir araya gelmesiyle oluşmuş lenf follikülleri yerleşmiştir. Bu folliküller genellikle korteksin kapsüler yüzüne daha yakındır. Lenf follikülleri ortalama 1 mm çapında olup periferde lenfositlerin sıkıca paketlenildiği koyu boyanan lenfosit halkası (Korona) ve santralde daha açık renkte boyanan germinal merkezler içerirler. Antijenik sitümlasyonla germinal merkezler sayıca artar ve

belirginleşerek sekonder follikül oluşur. Lenfositler lenf folliküllerinin periferinden lenfetiküler dokuya, oradan da lenf yollarına geçerler. Folliküler bölgelerin periferinde retiküler fibrillerin oluşturduğu ağ yapısında, follikülü sınırlar tarzda bir yoğunlaşma görülür. Follikülün merkezinde ise retiküler fibril ağı daha gevşek bir şekilde düzenlenmiştir (8, 15, 28, 29).

Elektron mikroskopik olarak ratların mezenterik lenf düğümlerinin dış korteksinde 70-100  $\mu$  çapında, lenf follikülleri alanlarında ise çapları 1 $\mu$ ' dan ince retiküler fibrillerin santralde gevşek, periferde daha yoğun bir şekilde düzenlendiği görülmüştür (28).

Korteks ve medulla arasında T lenfositlerin yoğunlaştığı parakortikal alan yer alır ve bu bölgede lenfoid hücreler follikül yapısı oluşturmazlar. Bu bölgeler timus kökenli hücrelerle ilişkili olup Timus Dependent bölgeler olarak da anılırlar ve hücrel bağışıklıkta rol oynarlar (5, 8, 27, 30).

Ratların mezenterik lenf düğümlerinde parakortikal alandaki retiküler fibriller ağı genişliği 15-30  $\mu$  olarak bildirilmiştir (28).

Korteks ve hilusun bağ dokusu arasında kalan medulla, hücrelerden zengin medullar kordonlar, geniş medullar sinuslar ile kan damarları ve bu yapılara destek olan trabeküllerden oluşur. Medullar kordonlar diffüz lenfoid dokudan yapılmışlardır ve medulla içinde dallanıp anastomozlaşarak bir ağ oluştururlar. Aynı zamanda plazma hücre proliferasyonunun gerçekleştiği temel alanlar olup retiküler hücrelere ilaveten değişik oranlarda lenfositler, makrofajlar ve olgun plazma hücreleri içerirler. Şiddetli antijenik uyarımlar altında medullar kordonlar parakorteks içerisine doğru yayılabilirler. Medullanın lenf sinusları, medulla içinde dallanmış olan trabeküller ve medullar kordonlar arasında bulunur. Lenfatik sinusların tüm lenf düğümü içindeki dağılımı mükemmel bir lenfatik ağ oluşturur. Afferent lenfatikler organın konveks yüzünden girip kapsülün hemen altındaki marjinal sinusa açılırlar. Marjinal sinus birçok noktadan trabeküller etrafındaki kortikal sinuslara açılır, kortikal sinuslar da peritrabeküler sinuslar halinde devam edip medullar sinuslara açılırlar. Medullar sinuslar hilus bölgesinde birleşerek efferent lenfatik damarlara drene olurlar (5, 15, 27, 29, 30).

Sinusların duvarlarında, çok sayıda mitokondri ve gelişmiş



endoplazmik retikulum içeren yassılaşımiş kıyı retikulum hücreleri yerleşmiştir ve bu hücreler dıştan sıkı retiküler fibril ağı ile desteklenir. Bu bölgelerde lenfosit yoğunluğu nispeten az olduğu için retiküler fibril ağı daha açık bir şekilde görülebilir.

Lenf düğümlerinin farklı kompartımanlarında yoğunlukları ve kalınlıkları değişmekle birlikte tüm yapı retikulum hücreleri ve retiküler fibril ağı tarafından desteklenmektedir.

## **DALAK**

Dalak makroskobik olarak homojen koyu kırmızı renkli, yumuşak kıvamlı, dıştan bir kapsül ile sarılı, ortalama 12x7x4 cm boyutlarında bir organdır. Normal koşullarda yetişkinlerde dalağın ortalama ağırlığı 135 g olmakla birlikte 35-275 g arasında değişebilir.

Organ karın boşluğunun sol üst kadranında, diyafragmanın sol yarısının hemen altında, mide ve diyafragma arasında yerleşmiştir. Dokuz, on ve onbirinci kostalar tarafından korunarak abdomene uzanır, uzun eksenine onuncu kostanın seyrine uyar (5, 8).

Embriyoda dalak dördüncü haftanın sonunda mesogastrium dorsale içinde mezanşimden gelişir. Mezanşimal dalak taslağı organın stroma ve parankima kısımlarını, bu taslağı örten coelom mezoteli de dalak kapsülü üzerindeki periton örtüsünü oluşturur. Embriyonal dalak haemopoietik bir organdır. Fötal hayatın ilk yarısında karaciğer gibi dalak da eritrosit yapar. Oniki ve onaltıncı haftalardan itibaren fetusun dalak ve lenf düğümlerinde eritrositler görülür (24, 25).

Sistemik dolaşım ile portal dolaşım arasında yer alan dalak, retikuloendotelial sistemin en büyük komponentidir. Lenforetiküler doku karakterine sahip olan dalak, lenf dolaşımına değil kan dolaşımına bağlıdır ve bu sistem içerisinde kompleks bir filtre görevi görür (4, 8, 31).

Dalak sıkı bağ dokusundan yapılmış yoğun fibröz ve elastik bağ dokusu karakterinde bir kapsül ile sarılmıştır. Kapsülde yanyana dizilmiş yoğun kollajen fibriller, çok sayıda elastik fibril ve az sayıda düz kas hücreleri görülür. Kapsül organın hilus bölgesinde kalınlaşmıştır ve hilus dışında kalan

bölümü çepeçevre periton ile örtülüdür (8, 15, 26).

Dalak kapsülünden organın iç kısımlarındaki parankimal alana doğru trabeküller uzanır. Bağ dokusundan oluşan trabeküllerin yapısı ve hücresel bileşenleri kapsüldekine benzer ancak trabeküllerde düz kas hücreleri daha fazladır. Trabeküller kapsülden dik, hilustan radial biçimde dalak pulpası içerisine doğru uzanarak hilustan dalağa giren ve çıkan büyük damarlar ile sinirlere ve parankimaya destek sağlar. Trabeküller içerisinde arteria trabekülarisler, vena trabekülarisler ve sinirler seyreder. Ayrıca lenfatik damarlar trabekül içinden başlayarak hilustan organı terk ederler. Bağ dokusu ve düz kas hücrelerinden oluşan trabeküller dalağın toplam ağırlığının %25'inden fazlasını oluştururlar ve yaşam boyunca organa dinamik bir yapı kazandırır. Dalak, kapsül ve trabeküllerinde mevcut olan düz kas hücreleri ve zengin elastik fibriller sayesinde elastik-kontraktıl bir organdır, bu nedenle belli sınırlar içerisinde hacmi değişebilir (5, 8, 15, 26, 32, 33).

Dalaktaki kapsül ve trabeküller organın çatısını oluştururlar, bu çatının boşluklarını dalak pulpası (Pulpa linealis) doldurmuştur. Dalak pulpası retiküler fibrillerin oluşturduğu ince retikülin ağı tarafından desteklenir. Dalak pulpasındaki retiküler fibrillerin bir kısmı kapsül, trabeküller ve kan damarlarının duvarlarındaki kollajen fibrillerle devamlılık gösterirler. Dalak pulpasında, beyaz pulpa ve kırmızı pulpa olmak üzere iki farklı yapısal alan görülür. Dalağın kesit yüzünde makroskobik olarak da izlenebilen gri-beyaz renkli, çapları 0.2-1 mm arasında değişen, oval yada mekik şeklindeki alanlar dalağın tipik lenfatik nodülleri olup beyaz pulpa olarak adlandırılır. Beyaz pullanın içerisine yerleşmiş olduğu yumuşak kıvamlı, koyu kırmızı renkli alanlar da kırmızı pulpa olarak adlandırılır (11, 26, 30, 32, 34, 35).

Beyaz pulpada santral arterler (arteria centralis) çevresinde retikulum hücreleri ve retiküler fibriller, ağ şeklinde bir yapı oluştururlar. Bu ağ şeklindeki yapının boşluklarının yoğun olarak lenfositlerce doldurulduğu, bunun yanında makrofajlar ve plazma hücrelerinin de bulunduğu izlenir.

Lenfoid doku karakterindeki beyaz pulpa iki farklı bölge içermektedir;

a-Santral arteri çevreleyen periarterial lenfatik kılıf.



b-Santral arterin yolu boyunca aralıklı olarak yerleşmiş, oval şekilli splenik lenf nodülleri.

Splenik lenf nodüllerini ilk tanımlayan kişi Malpighi'dir(1686). Bu nedenle bu yapılara Malpighi Cisimciği de denir (10, 15, 31, 35).

Beyaz pulpayı oluşturan periarterial lenfatik kılıf ve splenik lenf nodülleri yapısal ve fonksiyonel olarak farklıdır. Periarterial lenfatik kılıf arterial damarları çevreleyen bir silindir gibidir. Bu alanda daha çok küçük T lenfositler yoğunlaşmıştır. Ayrıca plazma hücreleri ve makrofajlar da görülür. Makrofajlar genellikle düzgün dallanma gösteren retiküler fibrillerle ilişkilidir. Gümüş impregnasyonu yöntemi ile retiküler fibrillerin sirküler-dairesel dizilimi görülebilir (5, 31, 32, 34, 36).

Splenik lenf nodüllerinde her bir nodülün içerisinde bir arteriol geçer, bu arteriol nodülün periferinde yer almasına rağmen santral arter adını alır. Santral arterler trabeküler arterlerin dallarıdır ve trabeküllerden ayrıldıktan sonra periarterial lenfatik kılıf ile sarılırlar. Çapları yaklaşık 0.1-0.2 mm kadardır. Splenik lenf nodülleri genellikle santral arterlerin çatallandıkları bölgelerin yakınında oluşur. Gençlerde sayıca daha fazla ve daha belirgin olmak üzere perifere oranla daha açık boyanan germinal merkezler (Centrum germinativum) içerirler. Germinal merkezlerde, lenfoblastlarla birlikte retiküler çatıyı oluşturan retikulum hücreleri, retiküler fibriller, makrofajlar ve plazma hücreleri bulunur (10, 21, 26, 36). Folliküler dendritik retikulum hücrelerinin ve retiküler fibrillerin oluşturduğu ağ şeklindeki yapı germinal merkezin temelini oluşturur. Bu alandaki retiküler fibriller çoğunlukla retikulum hücrelerinin sitoplazmaları tarafından örtülmüş durumdadır (37).

Beyaz pulpanın splenik lenf nodülleri ile kırmızı pulpa arasındaki ince kemer şeklindeki geçiş bölgesi marjinal zon olarak adlandırılır. Marjinal zon venöz sinuslar ile retikulum hücreleri ve retiküler fibrillerin yoğunlaşmış sıkıca bir araya geldiği çok sayıda fagositik makrofaj içeren gevşek lenfatik dokudur. Aynı zamanda kandaki antijenlerle immunositlerin karşılaşma bölgesi olup dalağın immunolojik aktivitesinde önemli rolü vardır. Ayrıca lenfositlerin kandan geçişim bölgesidir, sistemik dolaşımı terk ederek marjinal zondan beyaz pulpaya giren T ve B lenfositler buradaki yoğun retiküler ağ tarafından

tutulan antijenlerle karşılaşırlar ve immün reaksiyon başlar. Antijenle uyarılma neticesinde splenik lenf nodülleri sayıca çoğalır ve germinal merkezleri iyice belirginleşir (11, 32, 34, 35, 38). Splenik lenf nodülleri, periarterial lenfatik kılıflar ve marjinal zonlar, lenfoproliferatif aktivitenin primer bölgeleridir (31).

Kırmızı pulpa, trabeküller ve beyaz pulpa dışında kalan alanda venöz sinuslardan ve bu venöz sinusların arasında birbirleriyle devamlılık gösteren kırmızı pulpa kordonlarından oluşmuştur. Toplam dalak volümünün %75'ini oluşturur (30, 32, 34).

Venöz sinuslar marjinal zonda splenik lenf nodüllerini kuşatır tarzda başlayıp birbirleriyle anastomozlaşarak dalak kordonlarının arasını doldururlar. Kırmızı pulpanın yaklaşık %30'unu teşkil ederler. Venöz sinusların duvarları kalınlığı değişken, kesintili bir bazal membran üzerine fuziform endotel hücrelerinin sinus lümenine paralel ve aralıklı dizilimi ile oluşmuştur. Venöz sinuslar, duvarlarındaki 2-3  $\mu$  çapındaki açıklıklardan kırmızı pulpa dokusuna açılırlar. Sinusların duvarlarındaki sinus hücrelerinin dış yüzeyleri sinus duvarını dıştan enine kat eden sirküler tarzda retiküler fibrillerle kuşatılmıştır. Bu retiküler fibriller birbirleriyle anastomozlaşarak dışa doğru kırmızı pulpa kordonlarının retiküler fibrilleriyle devam ederler (11, 19, 39).

Kırmızı pulpa kordonları venöz sinuslar etrafında birbirleriyle anastomozlaşarak devam ederler. Kalınlıkları venöz sinusların bölgesel genişliğine göre değişir. Pulpa kordonlarında retikulum hücreleri ve retiküler fibrillerin oluşturduğu ağız gözeneklerinde sabit ve hareketli makrofajlar, lenfositler, monositler, plazma hücreleri, periferik kan eritrositleri ve granüositler bulunur (25, 31).

Dalağa kan arteria linealis ile gelir, hilustan dalağa giren arteria linealis dallara ayrılarak trabeküller içerisine girer ve arteria trabekularis adını alır. Arteria trabekularisler trabekül içerisinde seyrederken dallanırlar ve çapları gittikçe küçülür. Trabeküler arterler trabeküllerin sıkı bağ dokusu ile sarılmışlardır, trabeküllerden çıkıp beyaz pulpaya girdiklerinde terminal arter (arteria centralis) karakterini kazanırlar. Adventitia tabakasının yerini lenfoid doku alır. Terminal arterler follikül içinde ekzantrik yerleşimli olarak

seyrederler. Arteria centralisten beyaz pulpayı besleyen çok sayıda kapillerler dallanır ve bu kapillerler lenforetiküler doku içerisinde zengin bir ağ meydana getirirler. Gittikçe dallanıp incelen arteria centralisler belirli bir çapa indikten sonra marjinal zona ulaşıp kırmızı pulpaya girerlerken her arteriol fırça görünümünde dallara ayrılarak penicillar arterleri oluşturur.

Penicillar arterlerin üç bölümü vardır:

a-Pulpa arterriolü; Kübik endotelle döşelidir, bazal laminaları kesintisizdir, bir iki sıra düz kas tabakası ve ince bir adventitiası vardır.

b-Kılıflı arteriol (Elipsoid arteriol); Penicillar arterlerin yaklaşık 1mm'lik seyirinden sonra duvarlarında lümeni daraltacak şekilde iç biçiminde bir kalınlaşma görülür. Düz kas hücreleri ve elastik fibril içermez. Endotel dışında kuvvetli fagositik aktivitede retikulum hücrelerinden ve retiküler fibrillerden oluşan bir kılıf (Schigger-Seidel kılıfı) bulunur. Bu kılıf insan dalağında çok fazla gelişmemiştir.

c-Terminal arterial kapillerler; Kılıflı arteriollerin yeniden dallanmasıyla oluşurlar, kırmızı pulpa içerisinde ilerledikçe lümenleri ampullar tarzda genişler (5, 8, 15, 32, 34).

Terminal arterial kapillerler venöz sinuslara açılırlar. Venöz sinuslar birleşerek kırmızı pulpa venlerini (Toplayıcı venüller) oluştururlar. Bu venüllerin duvarları birkaç elastik fibril ve endotel tabakasından yapılmış olup dıştan kırmızı pulpa ile kuşatılmıştır. Pulpa venleri birleşerek trabekül içine girdiğinde vena trabekularis adını alır. Burada ven duvarı yalnızca endotelden yapılı olup trabekülün sıkı bağ dokusu ile desteklenir. Trabeküler venler vena splenikayı oluştururlar, vena splenika da hilustan dalağı terkedip vena portaya açılır (15, 32).

## TONSİLLA PALATİNA

Tonsillalar sindirim sisteminin başlangıç bölgesinde, ağız boşluğunun farenkse açıldığı hizada, ağız ve farinks epitel altında, epitel ile ilişkili olacak şekilde yerleşmiş lenfoid doku topluluklarıdır. Buldukları bölgede halka tarzında bir dizilime sahiptirler.

Anatomik yerleşimlerine göre dört tip tonsilla vardır.

a-Tonsilla lingualis (Dil bademciği)

b-Tonsilla pharyngica (Yutak bademciği)

c-Tonsilla palatina (Damak bademciği), bir çifttir.

d-Tonsilla tubaria oestachii (Östaki borusu bademciği), bir çifttir.

Tonsilla palatina ikinci yutak cebinden gelişir. Topoğrafik bakımdan çok katlı yassı epitel ile ilişkili oluşu ve endodermal orijinli epitelden gelişimi, lenfoepitelial bir organ olduğunu göstermektedir. Ancak lamina propriası lenforetiküler karakter gösterir, lenf follikülleri de bu lamina propria içine dağılmışlardır.

Üçüncü haftanın sonundan itibaren farenksin gelişimi ile birlikte ikinci yutak cebinin iç yüzünü döşeyen epitel çoğalarak çevresindeki mezansim doku içine doğru tomurcuklar halinde girer. Bu tomurcuklar daha sonra mezodermal doku tarafından invaze edilir, böylece tonsilla palatinanın primordiumu ortaya çıkmış olur. Üçüncü ve beşinci aylarda tonsil yavaş yavaş lenfatik doku tarafından infiltre edilir. Cebin geride kalan bölümü yetişkinlerde tonsillar fossayı meydana getirir (24).

Tonsilla palatina dilin arka kısmında orofarenks yan duvarlarına yerleşmiş sağ ve sol olmak üzere bir çift ovoid şekilli lenfatik organdır. Serbest yüzleri çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Bu epitel organın içine doğru kör uçlu çöküntüler yaparak 10-20 kadar kripta oluşturur. Tonsilla palatinalar bazal kısımda fibröz bağ dokusu bir kapsül ile etraf dokulardan sınırlandırılmışlardır. Kapsülden organın içine doğru uzanan septumlar (trabeküller) görülür.

Tonsilla palatinaların dış yüzünü örten epitelin çöküntüleri ile oluşan kriptalar sekonder dallanmalarla derinleşir ve bazıları fibröz bağ dokusu

kapsüle kadar uzanır. Epitel altında ise 1-2 mm kalınlığında bir lenfatik doku tabakası mevcuttur. Kriptaların derin kısımlarında epitel doğrudan doğruya lenfatik doku üzerine oturursa da serbest yüzde ve primer kriptalar hizasında epitel ile lenfatik doku arasında ince bir lamina propria tabakası vardır. Lenfatik doku lenf folliküllerinden ve bu folliküllerin arasını dolduran lenforetiküler dokudan meydana gelmiştir. Lenfatik nodüllerde çoğunlukla germinal merkezler izlenir. Serbest hücrelerin çoğunluğu lenfositler olup daha az miktarda plazmositler ve iltihabi durumlarda granüositler de görülür. Lenfositler sürekli epitel içerisine göç ederler, bunun sonucunda epitel ile lenfoid doku arasındaki sınırın ayırt edilmesi güçleşir. Ayrıca lenfositlerin kriptalara verildikleri bölgelerdeki epitelde yoğun lenfosit infiltrasyonu nedeniyle bazal lamina, arjirofil lifler ve PAS (Peryodic Acid Schiiff) reaksiyonu çok açık olarak izlenemez. Tonsilla tabanındaki bağ dokusunun derinliklerinde alttaki kas dokusundan gelen iskelet kası lifleri ve salgı bezleri vardır (4, 10, 11, 21, 25, 26, 33).

Tonsillalar genellikle çocukluk döneminde maksimal gelişim gösterirler. Tonsilla palatinanın involüsyona başlama zamanı tartışmalıdır (11). Ancak yaş ilerlemesi ile birlikte tonsillalarda da birtakım histolojik değişiklikler görülür. Tüm tonsil alanında parankimal alanın oranı azalır. Ortalama lenfoid follikül alanları, özellikle yetmiş yaş üzerinde dikkate değer biçimde azalır. Yaş ilerledikçe kriptal epitelde birim alandaki lenfosit infiltrasyonu miktarı azalmaktadır. Yine yaşın ilerlemesi ile orantılı olarak toplam alandaki fibröz bağ dokusu oranı artmaktadır, buna bağlı olarak da kollajen ve elastik fibrillerde de yaş ile birlikte artma eğilimi görülmüştür. Yağ dejenerasyonunun yaşlanmayla arttığı, özellikle yirmibeş yaşından sonra yağ dejenerasyonunun başladığı ve otuzbeş yaşın üzerinde tonsilla palatinada yağ dejenerasyonunun yaygınlaştığı görülmüştür (40).

## **TİMUS**

İmmünolojik yönden büyük önem taşıyan timusun gelişimi, yapısı ve fonksiyonları pek çok çalışmaya konu olmuştur. Organ sternumun arkasında, ön üst mediastinumda, perikardium ve büyük damarların önünde yerleşmiştir.

Yanyana iki ana lobdan oluşur, piramit şeklinde, pembe renkli, yumuşak kıvamlıdır.

Timus ileri derecede özelleşmiş kompleks bir lenfoepitelial organdır. Kemik iliğinde immunolojik yönden tam olarak olgunlaşmamış lenfositlerin immunolojik aktivite kazanarak T lenfositlere farklanmasında merkezi bir rol üstlenmiştir (15, 41).

Embriyonal gelişimin 5-6. Haftalarında üçüncü faringeal cebin ventral parçası timusu oluşturur. Orta çizginin her iki yanında, toraks bölgesine doğru uzanan endodermal divertiküller dallanırlar ve aortanın önünde karşılaşan eş yapılar bağ dokusu aracılığı ile birleşirler. Böylece epitelial timus taslağı oluşur. Oluşan timus taslağının farensle olan ilişkisi kesilir. Timus taslağının ana bölümü torakstaki son konumuna doğru hızla hareket ederken kuyruk bölümü incelik ve küçük parçalara ayrılır. Bazen bu parçacıklar varlıklarını tiroid bezine gömülü olarak veya ayrı timik artıklar şeklinde sürdürürler. Bu sırada mezansim dokusu epitelial timus taslağını sarar ve merkeze doğru septalar şeklinde ilerleyerek timusu lobüllere ayırır (24, 25, 41, 42).

Timus lateral yerleşimli iki ana lobdan oluşmuştur. Bu iki yakın lob şeklindeki yapı timusa özgü olup başka hiçbir lenfoid organda görülmez.

Timus loblarını kuşatan bağ dokusu kapsülden timusun içine doğru uzanan septalar her bir timus lobunu 0.5-2 mm çaplarda çok sayıda lobüllere ayırırlar. Ancak bu timus lobülleri, bağ dokusu septalar ile tam olarak ayrılmayıp birbirleriyle devamlılık gösterirler. Hematoksilin-Eosin ile boyanmış timus kesitlerinde lobül yapıları içinde koyu boyanan bir periferik kısım (Substantia kortikalis) ve daha açık boyanan bir merkezi kısım (Substantia medullaris) ayırt edilir. Ancak bu iki bölge arasında kesin bir sınır yoktur.

Her iki timus lobuda ayrı birer kapsül ile çevrilmiştir ve aralarındaki bağ dokusu sayesinde birbirlerine tutunurlar. Kapsül ağırlıklı olarak kollajen fibriller ve daha az miktarda elastik fibriller içeren, yoğun, düzensiz bağ dokusu niteliğindedir. Kapsüldeki fibriller ileri derecede bir organizasyon oluşturmayıp genellikle çevrelerindeki mediastinum gevşek bağ dokusu ile birleşirler. Kapsülden köken alarak trabekül tarzında organın içine doğru



ilerleyen septalar timusu binlerce lobüle ayırırlar. İnterlobüler septalar kapsülle birlikte organın stromasını oluştururlar. Bağ dokusu septalar kapsül ve korteksten medullaya doğru inceleyerek devam ederler ve medullaya ulaştıklarında ortadan kalkarlar (15, 26, 41, 42, 43). Bol miktarda kollajen fibril içeren bu bağ dokusu, endodermal retikulum içerisine yerleşmiş olan arteriol, venül ve kapillerlerin çevresinde perivasküler bir kılıf oluşturarak onları parenkimaya karşı sınırlar. Ayrıca bağ dokusundan oluşan bu perivasküler kılıflara endodermal retikulum hücreleri tutunmuştur (11, 33).

Timus parankimasında, dışta yoğun lenfoid dokudan oluşan korteks ve iç kısımda gevşek lenfoid dokudan oluşan medulla olmak üzere iki bölge ayırt edilir, ancak bu bölgeler birbirlerinden kesin sınırlarla ayrılmamıştır (11). Normal insan timusunda dallanmış sitoplazmik uzantıları olan retiküler hücreler ile lenfositler, makrofajlar ve nadir olarak da myoid hücrelerden oluşmuş epitelial retiküler bir ağ yapısı vardır (44). Küçük ve büyük lenfositlerin her ikisi de görülür. Küçük lenfositler (Timosit) korteksde yoğun bir tabaka şeklinde yer alırlar. Bu yoğun lenfosit tabakası çoğunlukla kortekste retikulum hücrelerini perdelediğinden kortekste retikulum hücreleri pek fark edilmez. Büyük lenfositler (Lenfoblastlar) korteksin en periferik kısmında yer alırlar, lobüllerin santraline, medullaya doğru inildikçe çapları küçülür. Derin korteksde sadece çok sıkı düzenlenmiş küçük lenfositler bulunur. Mitotik olarak aktif lenfositlerin büyük çoğunluğu kortekste subkapsüller bölgede yerleşmiştir. Sürekli olarak yapılan lenfositlerin çoğu (%95) makrofajlar tarafından fagosite edilir. Geriye kalan lenfositler (%5) medullaya geçerek medullanın postkapiller venülleri aracılığı ile genel dolaşıma katılırlar (10, 11, 15, 42, 43). Makrofajlar daha çok kortekste görülür ve genellikle fagositik nükleer artıklar içerirler (44, 45).

Medulla epitelial retiküler hücreler, timik lenfositler ve Hassall korpuskülleri içerir. Medulladaki retikulum hücreleri asidofilik sitoplazmalı, soluk boyanan büyük nükleuslu, belirgin nükleoluslu, sitoplazmik uzantıları bulunan epitelial retikulum hücreleridir. Bunlar komşu retiküler hücrelerin uzantılarıyla desmozomlar aracılığı ile bağlanarak bir ağ yapısı oluştururlar. Bu hücrelerin sitoplazmalarında desmozomların olduğu bölgelere doğru

yönelmiş sitoplazmik tonofibriller mevcuttur.

Timik epitelial hücreler iki ana tipe ayrılırlar:

a-Yıldız şeklindeki (Stellate) hücreler.

b- Büyük vakuollü hücreler.

Yıldız şeklindeki hücreler timus parenkimasında üç boyutlu ağ yapısını oluştururlar, büyük vakuollü hücreler ise medullada yer alırlar (46).

Hassall korpuskülleri timusa özgü yapılar olup medullada yerleşmişlerdir. Bu yapılar dejenerasyona giden retiküler hücrelerin birbiri üzerine konsantrik düzenlenmesi ile oluşur. Çapları 20-100  $\mu$  arasında değişir (11, 15, 26). Hematoksilen-Eosin ile parlak kırmızı renkte boyanırlar. Bazen merkezdeki hücrelerin tamamen dejenerasyonu ile küçük kistler oluşabilir. İnsan timusunda Hassall korpuskülleri embriyonal dönemde oluşmaya başlar ve sayıları yaş ilerledikçe, özellikle de timusun involusyona uğradığı puberte sonrası dönemde artar. Hem progressif hem de regressif Hassall korpuskülleri aynı timusta bulunabilir. Bu her iki tip Hassall korpuskülü de periferinde nukleolus belirginliği olan hipertrofik epitelial hücrelerce kuşatılmıştır (46).

Yapılan çalışmalarda 16-39 haftalık dişi ve erkek fötuslardan elde edilen timuslarda yaygın kistik ve solid Hassall korpuskülleri saptanmıştır. Fötus timuslarındaki Hassall korpusküllerinin sayıları fetal yaşın ilerlemesiyle de artmaktadır. İncelenen 16-19 haftalık fötus timusları ile 20-23 haftalık fötus timusları arasında Hassall korpusküllerinin sayısı yönünden oldukça önemli bir fark görülmüştür (16).

Timus kapsülünden organa giren arterler septumlarda korteks ve medullaya doğru bağ dokusundan bir kılıfla kuşatılmış olarak ilerler ve korteks medulla sınırında arteriollerini oluştururlar. Korteksdeki kapillerler makromoleküllere karşı geçirgen olmayıp Kan-Timus bariyeri oluştururlar. Bu sayede kortikal lenfositlerin kandaki antijenlerden etkilenmeksizin çoğalıp farklanması sağlanır. Kapillerlerin kanı medulladaki post-kapiller venüllere boşalır. Venüler makromolekül geçişine elverişlidirler ve septumlardaki venlere açılırlar.



Perivasküler bağ dokusu kılıfın kalınlığı değişkendir, büyük damarlar etrafında daha kalın, küçük damarlar etrafında ise daha incedir. Kalın olduğu bölgelerde gevşek bir bağ dokusu içinde retiküler fibriller, fibroblastlar, makrofajlar ve plazma hücreleri içerirler. Daha ince olan bölgelerde fibroblastlarla birlikte yalnızca retiküler fibriller içerirler (5, 11, 47).

### **Timusun İnvölüsyonu**

Timus embriyonik dönemden puberteye kadar büyümesini devam ettirir ve en büyük hacmine pubertede ulaşır. Yeni doğanda 10-15 g pubertede ise 30-40 g ağırlığındadır. Puberteden sonra timusta involüsyon başlar. Timusun hacminin küçülmesiyle birlikte lenfosit sayısı azalır, yaygın yağ infiltrasyonu nedeniyle pubertede pembe olan rengi sarıya döner. İnvölüsyon korteksde medulladan daha önce gelişir ve korteks incelir. Medullada Hassall korpusküllerinin sayısı artar. Ancak çok yaşlı kişilerde bile timus tamamen kaybolmaz (10, 11, 15, 16, 41, 42, 43).

**Tablo 1.** Timusun yaşlara göre minimum maksimum ve ortalama ağırlık değişimi (41).

Yaş (Yıl)	Ağırlık (g)		
	Minimum	Ortalama	Maksimum
Yeni doğan	7.5	15.2	25.5
1-5	8.0	25.7	48.0
5-10	13.0	29.4	48.0
10-15	19.0	29.4	43.3
16-20	15.9	26.2	49.7
21-25	9.5	21.0	51.0
26-30	8.3	19.5	51.5
31-35	9.0	20.2	37.0
36-43	5.9	19.0	36.0
47-55	6.0	17.3	45.0
56-65	2.1	14.3	27.0
66-90	3.0	14.0	31.0



### Çalışma solüsyonu

A ve B solüsyonları kullanılacağı zaman eşit miktarlarda karıştırıldı.

### %1'lik asit fuksin solüsyonu

Asit fuksin ..... 1 gm

Distile su ..... 100 ml

### Doymuş pikrik asit solüsyonu

Pikrik asit ..... 1,2 ml

Distile su ..... 100 ml

### Van Gieson boya solüsyonu

Asit fuksin (%1'lik solüsyon)..... 5 ml

Pikrik asit solüsyonu, doymuş çözelti ..... 95 ml

### Boyama prosedürü

1. Kesitler distile su ile hidrate edildi
2. Weigert'in hematoksilen çalışma solüsyonunda 10 dakika boyandı
3. Distile su ile çalkalandı
4. Van Gieson boya solüsyonunda 2 dakika boyandı
5. Hızlıca iki kez %95 etil alkolden ve ikişer dakika iki basamak ksilenden geçirilip lamel ile kapatıldı

**Sonuç:** Kollajen ..... kırmızı

Kas ..... sarı

Epitel ..... sarı

Nukleus .....siyah (48, 49).

## Gomori'nin Gümüş İmpregnasyon Tekniği

### *Solüsyonlar*

#### Amonyaklı gümüş solüsyonu

Gümüş nitrat ..... 10 gr

Distile su ..... 100 ml

Potasyum hidroksit ..... 10 gr

Distile su ..... 100 ml

Amonyak ..... 28 ml

Distile su ..... 72 ml

Gümüş nitrat solüsyonundan 80 ml alınıp üzerine 20 ml Potasyum hidroksit solüsyonu eklendi. Karışımında oluşan kahve renkli presipitat (çökelti) kayboluncaya kadar damla damla Amonyum hidroksit eklenerek karıştırıldı. Başlangıçta kullanılan her 10 ml Gümüş nitrat çözeltisine karşılık dört damla Gümüş nitrat eklendi ve oluşan toplam hacim kadar distile su eklenerek solüsyon hazırlandı.

#### %0,5 Potasyum permanganat

Potasyum permanganat ..... 0,5 gr

Distile su ..... 100 ml

**%2 Potasyum metabisülfat**

Potasyum metabisülfat ..... 2 gr

Distile su ..... 100 ml

**%2 Ferrik amonyum sülfat**

Ferrik amonyum sülfat..... 2 gr

Distile su ..... 100 ml

**%20 Formaldehit**

Formaldehit, %37-40..... 20 ml

Distile su ..... 80 ml

**%0,1 Altın klorid**

Altın klorid %1.....20 ml

Distile su ..... 80 ml

**%2 Sodyum tiyosülfat**

Sodyum tiyosülfat ..... 2 gr

Distile su ..... 100 ml

***Boyama prosedürü***

1. Kesitler distile su ile hidrate edildi
2. Potasyum permanganat solüsyonunda bir dakika tutularak okside edildi
3. Çeşme suyunda iki dakika yıkandı
4. Potasyum metabisülfat solüsyonunda bir dakika diferansiye edildi
5. Çeşme suyunda iki dakika yıkandı

6. Ferrik amonyum sülfat solüsyonunda bir dakika tutuldu
7. Çeşme suyunda iki dakika yıkamayı takiben iki defa otuz saniye distile suda çalkalandı
8. Amonyaklı gümüş solüsyonunda bir dakika bekletilerek impregnasyon yapıldı
9. Distile suda yirmi saniye çalkalandı
10. Formaldehit solüsyonunda üç dakika tutuldu
11. Çeşme suyunda üç dakika yıkandı
12. Altın klorid solüsyonunda on dakika bekletildi
13. Distile suda çalkalandı
14. Potasyum metabisülfid solüsyonunda bir dakika tutuldu
15. Sodyum tiyosülfat solüsyonunda bir dakika tutuldu
16. Çeşme suyunda iki dakika yıkandı
17. İki basamak etil alkol ile dehidrate edilip iki basamak ksilende şeffaflandırılarak lamel ile kapatıldı.

*Sonuç:* Retiküler fibriller ..... siyah  
Zemin ..... gri (48, 50).

## **Verhoeff'un Elastin Boyası**

### *Solüsyonlar*

%10 Alkolik hematoksilen

Hematoksilen ..... 10 gr

Absolü alkol ..... 100 ml

**%10 Ferrik klorid solüsyonu**

Ferrik klorid ..... 10 gr

Distile su ..... 100 ml

**Verhoeff'un iodine solüsyonu**

İodine ..... 2 gr

Potassium iodide ..... 4 gr

Distile su ..... 100 ml

İodine ve Potasyum iodide kristalleri cam balon içerisinde karıştırıldı, karışımın üzerine kısa aralıklarla 20 ml'lik miktarlarda toplam 100 ml distile su eklenerek eritildi.

**Verhoeff'un çalışma solüsyonu**

Alkolic hematoksilen..... 25 ml

Etil alkol %100 ..... 25 ml

Ferrik klorid ..... 25 ml

İyice karıştırıldıktan sonra

Verhoeff'un iodine solüsyonu ..... 25 ml

**%2 Ferrik klorid diferansiyasyon solüsyonu**

Ferrik klorid, %10 ..... 20 ml

Distile su ..... 80 ml



### %5 Sodyum tiyosülfat solüsyonu

Sodyum tiyosülfat ..... 5 gr

Distile su ..... 100 ml

### Van Gieson solüsyonu

#### *Boyama prosedürü*

1. Kesitler distile su ile hidrate edildi
2. Verhoeff'un çalışma solüsyonunda onbeş dakika boyandı
3. Çeşme suyunda yirmi dakika yıkandı
4. Distile suda çalkalandı
5. Ferrik klorid solüsyonunda diferansiye edilip mikroskopta kontrol edilerek elastik fibriller siyah, zemin gri olarak izlendikten sonra
6. Sodyum tiyosülfat solüsyonunda bir dakika tutuldu
7. Çeşme suyunda beş dakika yıkandı
8. Distile suda çalkalandı
9. Van Gieson boyası ile bir dakika zıt boyama yapıldı
10. İki basamak etil alkol ile dehidrate edilip ksilen ile şeffaflandırılarak lamel ile kapatıldı.

*Sonuç:* Elastik fibriller ..... siyah

Nukleus ..... siyah

Kollajen.....kırmızı

Diğer yapılar ..... sarı (50, 51).

Hazırlanan tüm preparatlar fotoğraf ataçmanlı Olympus marka geniş saha araştırma mikroskopunda değerlendirildi ve seçilen preparatlardan fotoğraflar çekildi.



## BULGULAR

Çalışmamızda toplam 107 adet biyopsi ve otopsi vakalarına ait kemik iliği, lenf düğümü, dalak, tonsil ve timus dokusu örnekleri kullanıldı. Örneklerden 76 tanesi (% 71) biyopsi, 31 tanesi (% 28,9) otopsi materyali idi. Toplam vakalar içerisinde 24 tanesi (% 22,4) kemik iliği, 21 tanesi (% 19,6) lenf düğümü, 20 tanesi (% 18,6) dalak, 21 tanesi (% 19,6) tonsil, 21 tanesi (% 19,6) timus şeklinde bir dağılım mevcuttu.

Toplam 24 adet kemik iliği vakasının 11 tanesi erkek 13 tanesi dişi, Erkek/Dişi oranı 0,84, yaş dağılımı 15-63 arasında ve yaş ortalaması 36,7.

Toplam 21 adet lenf düğümü vakasının 12 tanesi erkek, 9 tanesi dişi, Erkek/Dişi oranı 1,33, yaş dağılımı 1-50 arasında ve yaş ortalaması 24,9.

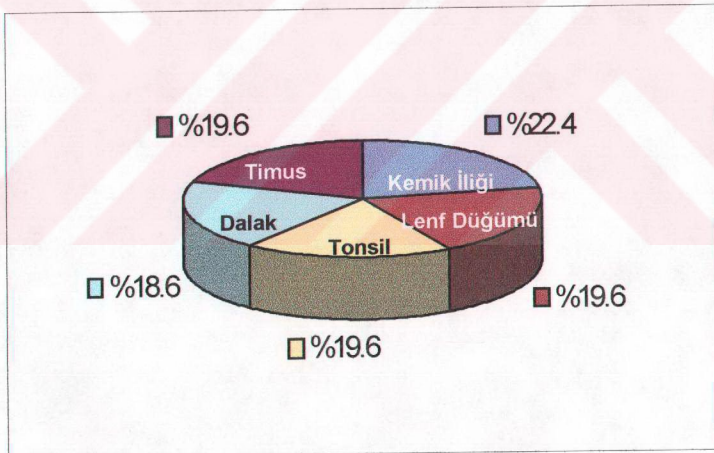
Toplam 20 adet dalak vakasının 9 tanesi erkek, 11 tanesi dişi, Erkek/Dişi oranı 0,81, yaş dağılımı 0-63 arasında ve yaş ortalaması 24,8.

Toplam 21 adet tonsil vakasının 10 tanesi erkek, 11 tanesi dişi, Erkek/Dişi oranı 0,9, yaş dağılımı 3-45 arasında ve yaş ortalaması 18,8.

Toplam 21 adet timus vakasının 18 tanesi fötüs, bu fötüslerin 10 tanesi erkek, 8 tanesi dişi, Erkek/Dişi oranı 1,25, Föetal yaş dağılımı 18-38 hafta, föetal yaş ortalaması 28,8 hafta. Doğum sonrası döneme ait 3 adet timus vakasının 2 tanesi erkek, 1 tanesi dişi, yaş dağılımı 1-21-38, yaş ortalaması 20 olarak saptandı.

**Tablo 2.** Vakaların otopsi ve biyopsi olarak dağılımı.

Dokular	Otopsi	Biyopsi	Toplam
Kemik İliği	-	24	24
Lenf Düğümü	-	21	21
Dalak	15	5	20
Tonsil	-	21	21
Timus	16	5	21
<b>Toplam</b>	<b>31</b>	<b>76</b>	<b>107</b>



**Şekil 2.** Dokuların dağılımı

**Tablo 3.** Vakaların cinsiyet dağılımı.

Dokular	Erkek	Dişi	Toplam
Kemik İliği	11	13	24
Lenf Düğümü	12	9	21
Dalak	9	11	20
Tonsil	10	11	21
Timus	12	9	21
<b>Toplam</b>	<b>54</b>	<b>53</b>	<b>107</b>

## KEMİK İLİĞİ

### Hematoksilen-Eosin ile Boyanan Preparatlar:

Hematoksilen-Eosin boyadığımız kemik iliğine ait kesitler incelendiğinde kemik trabekülleri arasında yaygın hematopoietik doku alanları ve yağ hücreleri izlendi. Hematopoietik doku alanlarında gelişmekte olan kan hücreleri (Myelositler ve Eritrositik seri) ve gelişmiş lökositler ile megakaryositler saptandı. Ayrıca bu yapılar arasında kan sinusları ve küçük kan damarları da izlendi (Resim 1).



**Resim 1.** Kemik iliği. Kemik trabekülleri (K) arasında hematopoietik alanlar (H). Boya: H.E. Büyütme: X33.



Tüm preparatlar incelendiğinde yaşı ilerlemesiyle birlikte kemik iliğindeki yağ dokusu miktarında bir artış olduğu, diğer taraftan ise hematopoyetik dokuda bir azalma olduğu tespit edildi. Bu durum özellikle 15-20 yaşları arasındaki şahıslar ile 50-60 yaşları arasındaki şahıslara ait kemik iliği kesitleri arasında herhangi bir ölçüm yapılmadan sadece preparatların karşılaştırılması sonucu açık bir şekilde görüldü.

Kemik iliğinin ağısı bağ dokusu stroması, gelişmiş ve gelişmekte olan kan hücreleri tarafından maskelendiğinden hücre yoğunluğunun az olduğu bölgeler dışındaki alanlarda çok net fark edilemedi.

#### **Van Gieson'un Pikrik asit-Asit fuksin Boyası ile Boyanan Preparatlar:**

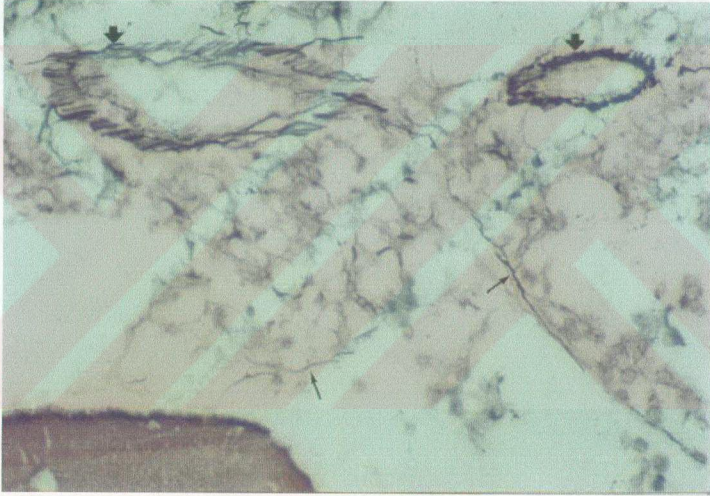
Kemik trabeküllerinde kollajen sıkı lameller şeklinde bir araya gelmiş ve asit fuksin ile kırmızı renkte boyanmış olarak izlendi (Resim 2). Kemik trabeküleri dışındaki alanlarda pozitif boyanan kollajen fibrillere rastlanmadı.



**Resim 2.** Kemik iliği. Kemik trabeküllerinde kırmızı boyanan kollajen lameller (K). Boya: Van Gieson. Büyütme: X33

### Gomori'nin Gümüş İmpregnasyonu Uygulanan Preparatlar:

Gümüş impregnasyonu uygulanan kemik iliği kesitleri incelendiğinde retiküler fibrillerin kemik trabekülleri arasındaki hematopoietik doku alanlarında ağısı bir yapı oluşturduğu tespit edildi. Bu retiküler fibril ağının kemik trabekülleri, sinusoidler ve kan damarları çevresinde daha yoğun ve belirgin olduğu saptandı. Ayrıca bu preparatlarda, kemik trabeküllerinde lameller şeklinde düzenlenmiş kollajen kahverenkte boyanmış olarak görüldü. Yağ hücreleri ise tek veya gruplar halinde oval boşluklar şeklinde izlendi (Resim 3).



**Resim 3.** Kemik iliği hematopoietik alanlarda (küçük ok) ve damar duvarlarında (büyük ok) retiküler fibriller. Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: X132.

### Verhoeff'un Elastin Boyası ile Boyanan Preparatlar:

Verhoeff'un elastin boyası ile boyanan kemik iliği kesitlerinde sadece küçük kan damarlarının duvarlarında çok az elastik fibril tespit edildi. Bunun dışındaki alanlarda pozitif elastik fibril boyanması izlenmedi.



## LENF DÜĞÜMÜ

### Hematoksilen-Eosin ile Boyanan Preparatlar:

Lenf düğümlerine ait Hematoksilen-Eosin ile boyadığımız kesitler incelendiğinde lenf düğümlerinin çeşitli lenfosit kümeleri ve bu lenfosit kümeleri arasında bulunan lenfatik sinuslardan meydana gelmiş olduğu görüldü. Bu yapılar dıştan fibröz bağ dokusu karakterinde bir kapsül ile çevrelenmiş olarak izlendi. Tüm preparatlarda korteks-medulla ayrımı yapılabiliyordu. Organın stromasını oluşturan ağısı retiküler doku Hematoksilen-Eosin ile boyanan preparatlarda net olarak izlenemedi. Kapsül çevresinde kan damarları ile afferent lenfatik damarları bulunduran gevşek bağ dokusu mevcudiyeti dikkati çekti. Bu lenfatik damarların bazı noktalarda kapsülü delerek kapsül ile korteks arasındaki marjinal sinusa açıldıkları tespit edildi. Kapsülden çıkan fibröz bağ dokusu karakterindeki trabeküllerin kortikal bölgeyi geçerek medullaya doğru uzandıkları görüldü. Bu trabeküller içerisinde yer yer damar yapılarına rastlandı.

Kortikal bölgede birbirlerine oldukça yakın yerleşimli, sınırları tam olarak seçilemeyen lenf follikülleri dikkati çekti. Bu lenf folliküllerinin çoğunluğu, periferde nazaran daha soluk boyanmış germinal merkezler içeriyordu.

Medullar bölgede birbirleri ile anastomozlaşan lenfatik doku kordonları (Medullar kordonlar) ve bunlar arasına yerleşmiş medullar sinuslar dikkati çekti. Hücresel yoğunluğun da az olması nedeniyle trabeküller ve kan damarları medullar bölgede daha açık olarak seçilebildi. Hilus bölgesinde, bağ dokusunun kapsüldekine oranla oldukça kalınlaştığı ve içerisinde arteriollerin yer aldığı görüldü.

### Van Gieson'un Pikrik asit-Asit fuksin Boyası ile Boyanan Preparatlar:

Hazırlanan preparatlar incelendiğinde lenf düğümü kapsül ve trabeküllerindeki kollajen fibriller demetler halinde düzenlenmiş olup, asit fuksini alarak kırmızı renkte boyanmış olarak izlendi (Resim 4). Kapsülde kollajen fibriller yüzeye paralel demetler oluşturacak şekilde yerleşmişlerdi. Trabeküllerde ise kollajen fibril demetlerinin seyri, kapsüldeki fibril demetlerine dik olarak izlendi.



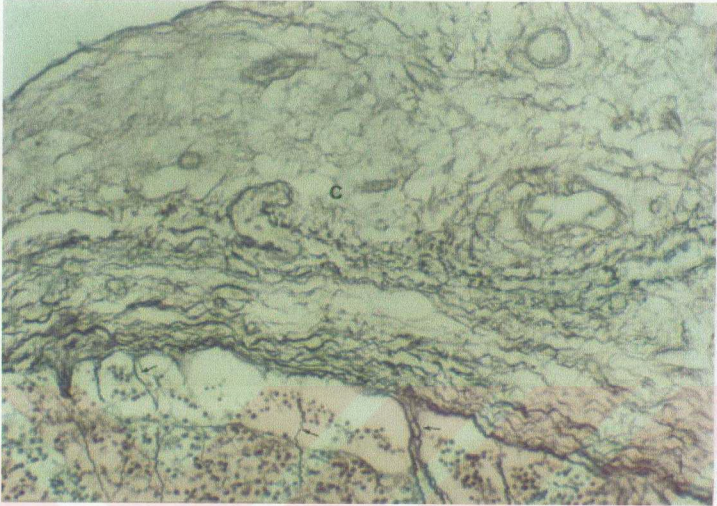


**Resim 4.** Lenf düğümü. Kapsül (büyük ok) ve trabeküllerde (küçük ok) kollajen fibril demetleri. Boya: Van Gieson. Büyütme: X13.2

Korteksde lenfatik venüllerin çevresinde, medullada medullar sinuslar etrafında kollajen fibril demetleri izlendi. Ayrıca folliküler içinde de nadiren ince kollajen fibrillere rastlandı.

#### **Gomori'nin Gümüş İmpregnasyonu Uygulanan Preparatlar:**

Gümüş impregnasyonu ile lenf düğümlerindeki retiküler fibriller gösterilmeye çalışıldı. Koyu siyah boyanan retiküler fibrillerin lenf düğümü kapsülünde, kapsül uzunluğuna paralel iplikçikler şeklinde yer aldığı görüldü. Retiküler fibriller subkapsüller sinusa (Marjinal sinusa) yakın bölgelerde daha yoğun olarak izlendi. Bazı retiküler fibrillerin kapsülden ayrılıp subkapsüller sinusu geçerek kortekse doğru uzandıkları dikkati çekti (Resim 5).



**Resim 5.** Lenf düğümü. Kapsülde (C) ve marjinal sinusu geçen retiküler fibriller (ok). Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: X66.

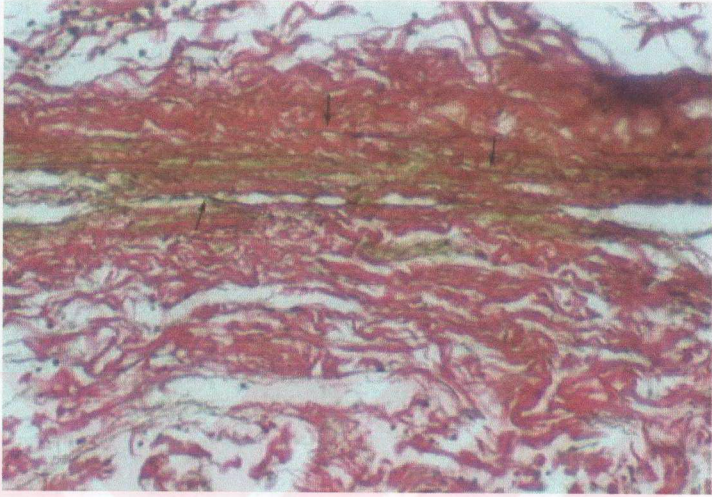
Kapsülden organın iç kısımlarına doğru uzanan trabeküllerde kalın iplikler şeklinde retiküler fibriller görüldü. Ayrıca trabeküller arasındaki kortikal alanlarda da kısa, belirgin retiküler fibriller izlendi. Lenf folliküllerinin periferinde retiküler fibril çatkısı daha belirgin olarak değerlendirildi.

Medullada yaygın olarak ince retiküler fibrillerin ağ şeklinde bir yapı oluşturdukları tespit edildi.

#### **Verhoeff'un Elastin Boyası ile Boyanan Preparatlar:**

Verhoeff'un elastin boyası uygulanan lenf düğümü kesitlerinde elastik fibriller organ kapsülünde bir iki sıra uzun lameller ve hilus bölgesinde kısa lameller şeklinde düzenlenmiş olarak izlendi. Yine trabeküller içinde de seyrek olarak dağılmış ince elastik fibriller tespit edildi (Resim 6).





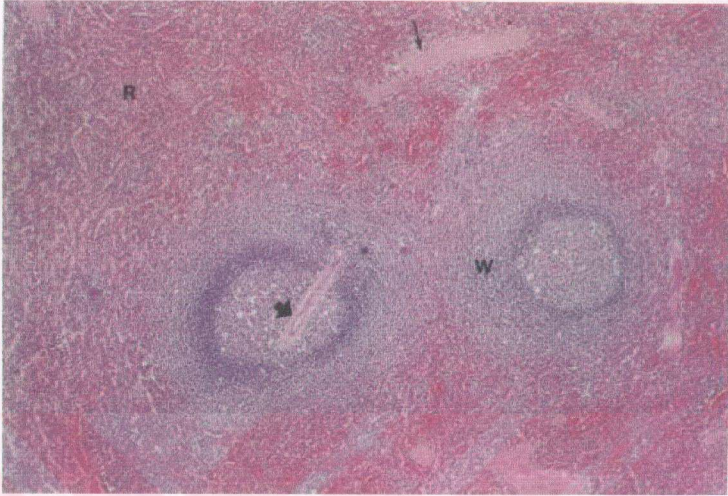
**Resim 6.** Lenf düğümü. Kapsül içinde koolajen demetler arasında siyah boyanmış elastik fibriller (ok). Boya: Verhoeff. Büyütme: X66.

## DALAK

### Hematoksilen-Eosin ile Boyanan Preparatlar:

Hematoksilen-Eosin ile boyadığımız dalak kesitleri incelendiğinde organın bağ dokusu bir kapsülle çevrelendiği ve bu kapsülden organın iç kısımlarına doğru trabeküllerin uzandığı görüldü.

Kapsül altındaki parankimal alanda periarterial lenfatik kılıf ve splenik lenf folliküllerinden meydana gelen beyaz pulpa, korteks medulla ayrımı olmaksızın kırmızı pulpa içerisine dağılmış olarak izlendi. Splenik lenf folliküllerinin her birinde periferik yerleşimli bir santral arter yapısı ve germinal merkezlerin belirgin oluşu dikkati çaktı (Resim 7).



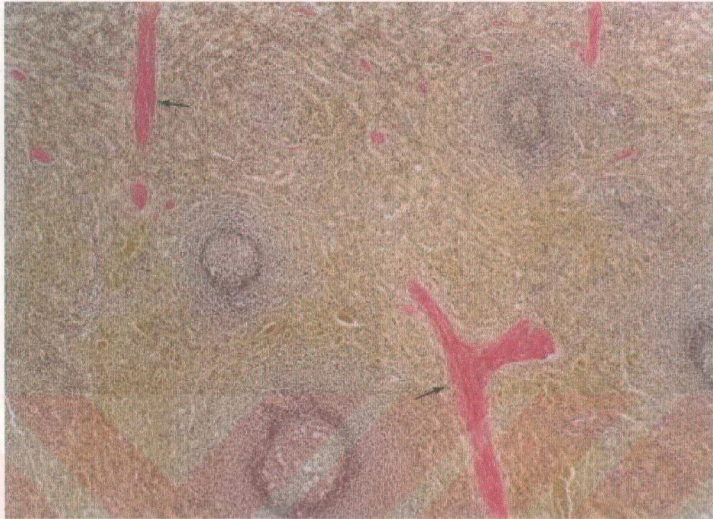
**Resim 7.** Dalak. Kırmızı pulpa (R), beyaz pulpa (W), trabekül (küçük ok) izlenmekte. Beyaz pulpayı oluşturan splenik lenf nodüllerinde santral arter (kalın ok). Boya: H.E. Büyütme: X13.2

Kesitlerde izlenebilen trabeküller içerisinde arter ve ven yapıları tespit edildi. Kırmızı pulpa, dalak kordonlarından ve bunlar arasındaki, birbirleriyle anastomozlaşan venöz sinuslardan meydana gelmişti.

#### **Van Gieson'un Pikrik asit-Asit fuksin Boyası ile Boyanan Preparatlar:**

Van Gieson boyası ile boyadığımız dalak kesitleri incelendiğinde organ kapsül ve trabeküllerinde uzun demetler şeklinde düzenlenmiş yoğun kollajen fibriller izlendi. Kapsül ve trabeküllerin kollajen fibrilleri arasında seyrek olarak dağılmış düz kas hücreleri tespit edildi. Bu düz kas hücrelerinin trabeküller içerisinde kapsüldekine oranla daha fazla oluşu dikkati çekti. Ayrıca parankimal alanlarda dağılmış ince-kısa kollajen fibriller göze çarptı (Resim8).

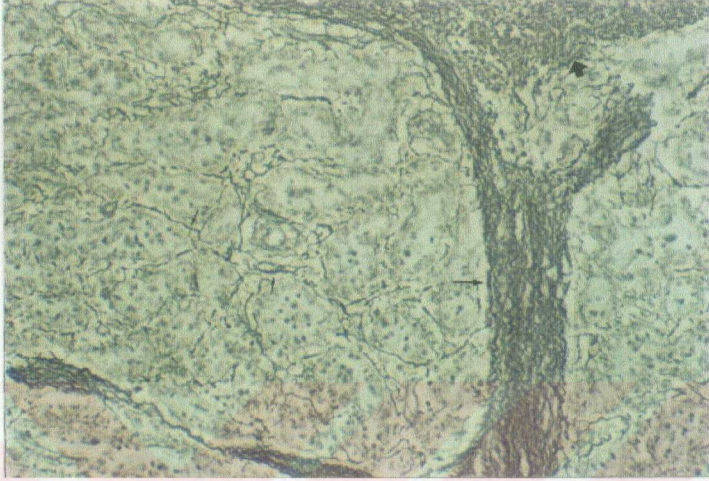




**Resim 8.** Trabeküllerde yoğun kollajen demetler (ok). Boya: Van Gieson. Büyütme: X13.2

#### **Gomori'nin Gümüş İmpregnasyonu Uygulanan Preparatlar:**

Gümüş impregnasyonu uygulanan dalak kesitleri incelendiğinde tüm dalak yapısı içerisinde retiküler fibrillerin dağılmış olduğu görüldü. Bu retiküler fibriller yoğun olarak kapsülde yüzeye paralel, trabeküllerde ise trabekülün seyrine uyan uzun iplikçikler şeklinde izlendi. Trabeküller ve pulpa içerisindeki damar yapıları etrafında retiküler fibrillerin yoğunlaşmalar gösterdiği tespit edildi (Resim 9).



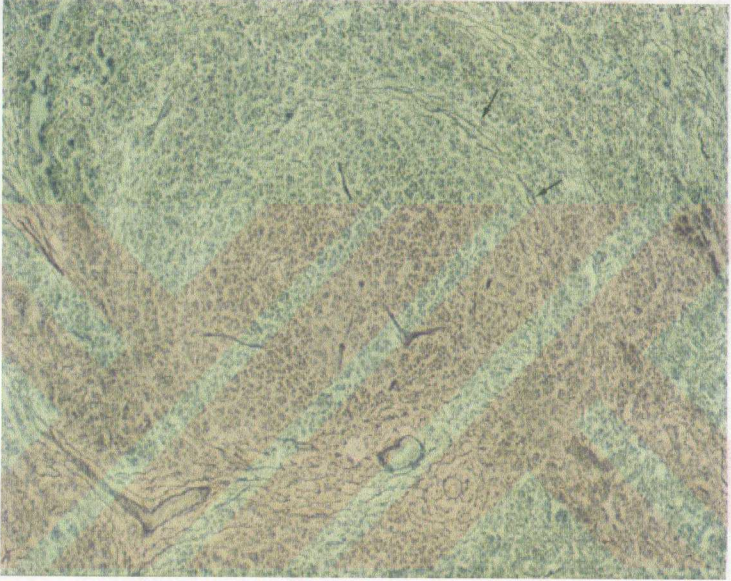
**Resim 9.** Dalak. Kapsül (kalın ok), trabekül (ince ok) ve pulpa (küçük ok) içerisinde yaygın retiküler fibriller. Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: X66

Beyaz pulpada retiküler fibriller özellikle splenik lenf follikülleri etrafında follikülü çevreler tarzda yoğunlaşmalar gösteren ağsı kısa iplikçikler şeklinde görüldü. Ayrıca follikül içerisindeki santral arter çevresinde retiküler fibrillerin yoğunlaştığı dikkati çekti (Resim 10).

Kırmızı pulpada retiküler fibriller dağınık , kısa iplikçikler şeklinde izlendi. Venöz kan sinusları duvarlarındaki endotel hücrelerini dıştan enine kuşatan, kısa retiküler fibriller yüksek büyütmelerde fark edildi.

Dalak kapsülü ve tüm parankimal alanlarında retiküler fibrillerin lokal yoğunlaşmalar da yaparak organ içerisinde bir retiküler fibril ağı meydana getirdiği saptandı.

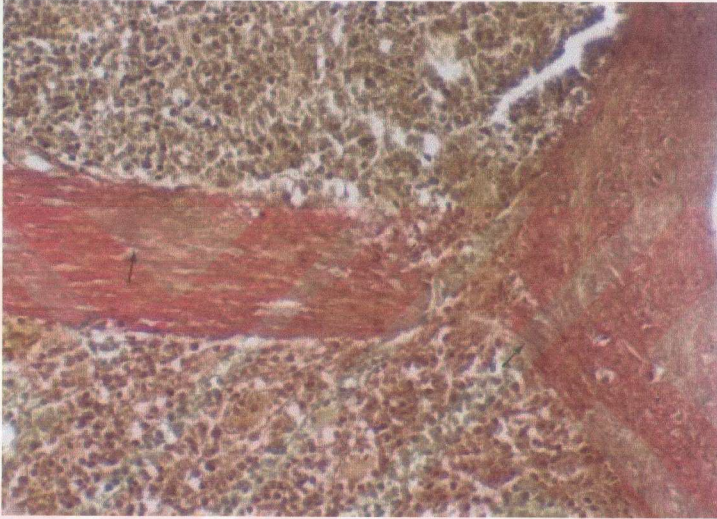




**Resim 10.** Dalak. Splenik lenf nodülleri etrafında sirküler tarzda yerleşmiş retiküler fibriller (ok). Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: X33

### Verhoeff'un Elastin Boyası ile Boyanan Preparatlar:

Elastin boyası uygulanan dalak kesitleri incelendiğinde kapsül ve trabeküllerde kollajen demetleri arasında ince elastik fibrillerin bulunduğu tespit edildi. Ayrıca damar duvarlarında elastinin ince lameller şeklinde pozitif boyandığı görüldü (Resim 11).



**Resim 11.** Dalak. Kapsül ve trabeküllerde kollajen demetleri arasında ince elastik fibriller (ok). Boya: Verhoeff. Büyütme: X66

## TONSİLLA PALATİNA

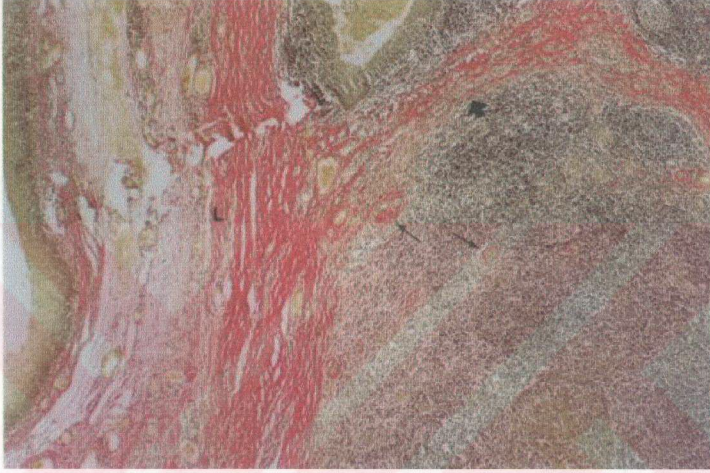
### Hematoksilen-Eosin ile Boyanan Preparatlar:

Hematoksilen-Eosin ile boyanan tonsilla palatina kesitlerinde organın serbest yüzünün çok katlı yassı epitel tabakası ile örtülü olduğu izlendi. Bu epitel tabakasının, organın derin kısımlarına doğru çöküntüler yaparak kör uçlu kriptalar oluşturduğu görüldü. Tonsilla palatina bazal kısımda ise fibröz bağ dokusu bir kapsül ile sınırlandırılmıştı ve bu kapsülden organın yüzeyine doğru uzanan septalar dikkati çekti. Epitel tabakası altında kriptalar boyunca yerleşmiş germinal merkezleri belirgin çok sayıda follikül yapıları saptandı.



### Van Gieson'un Pikrik asit-Asit fuksin Boyası ile Boyanan Preparatlar:

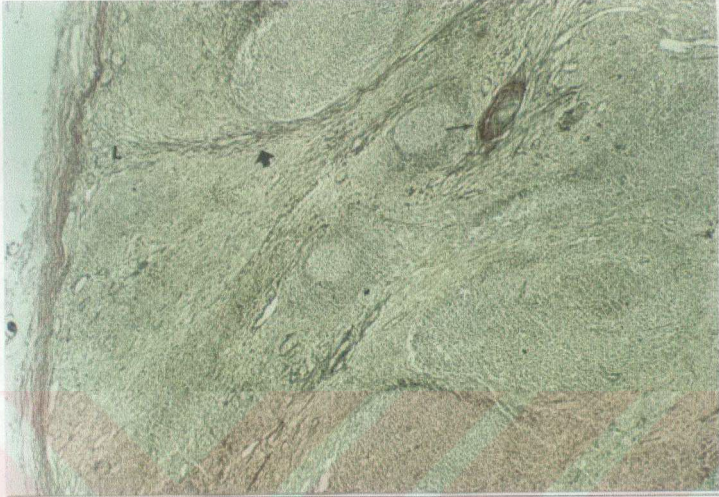
Van Gieson boyası uygulanan tonsilla palatina kesitleri incelendiğinde bazaldaki kapsülde, lenf follikülleri arasındaki bağ dokusunda ve damarlar çevresinde kısa kalın demetler şeklinde düzenlenmiş kollajen fibriller görüldü (Resim 12).



**Resim 12.** Tonsilla palatina. Lamina propriada (L), folliküllerin arasında (büyük ok) ve damarlar çevresinde (küçük ok) kollajen fibriller. Boya: Van Gieson. Büyütme: X13.2

### Gomori'nin Gümüş İmpregnasyonu Uygulanan Preparatlar:

Gümüş impregnasyonu uygulanan tonsilla palatina kesitleri incelendiğinde, çok katlı epitelin üzerine oturmuş olduğu lamina propriada ve lenf follikülleri arasındaki bağ dokuda uzun iplikler şeklinde retiküler fibriller izlendi. Damarlar çevresinde sirküler seyirli retiküler fibriller mevcuttu. Genelde tüm lenforetiküler doku alanlarında izlenen retiküler fibril ağı, follikül alanları dışında kalan, lenfosit yoğunluğunun az olduğu bölgelerde daha açık bir şekilde izlenebildi (Resim 13).



**Resim 13.** Tonsilla palatina. Lamia propriada (L) folliküller arası bölgede (kalın ok) ve damar duvarlarında (ince ok) retiküler fibriller. Boya: Gomori gümüş impregnasyon. Büyütme: X13.2

#### **Verhoeff'un Elastin Boyası ile Boyanan Preparatlar:**

Elastin boyası uyguladığımız tonsilla palatina kesitleri incelendiğinde, özellikle lamina propriada uzun iplikçikler şeklinde elastik fibriller izlendi. Damarlar çevresinde seyrek olarak kısa iplikler şeklinde elastik fibriller tespit edildi.

## **TİMUS**

#### **Hematoksilen-Eosin ile Boyanan Preparatlar:**

Hematoksilen-Eosin ile boyadığımız timus kesitleri incelendiğinde gelişimin farklı dönemlerindeki timusların lobüler bir yapıya sahip oldukları görüldü. Ancak bu lobüllerin bağ dokusu ile tam olarak ayrılmayıp birbirleri ile devamlılık gösterdiği saptandı.



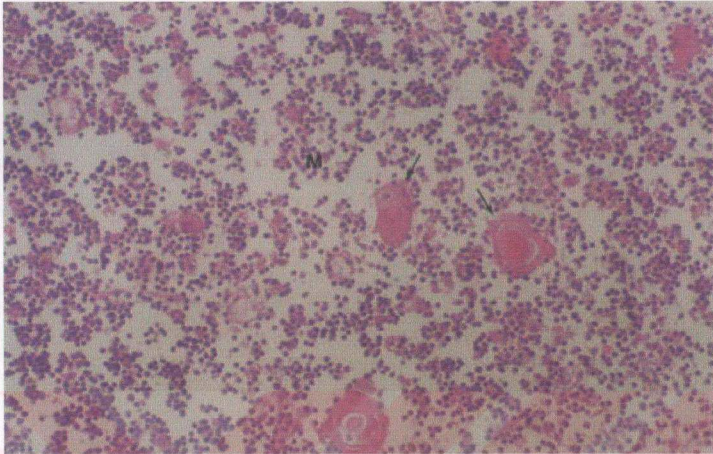
Onsekiz ve ondokuz haftalık fetuslara ait timus kesitlerinde korteks-medulla ayrımı izlenemedi. Bu kesitlerde yeni oluşan Hassall cisimciklerinin ilk şekilleri dikkati çekti.

Her iki timus lobu ayrı ayrı gevşek bir bağ dokusu kapsül ile kuşatılmış olup bu kapsüllerden organın içine doğru giren septaların, lobları lobüllere ayırdığı tespit edildi.

Yirmi haftadan daha büyük fetuslara ait timus kesitlerinde korteks-medulla ayrımını izleyebilmek mümkün oldu. Korteks bölgesi, nodül yapısı oluşturmayan lenfositlerden oldukça zengin oluşu nedeni ile daha koyu boyanmış olarak izlendi. Medullar bölgenin ise geniş sitoplazmalı retikulum hücrelerinin bol oluşu ve lenfositlerin az olması nedeni ile daha açık renkli boyandığı saptandı.

Korteks ve medullada az sayıda kapiller damar yapıları tespit edildi. Korteks medulla sınırında arterioller izlendi. Ayrıca interlobüler septalar içerisinde yer alan kan ve lenf damar yapıları dikkati çekti.

Fötal yaşın ilerlemesi ile birlikte timusata korteks medulla ayrımının daha bariz yapılabilir hale geldiği ve medullar bölgelerdeki Hassall cisimciklerinin çaplarında ve sayılarında artış olduğu görüldü (Resim 14).



**Resim 14.** Timus. Medullada (M) Hassall korpuskülleri (ok). Boya: H.E. Büyütme: X132

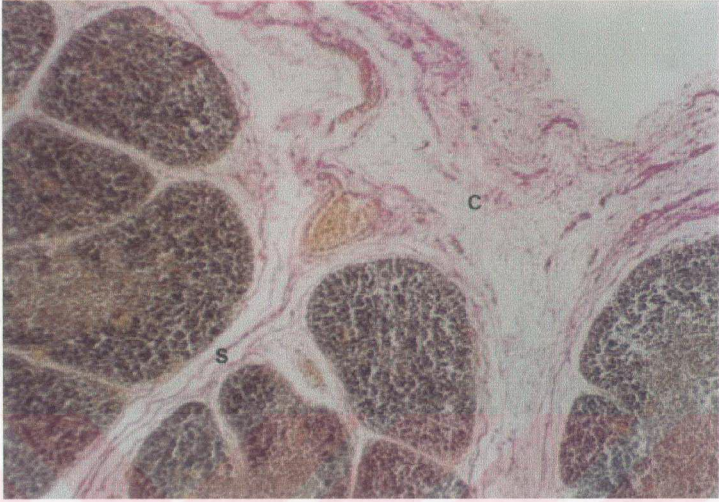
Doğum sonrası döneme ait timus kesitlerinde interlobüler septalardaki bağ dokusunda artış ve buna bağlı olarak da septumlarda kalınlaşma olduğu gözlemlendi. Çalışmamız dahilindeki 27 ve 38 yaşlarındaki iki şahısa ait timus kesitlerinde ileri derecede yağ dejenerasyonunun gelişmiş olduğu ve timus dokusunun gerilediği saptandı. Yağ hücreleri arasında izlenebilen timus dokusu tümüyle kortikal bölge görünümünde olup korteks-medulla ayrımı yapılamadı.

İncelenen timus dokularında erkek ve dişiler arasında herhangi bir farklılık saptanmadı.

#### **Van Gieson'un Pikrik asit-Asit fuksin Boyası ile Boyanan Preparatlar:**

Van Gieson boyası ile boyanan timus kesitlerinde kapsül ve septalarda genellikle dağınık ve seyrek olarak da kısa demetler oluşturan kollajen fibriller kırmızı renkte izlendi (Resim 15).





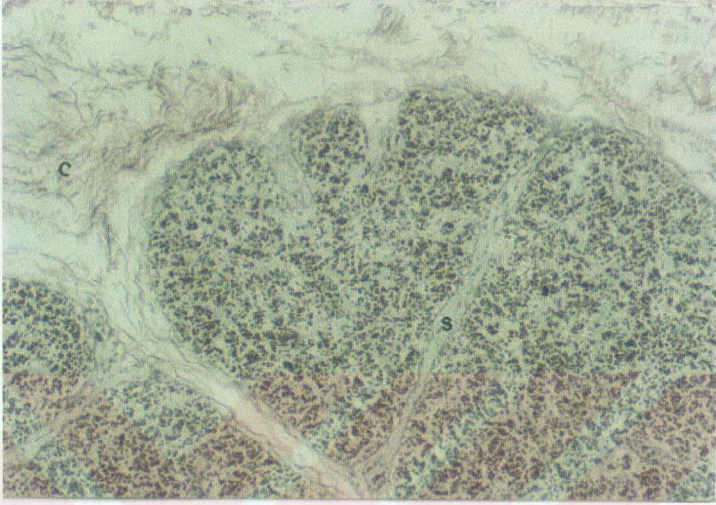
**Resim 15.** Timus. Kapsül (C) ve septalarda (S) kollajen fibriller. Boya: Van Gieson. Büyütme: X13.2

Fötal ve doğum sonrası yaşın ilerlemesi ile birlikte interlobuler septalardaki bağ dokusu artışına bağlı olarak kollajen fibrillerin miktarında ve kalınlıklarında çok az bir artış olduğu saptandı. Ancak bu artışı tespit etmek için herhangi bir ölçüm yapmamız mümkün olmadı, sadece preparatların karşılaştırılması ile bu sonuca varıldı.

#### **Gomori'nin Gümüş İmpregnasyonu Uygulanan Preparatlar:**

Gümüş impregnasyonu ile timus dokusuna ait kesitlerde retiküler fibriller gösterilmeye çalışıldı. Koyu siyah renkte boyanan retiküler fibrillerin organ kapsülünde ve interlobüler septalarda yoğunlaştığı görüldü (Resim 16).

Kapsülde yüzeye paralel seyreden retiküler fibrillerin kapsülün dış kısımlarında kısa iplikçikler, kapsülün iç kısımlarında ise uzun ipliksi yapılar oluşturacak şekilde bir araya geldikleri gözlemlendi. Septalarda uzun iplikler şeklindeki retiküler fibrillerin organın derinliklerine doğru devam edip bütün timus lobüllerini çevrelediğini izlemek mümkün oldu.



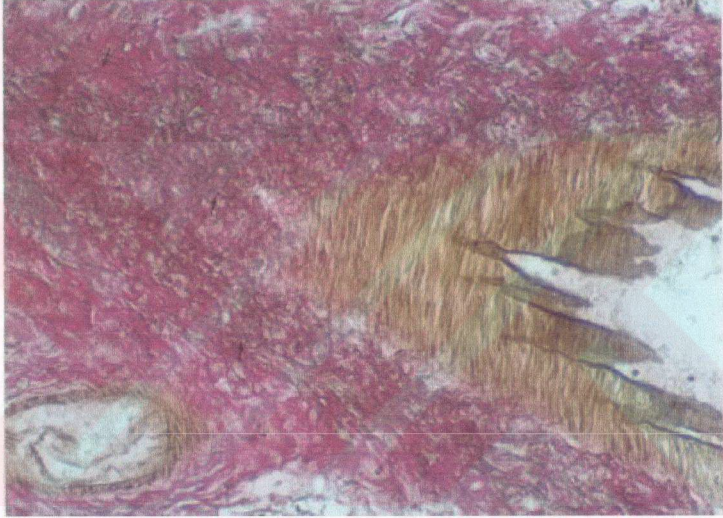
**Resim 16.** Timus. Kapsül (C) ve septalarda (S) retiküler fibriller. Boya: Gomori gümüş impregnasyonu. Büyütme: x33

İnterlobüler septalar ve lobüller içerisindeki damarlar çevresinde sirküler tarzda seyreden retiküler fibrillerin yoğunluğunun arttığı tespit edildi.



**Verhoeff'un Elastin Boyası ile Boyanan Preparatlar:**

Verhoeff'un elastin boyası ile boyanan timus kesitlerinde, kapsül ve interlobuler septalarda çok seyrek olarak kısa ve ince elastik fibriller izlendi. Ayrıca damar yapıları içerisinde elastik fibriller tespit edildi.



**Resim 17.** Timus. Damar duvarında elastik fibril ağları (ok). Boya: Verhoeff.  
Büyütme: X33

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bağ dokusunun fibriler yapıları, kollajen, retiküler ve elastik fibriller olmak üzere üç tiptir. Bu fibril tipleri farklı fiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde özel histokimyasal metodlarla boyanarak dokular içerisinde ışık mikroskopik düzeyde gösterilebilirler (2, 3, 5, 9, 10, 11). Bu çalışmada normal histolojik yapıdaki kemik iliği, lenf nodülü, dalak, tonsilla palatina ve timus dokularında bu üç fibril tipi de özel histokimyasal metodlarla boyanarak incelenmiştir.

Organların farklı anatomik alanlarında değişik oranlarda yer alan kollajen ve retiküler fibriller temel olarak kollajen proteininden, elastik fibriller ise elastin proteininden yapılmıştır. Kollajenin farklı kimyasal ve fiziksel yapılarda yaklaşık onbeş değişik tipi tanımlanmıştır (5). Esas olarak Tip III kollajenden oluşan retiküler fibrillerin de kollajenin bir alt tipi olduğu düşünülebilir.

Elastik fibriller, amorf komponent ve fibrilin olmak üzere iki komponentten meydana gelmiş olup tek tip bir yapıya sahip oldukları düşünülmektedir.

Tüm vücutta miktar olarak en fazla kollajen fibriller ve en az elastik fibriller bulunmaktadır. Elastik fibriller daha çok hacmi genişleyip daralan ve elastikiyet özelliği gösteren organ ve dokularda yer almaktadır. Retiküler fibriller ise daha çok gevşek bağ dokusu içerisinde, özellikle bağ dokunun diğer dokularla sınırlandığı bölgelerde yoğun olarak bulunur. Ayrıca lenfoid organlarda ve kemik iliğinde retiküler bağ dokunun çatısını oluşturur.

Çalışmamıza dahil olan normal kemik iliği, lenf düğümü, dalak, tonsilla palatina ve timusa ait dokularda bağ dokusu fibrilleri miktar yönünden karşılaştırıldığında en fazla kollajen, daha az retiküler ve en az elastik fibrillerin bulunduğu görülmektedir. Bu organlar içerisinde en fazla elastik fibril dalak kapsül ve trabeküllerinde bulunmaktadır. Literatürlerde bu organların birkaçı veya hepsi arasında bağ dokusu fibrilleri yönünden bir karşılaştırma yapıldığına rastlanmamaktadır.

Kemik iliğindeki bağ dokusu strüktürü hakkında ilk tanımlama Massugi



ve Orsos (1926) tarafından yapılmıştır. Bir de 1938 yılında Sabin ve Miller tarafından yayınlanmıştır. Bu araştırmacılar kemik iliği yapısındaki farklı patolojik değişikliklerle birlikte normal yapıyı da açıklamaya çalışmışlardır (22).

Mevcut çalışmamızda ise normal kemik iliği ve diğer bazı lenfoid organlardaki retiküler, kollajen ve elastik fibrillerin kalitatif olarak histolojik saptanmaya çalışıldı.

Genel diagnostik patolojide Hematoksilen-Eosin boyası histologlar ve patologlar tarafından rutin olarak tercih edilmektedir (7). Rutin Hematoksilen-Eosin boyası yanında, dokular içerisindeki kollajen, retiküler ve elastik fibriller farklı histokimyasal tekniklerle gösterilmeye çalışılmıştır.

Literatür bilgileri (7, 13, 17) ile uyumlu olarak normal kemik iliği kesitlerinde parankimal alandaki hücreler arasında ince retiküler fibrillerin dallanmasıyla oluşan bir retiküler fibril ağı mevcuttur. Ancak bu retiküler fibril ağı kemik iliğinin normal sellülaritesinde bulunan hücreler tarafından perdelendiğinden kesintisiz olarak bir bütünlük içerisinde izleyemedik. Normalde kemik iliği içerisinde üç boyutlu bir düzenlenme gösteren retiküler fibril ağı uygulanan ışık mikroskopisi yöntemiyle ancak iki boyutlu bir yapı şeklinde gözledik.

Kemik iliği histolojisinde retiküler yapının anormal durumları konusunda birçok çalışma varken normal durumu hakkında yeterli çalışma yoktur (22). Retiküler yada kollajen fibrillerin miktarındaki artma fibrozis olarak değerlendirilmekte, normal kemik iliğinde hematopoietik alanlarda fibrozis gözlenmediği bildirilmektedir (7, 8, 18, 20). Bizde bazı bildirimler (7, 13, 17, 22) ile uyumlu olarak kemik iliği yapısı içerisindeki büyük arterlerin duvarları çevresinde, kemik trabekülleri etrafında ve sinusoidlerin duvarlarında retiküler fibril ağında yoğunlaşmalar izledik.

Myeloproliferatif ve lenfoproliferatif bozukluklarda, hairy cell leukemia ve mast hücre lezyonlarında kemik iliği retiküler fibril ağında artış olduğu, ancak bu durumlarda retiküler fibril artışı değerlendirilirken özellikle retiküler fibrillerin normal yapı içerisinde yoğunlaştığı alanların göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmektedir (8). Çalışmamızda kemik iliği

sellülaritesi ve normal retiküler fibril ağı yapısı arasında kesin karşılıklı bir ilişki olduğu sonucuna varılamamıştır.

Gomori'nin gümüş impregnasyonu tekniği ile dokulardaki retiküler fibril ağı kolaylıkla ve çok açık bir şekilde gösterilebildiği (7), myelofibrozis durumlarında kemik iliği retiküler fibrillerindeki artışın karakteristik bir özellik olduğu (13) konusunda otörler hemfikirdirler. Ancak yine de bu konudaki tartışmaların sona ermesi için özellikle bağ dokusu ve hematolojik bozukluklardaki retiküler fibrillerle ilgili olarak daha geniş ve detaylı çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Kaynak bilgilerle (7) uyumlu olarak, yaşın ilerlemesi ile birlikte özellikle 25-30 yaşlarından sonra kemik iliği içerisinde hematopoietik yönden aktif alanların azaldığı ve yağ hücrelerinin arttığını bu çalışmanın sonuçları da doğruladı.

Bu çalışmada normal kemik iliğinde hematopoietik hücreler arasında düzgün bir retiküler fibril ağı bulunduğu ve bu ağı oluşturan retiküler fibrillerin kan damarları, kemik trabekülleri ve sinusoidler etrafında yoğunlaştığı gözlenmiştir.

Kemik iliği sellülaritesi ve yaş arasında bir ilişki olduğu kesindir. Ancak kemik iliği retiküler fibril ağının yapısı ile yaş arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda bir kanıya varılamamıştır. Bununla birlikte ilerleyen yaşlarda retiküler fibrillerin daha açık görülebilmesinin nedeninin kemik iliği sellülaritesinin deki azalma olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatür bildirimleriyle (7, 18) uyumlu olarak, kollajen boyası ile kemik trabekülleri dışındaki alanlarda pozitif boyanma izleyemedik.

İncelenen lenf düğümleri histolojik açıdan kaynaklı bilgilerle (27, 28) uyumlu olarak değerlendirildi ve literatür bilgileri ile çelişen bir yapıya rastlanmadı. Lenf düğümlerinin kapsül ve trabeküllerinde yoğun kollajen fibriller ve az sayıda elastik fibril ile düz kas hücreleri mevcuttu. Retiküler fibriller ise kollajen fibril demetleri arasında, kapsül ve trabeküllerde de görülmekle birlikte daha çok parankimal alanlarda daha çok izlendi. Parankimal alanlardaki bu retiküler fibrillerin bazıları kan damarları ve lenfatik

sinusların çeperlerindeki kollajen fibrillerle devam etmektedir. Ayrıca kapsül ve trabeküller ile parankimal alanlardaki retiküler fibrillerin bazıları, marjinal ve peritrabeküler sinusları geçerek karşılıklı olarak bu yapılar içerisine invazive oldukları tespit edildi.

Parankimal alanlarda retiküler fibrillerin en çok arttığı ve yoğunlaşmalar gösterdiği alanlar perifoliküler bölgeler olarak bildirilmektedir (8, 29).

Ratların lenf düğümlerinde yapılan elektron mikroskopik bir çalışmada (28) kortikal alanlardaki retiküler fibrillerin, folliküler alanlardaki fibrillerden daha kalın olduğu ve follikülerin merkezinde retiküler fibrillerin daha gevşek, periferde ise daha konsantre düzenlendiği bildirilmiştir. Mevcut çalışmamızda, farklı lokalizasyonlardaki fibrillerin kalınlıklarının karşılaştırılması yönünde bir ölçüm yapılamadı.

Farklı yaşlardaki şahıslara ait lenf düğümlerinde retiküler, kollajen ve elastik fibrillerin miktarı ve dağılımı açısından farklılıklar olduğu yönünde herhangi bir literatür bilgisine rastlanmamaktadır. Aynı şekilde çalışmamız sonucunda bu üç fibril tipinde yaşla ilişkili bir artma veya azalma eğilimi fark edilmemiştir. Cinsiyet açısından da kadın ve erkek lenf düğümü yapısında herhangi bir farklılık tespit edemedik.

Kaynak bilgilerde (8, 15, 26) de belirtildiği şekilde dalağı dıştan fibröz bağ dokusu karakterinde bir kapsül ile sarılı olarak izledik. Bu kapsülden benzer bağ dokusu karakterinde trabeküller organın parankimal bölgelerine uzanmaktadır. Trabeküller içerisinde arter, vena ve sinir liflerinin seyrettiği görüldü. Organın kapsül ve trabeküllerinde fibröz bağ dokusu dışında düz kas hücreleri de mevcuttu, bu düz kas hücrelerinin trabeküllerde kapsüldekine oranla daha fazla oluşu dikkatimizi çekti. Çalışmamıza dahil olan diğer organların hiç birinde dalak kapsül ve özellikle trabeküllerinde olduğu kadar yoğun düz kas hücresi görülmedi. Bu bulgular dalağın sınırlı da olsa kontraksiyon yapabildiği ve hacminin daralıp genişlediğine işaret etmektedir. Kedi ve köpeklerin dalak trabeküllerinde düz kas hücrelerinin oranının insanlardakinden çok daha fazla olduğu yönünde bilgiler

bulunmaktadır (33).

Dalak parankimasında retiküler fibrillerin düzensiz yoğun bir ağ şeklinde görüldüğü bu ağ içerisindeki retiküler fibrillerin bir kısmının kapsül, trabekül ve kan damarları duvarlarındaki kollajen fibril demetleri ile ilişkide olduğu bildirilmektedir (11, 32, 34, 35). Aynı kaynaklar özellikle beyaz pulpayı oluşturan periarterial lenfatik kılıf ve splenik lenf nodülleri çevresinde retiküler fibrillerin konsantrasyonlarının ve kalınlıklarının arttığını bu durum dalakta antijenik stimülasyon ve immünolojik aktivitenin gerçekleştiği bölgelerde retiküler fibril çatkısının daha sıkı ve kuvvetli olduğunu kaydetmişlerdir. Bizim bulgularımızda aynı yöndedir. Ayrıca yaş ve cinsiyet yönünden dalaktaki kollajen, retiküler ve elastik fibrillerin yoğunluk, lokalizasyon ve oranlarında herhangi bir farklılık gözlenmedi.

Tonsilla palatinanın çocukluk döneminde maksimal gelişim gösterdiği ve yaşın ilerlemesi ile timusta olduğu gibi involüsyona uğradığı ancak tonsilla palatinada involüsyonun ne zaman başladığının tartışmalı olduğu bildirilmektedir (11).

İlerleyen yaşla birlikte, özellikle yetmiş yaşın üzerindeki şahıslarda tonsilla palatina dokularında dikkate değer fibröz bağ dokusu artışı olduğu bildirilmiştir (40). Bu şekildeki bir bağ dokusu artışı incelediğimiz preparatlarda sadece kollajen fibriller bazında fark edilmektedir. Bununla birlikte özellikle otuz yaş üzerinde tonsilla palatina dokularında lenfoid folliküllerin sayısı ve germinal merkez içerme oranlarında bir azalma göze çarpmaktadır. Kriptal epitelde lenfosit infiltrasyonu alanlarında azalma eğilimi izledik. Literatür bilgisi (40) ile uyumlu olarak, otuz yaşdan itibaren parankimal alanlarda yağ dejenerasyonunun başlamakta ve ilerleyen yaşla paralel olarak artış gösterdiğini gözledik. Yaşlanmaya bağlı olarak bağ dokusu fibrillerindeki artış sadece kollajen fibrillerde, çocuk ve yaşlıların tonsilla palatina dokuları karşılaştırıldığında gözlenmektedir. Retiküler ve elastik fibriller açısından böyle bir değişim olup olmadığını söylemek için daha detaylı çalışmalar gerekmektedir. Dişi ve erkek tonsilla palatina dokularında histolojik açıdan herhangi bir farklılık saptayamadık.

Kaynaklar ftal yaşamın yirminci haftasından itibaren timusta korteks-medulla ayrımının yapılabildiğini, korteks bölgesinin koyu kromatinize çekirdekli lenfositlerden zengin olduğunu medullanın ise geniş sitoplazmalı retikulum hücrelerinden zengin olduğunu, bu iki bölgenin kesin sınırlar olmaksızın renk farkı ile ayrılabilindiğini bildirmektedirler (10, 11, 15, 42, 43, 44). Bizim bulgularımızda bu bilgilerle uyum göstermiştir. Ayrıca timus loblarını kuşatan kapsül ve lobül yapısını oluşturan septaların ağırlıklı olarak kollajen fibriller ve daha az miktarlarda retiküler fibriller ile elastik fibriller içeren düzensiz gevşek bağ dokusu niteliğinde olduğunu, septaların kapsülden çıkıp korteksten medullaya doğru incelererek devam ettiğini gözledik.

Fötal yaşın ilerlemesi ile başlayıp doğum sonrası ve özellikle de puberte sonrası dönemde timusta bir bağ dokusu artışı gözlemimiz de yaşlanmaya bağlı olarak timus kapsül ve septalarındaki bağ dokusunun artma ve yoğunlaşmasına işaret eden bazı literatürler (42, 43) ile uyumludur. Bu bağ dokusu artışı daha çok kollajen fibrillerde fark edilmektedir.

Timusa özgü yapılar olan Hassall korpusküllerinin medullada yerleştikleri , bunların dejenerasyona giden retiküler hücrelerin birbiri üzerine konsantrik dizilimi ile oluştuğu, ileri yaşlarda bazı hassal korpusküllerinin merkezinde küçük kistik alanlar görüldüğü kaydedilmektedir (16, 46).

## ÖZET

Çalışma için İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Patoloji Laboratuvarı'nda 1993-1998 yılları arasındaki otopsi ve biyopsi vakalarına ait normal histolojik yapıdaki kemik iliği, lenf düğümü, dalak, tonsilla ve timus doku örnekleri seçildi. Seçilen doku örneklerinden hazırlanan 5 µ kalınlığındaki kesitlere rutin Hemtoksilen-Eosin, Van Gieson'un Pikrik asit-Asit fuksin, Gomori'nin gümüş impregnasyonu, Verhoeff'un elastin ve Orsein boyamaları yapıldı.

Boyanan prepratlar ışık mikroskopunda incelenip elde edilen bulgular literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilerek kemik iliği, lenf düğümü, dalak, tonsilla palatina ve timus dokularında kollajen, retiküler ve elastik fibrillerin normal histolojik kriterleri saptanmaya çalışıldı.



## **SUMMARY**

This study was carried out at İnönü University Turgut Özal Medical Center Pathology Department. Autopsy and biopsy materials of bone marrow, lymphatic node, spleen, palatin tonsil and thymus sections were collected from 1993 to 1998.

Five mikron tissue sections were stained with Hematoxylin-Eosin, Van Gieson's Picric acid-Acid Fuchcin, Gomori's Silver impregnation, Verhoff's Elastin and Orcein methods. Stained sections were investigated in light microscope. In this section collagen, reticular and elastin fibrils were examined and evaluated according to the literature findings.



## KAYNAKLAR

- 1- Moddox BK, Sakai LY, Keene DR, Glanville RW. Connective tissue microfibrils. Isolation and characterization of three large pepsin-resistant domains of fibrillin. *The Journal of Biological Chemistry* 264 (35): 21381-5, 1989.
- 2- Ushiki T. The three-dimensional ultrastructure of the collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers: a review. *Kaibogoku Zasshi* 67 (3): 186-99, 1992. (Abst).
- 3- Kiernan JA: *Histological and Histochemical Methods Theory and Practice* 1<sup>st</sup> ed, Pergamon Press. Oxford 1994, pp: 92-103.
- 4- Erbençi T: *Histoloji Atlası (Türkçe-İngilizce Açıklamalı) ve Özet Histoloji*, 1. Baskı, Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. İstanbul 1994, s: 28-30.
- 5- Ross MH, Romrell LJ: *Histology a Text and Atlas* 2<sup>nd</sup> ed, Williams&Wilkins. Baltimore 1989, pp: 87-95 , 307-32.
- 6- Rosenbloom J. Elastin: Relation of protein and gene structure to disease. *Biology of Disease* 51 (6): 605-23, 1984.
- 7- Brown DC, Gatter KC. The bone marrow trephine biopsy: a review of normal histology. *Histopathology* 22: 411-22, 1993.
- 8- Griffith RC, Janney CG. *Hematopoietic System: Bone Marrow and Blood, Spleen and Lymph Nodes. Anderson's Pathology* 9<sup>th</sup> ed (Ed. JM. Kissane) Mosby Company. St. Louis 1990, pp: 1373-1431.
- 9-Sağlam M: *Genel Histoloji*, 4. Baskı, Yorum Matbaacılık Sanayii. Ankara 1993.
- 10- Junquera LC, Carnerio J, Kelley RO: *Basic Histology* 8<sup>th</sup> ed, Appleton & Lange. London 1995.
- 11- Paker Ş: *Histoloji*, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı (11. Baskı). Bursa 1993.
- 12- Enzinger FM, Weiss SW: *Soft Tissue Tumors* 3<sup>rd</sup> ed, Mosby. St louis 1995, pp: 165-6.
- 13- Burston J, Pinniger JL. The reticulin content of bone marrow in haematological disorders. *Brit J Haemat* 9: 172-84, 1963.



- 14-** Rodwell VW, Murray RK, Keeley FW. Kasılma ve Yapı ile İlgili Proteinler. Harper'ın Biyokimyası. Harper'ın Biyokimyası (Eds.RK. Murray, DK. Granner, PA. Mayes and VW. Rodwell, Çevirenler; G Menteş, B Ersöz) Appleton Lange. 1993, pp: 801-10.
- 15-** Stevens A, Lowe JS: Human Histology 2<sup>nd</sup> ed, Mosby. London 1997, pp: 112-135.
- 16-** Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins Pathologic Basic of Disease 4<sup>th</sup> ed, W.B. Saunders Company. Philadelphia 1989, pp: 78-81.
- 17-** Wickramasinghe SN. Bone Marrow. Histology for Pathologists 4<sup>th</sup> ed (Ed. S. Sternberg) Raven Press. New York 1992, pp:1-11.
- 18-** Biermann A, Keyserlingk DG. Ultrastructure of reticulum cells in the bone marrow. Acta Anat.100: 34-43,1978.
- 19-** Erkoçak A: Genel Histoloji 1. Baskı, Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara 1975.
- 20-**Brunning RD. Bone Marrow. Akerman's Surgical Pathology 8<sup>th</sup> ed (Ed. J.Rosai) Mosby Company. St. Louis 1996, pp: 1797-99.
- 21-** Mariano SH, Fiore D: Atlas of Human Histology 4<sup>th</sup> ed, Lea & Febiger. Philadelphia 1978, pp: 90-98.
- 22-** Bauermeister DE. Quantitation of bone marrow reticulin-a normal range. Amer J Clin Path 56: 24-31, 1971.
- 23-** Luscieti P, Hubscmid Th, Cottier H, Hess MW; sabin LH. Human lymph node morphology as a function of age site. J Clin Pathol 33:454-61, 1980.
- 24-** Sadler TW: Langman's Medikal Embriyoloji, Palme Yayıncılık. Ankara 1993.
- 25-** Erkoçak A: Özel Histoloji 5. Baskı, Refko. İzmir 1984.
- 26-** Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology 6<sup>th</sup> ed, W.B. Saunders Company. Philadelphia 1988, pp: 126-58 , 328-361.
- 27-** Ioachim HL: Lymph Node Biopsy, J.B. Liippncott Company. Philadelphia 1982, pp: 3-34.
- 28-** Ushiki T, Ohtani O, Abe K. Scanning electron microscopic studies of reticular framework in the rat mesenteric lymph node. The Anatomical Record 241: 113-22, 1995.

- 29-** Valk Pvd, Meijer CJLM. The histology of reactive lymph nodes. *The American Journal of Surgical Pathology* 11 (11): 866-82, 1987.
- 30-** Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology* 8<sup>th</sup> ed, Mosby Company. St. Louis 1996, pp:1661-2.
- 31-** Monica B, Bishop BM, Lansing LS: The spleen: A correlative overview of normal and pathologic anatomy. *Human Pathology* 13 (4): 334-42, 1982
- 32-**Krieken JHJM, Velde Jt. Spleen. *Histology for Pathologists* 4<sup>th</sup> ed (Ed. S. Sternberg) Raven Press. New York 1992, pp: 253-60.
- 33-** Kayalı H: Özel Histoloji, Taş Matbaası. İstanbul 1984, s: 32-63.
- 34-** Van Krieken JHJM, Velde Jt. Normal histology of the human spleen. *The American Journal of Surgical Pathology* 12 (10): 777-85, 1988.
- 35-** Scothorne RJ. The spleen: Structure and function. *Histopathology* 9: 663-9, 1985.
- 36-** Krieken JHJM, Velde Jt, Kleiverda K, Leenheers-Binnendijk L. The human spleen: A histological study in splenectomy specimens embedded in methylmethacrylate. *Histopathology* 9: 571-85, 1985.
- 37-** Satoh T, Takedo R, Oikawa H, Satodate R. Immunohistochemical and structural characteristics of the reticular framework of the white pulp and marginal zone in the human spleen. *Anat Rec* 249 (4): 486-94, 1997.
- 38-** steiniger B, Bart P, Herbst B, Hartnell A, Crocker PR. The species-specific structure of microanatomical compartments in the human spleen: Strongly sialoadhesin-positive macrophages occur in the perifollicular zone, but not in the marginal zone. *Immunology* 92: 307-16, 1997.
- 39-** Krieken JHJM, Velde Jt, Hermans J, Welvaart K. The splenic red pulp: A histomorphometrical study in splenectomy specimens embedded in methylmethacrylate. *Histopathology* 9: 401-16, 1985.
- 40-** Harada K. The histopathological study of human palatine tonsils especially age changes. *Nippon Jibinkoka Gakkai Kaiho* 92 (7): 1049-64, 1989. (Abst).
- 41-** Griffith RC. Thymus Gland. *Anderson's Pathology* 9<sup>th</sup> ed (Ed. JM. Kissane) Mosby Company. St. Louis 1990, pp: 1493-97.

- 42-** Rosai J, Levine GD: Atlas of Tumor Pathology Tumors of the Thymus, Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C. 1976, pp: 1-21.
- 43-** Suster S, Rosai J. Thymus. Histology for Pathologists 4<sup>th</sup> ed (Ed. S. Sternberg) Raven Press. New York 1992, pp: 261-77.
- 44-** Bearman RM, Levine GD, Bensch KG. The ultrastructure of the human thymus: A study of 36 cases. Anat Rec 190 (3): 755-81
- 45-** Rucio LP, Rosati S, Monardo F, Pescarmona E, Rendina EA, Baroni CD. Macrophages and interdigitating reticulum cells in normal thymus and in thymoma: an immunohistochemical study. Histopathology 14 (1): 37-45, 1989.
- 46-** Gaudecker BV, Schmale EM. Similarities between Hassall's corpuscles of the human thymus and epidermis. Cell Tiss Res 151: 347-68. 1974.
- 47-** Racia M, Dema E, Iacovliev M, Alexa A, Mederle O. Reticular fibers in the stroma of the thymus. Rom J Morphol Embryol 42: 141-5, 1996.
- 48-** Luna LG: Manuel of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology 2<sup>nd</sup> ed, McGraw-Hill Book Company. New York 1968, pp: 76-87.
- 49-** McElory DA. Connective Tissue. Laboratory methods in Histotechnology (Eds. EB. Propet, B. Mills, JB. Arrington, LH. Sobin) American Registry of Pathology. Washington D.C. 1992, pp: 134-6.
- 50-** Bradbury P, Gordon KC: Conective Tissue and Stains. Theory and Practice of Histological Techniques 3<sup>rd</sup> ed (Ed. JD. Bancroft, A. Stevens, DR. Turner) Churchill Livingstone. Edinburgh 1990, pp: 123-41.
- 51-** Prenell JK, Schreibman MP: Humason's Animal Tissue Techniques 3<sup>rd</sup> ed, The Johns Hopkins University Press. Baltimore, London 1997, pp: 121-43.