

TİMUS VE AKSİDENTAL ATROFİSİ

Öğr. Gr. Dr. Sergülen DERVİŞOĞLU (*)

Timus, insan dahil memelilerin çoğunda ön mediastende yerleşmiş, kendine özgü nitelikleri olan bir organdır (7). T lenfositlerinin gelişiminde önemli rol oynayan timus, Miller'in yeni doğmuş farelerdeki, timektomiye dayanan çalışmalarından beri, hücrel ve humoral immün yanıt için gerekliliği yönünden birçok araştırmacının odağı olmuştur. Timus, olgun T lenfositlerinin immün sistemi düzenleyici ve hücrel immünitedeki rollerinin kazanılmasında önemli yer tutan bir mikroçevre oluşturur (5,6,9,13).

Fibröz kapsülle çevrili iki lobdan oluşan, piramid biçiminde bir organ olan timus, gelişmesini tamamlamış hali ile pembe renklidir. Yaşa bağlı involüsyonuna bağlı yağ dokusu miktarının artışı ile rengi sarılaşır (20,21).

Boyutu ve ağırlığı her yaşta, normal sınırlar içinde bile çok değişkendir (Tablo 1). İn utero dönemde hızla büyüyecek, vücut ağırlığına oranla en yüksek ağırlığına doğumda ulaşır. Bu dönemde ortalama ağırlığı 22 gr'dır. Puberte 34 gr'a kadar çıkar (6,7,15,17,20). Otopside tartılan timus ağırlıkları yorumlanırken, bu değişkenliğin gözönünde tutulması gereklidir.

Timus, embriyogenezin 6. haftasında 3. faringeal kese ve bazen 4. kesenin endoderminden gelişir. 8. haftada tamamen epitelial hücrelerden yapıldır (1,4,6,7,8,15,16,17,19,21,22,19). 9. hafta boyunca, bazofilik stem hücre ve lenfoid hücreler timus içinde görülmeye başlarlar (4,6,16). Kromozom işaretleyicileri ile memelilerde pretimik hemopoetik hücrelerin kemik iliği ve fetal karaciğerden timusa göç ettiği gösterilmiştir. Timusu işgal etmek üzere yönlendirilmiş, özellikleri T hücrelerine sınırlı, pretimik öncü hücreler timusta proliferer olur ve lenfoid hücrelere farklılaşır (4,27).

Stutman 1982'de tüm pretimik hücrelerin timik humoral faktörler ve interleukin 2 gibi timusa bağımlı ürünlerle etkilendiğini göstermiştir. Hatta erken yolk sac hücreleri bile, timus oluşmadan, plasenter yoldan geçen maternal timik humoral faktörlerle etkilenmektedir (2,4).

Postnatal timusta görülen, histogenezi tartışmalı Hassal cisimciklerinin muhtemel öncüleri, lobüller ortasında 10-12. haftada belirir. Timik endoderme bir miktar ektodermal hücrenin eklenmesi ile konsantrik dizilimle ortaya çıkarlar. Bu cisimciklerin oluşumu, fetal periyot boyunca süregelen, postnatal dönemde de devam eden kesintisiz bir olay olduğundan, timusta değişik gelişim evrelerinde Hassal korpüs-küllerini görmek mümkündür (4,22).

Histolojik olarak normal timus, lobüler bir yapıya sahiptir. Lobüller arasınad korteksten medullaya uzanan ince septumlar vardır. Her lobül, çevrede lenfositlerden oluşmuş, koyu renkli korteks ve iç tarafta soluk renkli medulla-dan yapıldır. Aralarındaki renk farkına rağmen, aslında her ikisinde de yapı aynı olup, lenfositler ve epitelial hücrelerden oluşmuştur, ancak bunların oranları değişiktir (7,11,13,15,19,21,22,27,28).

Timusa kendine özgü histolojik yapıyı veren, bu korteks

yerleşimli lenfosit yoğunluğudur. Korteksde kapsül altında mitoz gösteren lenfoblastlar (% 15) ve medullaya doğru, daha küçük, daha az aktif lenfositler görülür. Daha az oranda eozinofiller, makrofajlar, PAS (+) hücreler, myoid hücre, Langerhans hücresi mevcuttur. Kortikomedüller bileşke yerleşimli PAS (+) hücrelerin özelleşmiş makrofajlar mı, yoksa değişmiş epitel hücreleri mi olduğu tam bilinmemektedir (6,7,14,19,21,27).

Timusun fonksiyonel açıdan en aktif olduğu dönem doğuma yakın dönemdir. İmmatürite işaretleri taşıyan kortikal timositlerin, matür hale geçmesi için, timik epitelial hücrelerle teması gereklidir. Bu epitel hücrelerince salınan hormonlar nedeni ile timusun, endokrin sisteme dahil edilmesi de söz konusudur (5,6,7,14,16,17,25,27,28).

AKSİDENTAL ATROFİ

Sağlıklı bir insanda timus, puberteden sonra normal olarak involüsyona uğrar (17). Yaşa bağlı involüsyonda timus parankiminde ilerleyici bir kayıp vardır. Bu kaybın yerini yağ dokusu alır (7,26). Yaşa bağlı involüsyonun en çarpıcı değişiklikleri lenfositlerin azalması ile kortikal bölgede izlenir (7).

Timus değişik etkilere (herhangi bir hastalık, stres, kortikosteroid tedavisi, ısınlama, malnutrisyon v.b.) erken involüsyona uğrar. Burada timik dokunun aktif bir kaybı söz konusudur. Timus boyutunda hızlı ve belirgin bir azalma vardır. Timus atrofisinin nonspesifik bir stresi izleyen alarm sendromunun bir parçası olduğu vurgulanmıştır (3,7,10,13,14,17,18,21,28).

Timus, gebelik, laktasyon, açlık gibi fizyolojik durumlar da da belirgin bir involüsyon göstermekle birlikte, bu geçici olup, regenere olabilmektedir (3,14).

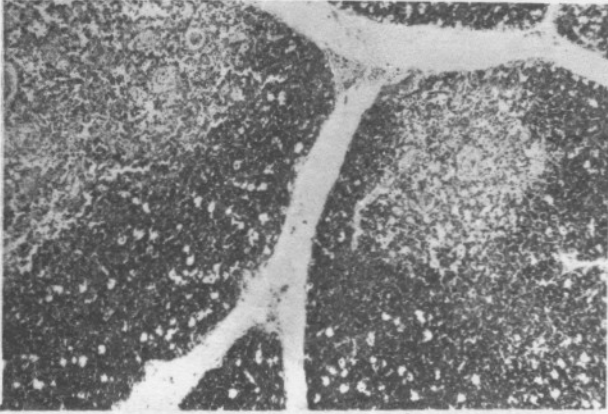
Aksidental atrofide, bazı yazarlarca ilk bulgunun medul-ladaki küçük lenfositlerin nüvelerinde piknoz ve karyorek-

Tablo 1 - Timus Ağırlıkları

Yaş (yıl)	Ağırlık (gr)		
	Minimum	Ortalama	Maksimum
Yenidoğan	7,3	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
15-20	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

Griffith, R.C.: Thymus Gland, Anderson's Pathology, (1985)'den alınmıştır.

* I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı.

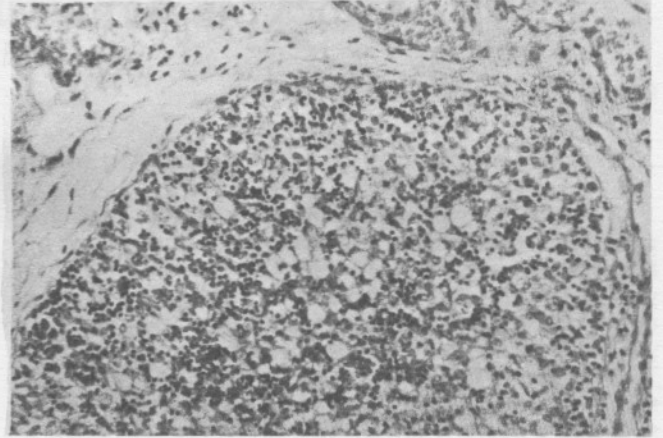


Resim 1: Başlangıç halindeki timus atrofisinde korteks ve kortikomedüller bileşkede yerleşmiş yıldızlı gök histiyositleri (Ot.61/86 HEx80).

sis olduğu (17), involüsyon ilerledikçe kortikal timositlerin de olaya katıldığı söylenmekle birlikte, pek çok yazar kortikal timositlerin önce etkilendiğini bildirmektedir (3,6,7,21, 29). Medüller timositlerin daha önce hasara uğraması bu matür timositlerin, immatürite işareti taşıyan kortikal timositlere göre daha dirençli oluşu gerçeği ile ters düşmektedir. Medüller bölgedeki timositler, daha uzun yaşam süresine sahip olup, steroidlere daha dirençlidir (3,6,13).

Lenfosit kaybı ile birlikte, lenfositler arasında kortekse yıldızlı gök görünümü veren makrofajlar ortaya çıkar (Resim 1). Bu makrofajların geniş, berrak sitoplazmaları vardır ve fagosite edilmiş nükleus artıkları ya da bunların kümelerini içerir. Makrofajlar ilk 24-48 saat içinde tüm kortekse dağılırlar. Aynı zamanda kortikal timositlerde hızlı ilerleyen bir azalma ve timus ağırlığında da kayıp meydana gelir (3,8,17, 25,29).

Bazı çalışmacılar, timusa yıldızlı gök görünümü veren histiyositlerin ortaya çıkışı ile gelişen tabloya "stres involüsyonu" yada "akut involüsyon" adını vermektedir (6,

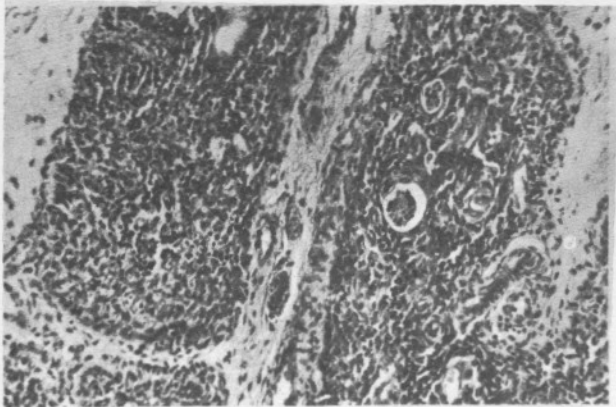


Resim 2: Kortekste lenfosit azalmasına eşkil eden, lipidle yüklü, berrak vakuollü hücreler ve ağısı epitel hücrelerinin ortaya çıkışı ile tersine dönmüş korteks medulla ayrımı (Ot. 63/88, HEx200).

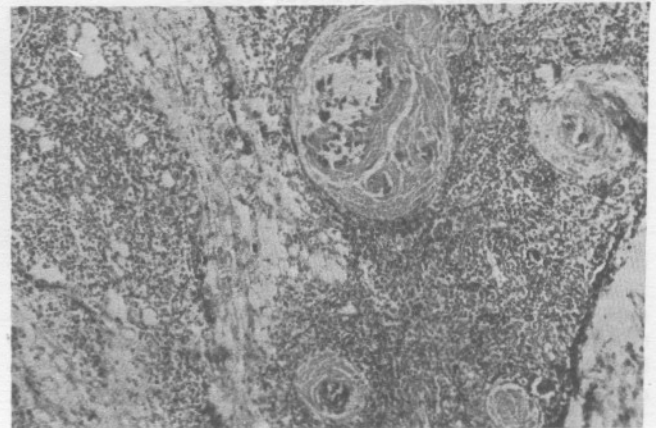
18,29).

Steroidlerin lenfositler ve timositler üzerindeki etkisi 80'li yıllarda incelenmiştir. Bu etkiler içinde hücre zararı, hücre metabolizmasının inhibe edilmesi, timositlerin aktivasyonu ve yeniden dağılımı gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür. Ayrıca, glukokortikoidler hücrelerin timustan dışarı göçünü hızlandırır ve kemik iliğinde T hücre popülasyonunu artırır (3,27).

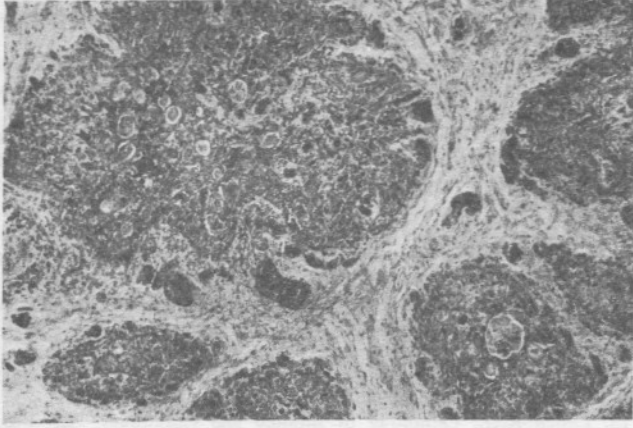
Uzun süreli kortizon tedavileri sonucu gelişen timik atrofide, timik lobüller, interlobüller ve perilobüller bağ dokusunda bol, lipid yüklü, köpüklü hücreler gözlenmiştir (Resim 2). Daha kısa süren bir hastalık sonucunda ise daha seyrek lipidli hücre vardır (3). Henry bu lipid yüklü hücrelerin daha önceki fagositoz epizodlarının bir işareti olduğunu belirtmektedir (8). Hatta normal timik lobülde bile görülebilecek lipidli hücrelerin, önceki hafif aksidental involüsyonunun izleri olduğunu öne sürmektedir. Aksidental involüsyonun uzamış bir olay-



Resim 3: Ağır aksidental atrofik timusta, kollabe timus lobülünde, lobül kenarında yer yer palizadvari dizilen, iğsi epitelial hücreler (Ot. 89/85, HEx200).



Resim 4: Ağır atrofide, düzeni bozulmuş timus lobülü içinde, tamamen kistik hale geçmiş, bazıları kalsifiye Hassal cisimcikleri (Ot.164/87, HEx80).



Resim 5: Ağır atrofide lobüller kollaps ve interlobüller bağ dokusu artışı ile ileri derecede lenfosit kaybı (Ot.27/86, HE x 80).

dan çok bir takım epizodlar serisi olduğu, başlangıç uyarısı ile gelişen hücrel fagositoz atağı sırasında iyileşme olursa, lobül yapısı korunduğu için regenerasyonun olabildiği, epitelial hücreler düzenli kaldığı sürece de, etki ortadan kalktığında, kortikal timositlerin yerine konduğu belirtilmektedir (8,19). Yaşa bağlı involüsyonda, geçirilmiş önceki hafif aksidental atrofi işaretlerinin eklenmesi ile fibröz dokudan çok, yağ dokusunun baskın olması bu gelişme ile açıklanabilir.

Aksidental atrofinin ikinci 48-78 saati boyunca, kortikal lenfositler azalmaya devam eder, medulla göreceli olarak lenfositten zengin hale gelir. Normal korteks medulla paterni tersine dönmüş gibi olur (3,29) (Resim 2). Büyük, köpüklü, sudanofilik hücreler tüm korteksi doldurur. Bazıları aldehyt fuksin ya da PAS (+) granüller içerirler. Epitelial hücrelerde de bu tür granüller gözlenmiştir. Bazı yazarlar kortikal epitelial hücrelerin fagositoz özelliği taşıdığını bildirmektedir (3,4).

Normal timusta, yoğun lenfosit içeriği nedeni ile epitel ağı görülmez (1). 48-78 saat süren bir etken sonucu gelişen orta derecede atrofide, kortikal timositlerin hemen tamamen ortadan kalkışı ile epitel ağı ortaya çıkar. Buradaki epitelial elemanlar normal görünüşlü olup, ileri dönem atrofilerde gözlenen, iğsi şekil almış epitelial elemanlardan farklıdır (Resim 3) (3). Literatürde dendritik kortikal epitel hücresi olarak da adlandırılan normal timus epitel hücreleri ile, medüller yerleşimli epitelial elemanların, timustaki lenfositler için, bu lenfositleri çoğaltmaya, farklılaşmaya ya da ölüme sevkeden, uyarıcı ve hasar yapıcı sinyaller vermekte olduğu bildirilmektedir. Böylece timus, immatür T lenfositleri için seçici ve eğitici bir rol oynamaktadır (14).

Belki involüsyonu baştan etken, öncelikle epitelial elemanları zarara uğratmakta, bunların kontrolünde lenfoliz olmakta, olay devam ederek ağır atrofinin morfolojik tablosu gelişmektedir. Bunu destekleyen bir bulgu AIDS'li hastalarda timik epitelin zararlı oluşudur. Prekoks involüsyon AIDS'li hastaların özelliğidir. Yalnız burada aksidental atrofiden farklı olarak Hassal cisimcikleri ortadan kalkmış veya tamamen kalsifiye olmuştur (23,24).

Yaşa bağlı involüsyonda timik epitelial alanın devamlı bir degenerasyonu söz konusudur. Bu erken yaşamda da olabilir (27). Böylece aksidental involüsyon araya giren yoğun

bir etki ile, yaşa bağlı involüsyonun hızlanmış ve abartılmış bir şekli olarak yorumlanmalıdır.

Bazı çalışmacılar, yaşa bağlı involüsyonlarda da gözlemlenen epitelial hücrelerin yer yer kümeler yapar tarzda yoğunlaşmasının, lenfositlerin kaybı ya da strese karşı bir reaksiyonla açıkladıkları hiperplaziye bağlamaktadırlar. Bunu da timusa karşı gelişmiş bir otoimmün cevapla açıklamaktadırlar. Çünkü, erişkinlerde araya giren kronik hastalıklarla, involüsyoner değişikliklerin, sağlıklı erişkinlere göre daha fazla olduğunu ve özellikle fusiform şekilli epitelial hücrelerin arttığını gözlemişlerdir (26). Yani ağır atrofilerde epitelial elemanların mutlaka etkilenmesi gerekmektedir.

Hassal cisimcikleri genellikle korunur ve multikistik hale gelirler, çatının çökmesi ve lobülün küçülmesi ile biraraya gelerek sayıca artmış gibi görünen korpüsküller, involüsyonun aktif döneminde şişer ve polimorflarla infiltrate olurlar. Bu timik epitelde zarara yol açarak, mikrokistik değişimlerle sonuçlanır (1,7,11,14,17,29) (Resim 4).

GVHD (Graft Versus Host Disease) AIDS ve Konjenital immün yetmezlik dışında, ağır protein, kalori malnütrisiyonu, rubella ve neonatal hepatit gibi intrauterin enfeksiyonlarda, Hassal cisimciklerinin zarara uğrayarak sayıca azaldığı bildirilmiştir (10). Dourov, malnütrisyonda ya da yüksek doz ACTH ile tedavi görmüş bebeklerin, atrofik timuslarında, bazı vakalarda makrofajik reaksiyon ile multikistik hale geçmiş nekrotik artıklar içeren bozulmuş Hassal cisimciklerinin, ilerleyici bir rezorpsiyonla ortadan kalktığını bildirmiştir (3). Bu durum timik displazi ile karışmaktadır (Resim 5) (3,16,21).

Aksidental involüsyonun timik displaziye taklid eden bu ağır şekli bazı yazarlarca disinvölüsyon olarak adlandırılmaktadır. Burada timus, displaziden farklı olarak normal anatomik lokalizasyonunu, yapısını ve damarlanmasını korur. Boyut ve ağırlık azalmıştır. Ağır lenfosit kaybına bağlı, kortikomedüller sınırın silinmesine ek olarak ağır timus epitel zararı ile Hassal cisimciklerinin ortadan kalkışı söz konusudur (11).

Timik displazi ise timus epitelinin gelişim anomalisi ile ortaya çıkar. Hassal cisimcikleri sayıca ileri derecede azalmış, ya da hiç yoktur. Ağır lenfosit kaybı vardır.

Ağırlık pek çok olguda 2 gr'ın altındadır. Ancak 12 gr'a kadar çıkan ağırlıklar da bildirilmiştir. Genellikle servikal ya da üst mediastinden yerleşimli olup, vena innominatanın üstünde bulunur (16).

Histolojik olarak fetal yapı korunmuştur. Kan damarları az gelişmiştir. Basit bir lobuler yapı ve geniş bağ dokusundan yapılmış timusta kortikomedüller ayırımı seçilemez (16).

Ağır kombine immün tipte immün yetmezliğe yol açacak timik displaziler Nezelof tarafından 4 grupta incelenmiştir. Bunlar:

1. Basit displazi,
2. Stromal-kortikomedüller ayırımını kaybetmemiş displazi,
3. En ilkel şekilli, psödoglandüler görünümüne displazi,
4. Hassal cisimciklerinin korunduğu, ağır atrofiyi taklid eden displazidir.

Buradaki displazi spektrumunun, psödoatrofik tipten, total displazinin en ilkel formu olan psödoglandüler displaziye kadar gittiği görülmektedir. Spektrum, epitelial timus stromasının farklılaşma kapasitesi ve bunun derecesi ile ilişkili olduğundan, displazide Hassal cisimciklerinin varlığı ya da yokluğundan çok, timik epitelin farklılaşma derecesi önemlidir. Bu yüzden sadece Hassal cisimciklerinin yokluğu ile timik displaziye karar vermek ya da varlığı ile displaziden uzaklaşmak güç olabilir. Disinvölüsyoner atrofi ve disp-

laži ayırımında klinik ve laboratuvar veriler mutlaka gereklidir (16). Çünkü orta derecede atrofilerde epitelial hücreler şekilce etkilenmezken, ağır atrofide gözlenen lobiller kollaps, çatı çökmesi ve retikulin lif artışı, ile, ayrıca epitelial hücrelerin de zarara uğraması ve fibrozisi ile epitelial hücreler timik displazideki gibi iğsi, büzüşmüş şekil almaktadır (Resim 5).

Timusun boyut ve ağırlığının normal şartlarda bile yaştan yaşa, vakadan vakaya değişkenlikler gösterebileceği pek çok literatürde belirtilmektedir (6,7,17,20,25) (Tablo 1). Makroskopik boyut ve ağırlık kaba bir fikir vermekte ise de, çevre yağ bağ dokularını ya da komşu lenf düğümlerini de kapsayabileceğinden, involüsyonu yansıtmaya açısından çok sağlıklı olamayabilir. Bu yüzden bazı araştırmacılar, mikroskopik lobül boyutunu ölçüp, kriter almışlardır (26). Makroskopik ölçülen boyut ve ağırlığa ek olarak, gözlenen histopatolojik değişiklikler atrofisinin derecesini yansıtmaya açısından oldukça yeterli bir bilgi verebilir. Ağırlık değerlendirmesinde dikkat edilmesi gereken nokta yaş ve vücut ağırlığı olmalıdır.

Organizmanın en az anlaşılmış organlarından biri olan timus, yıllarca ani bebek ölümü sendromlarından sorumlu tutulmuştur. Bu gün ise immun sistem için gerekliliği tartışılmaz bir biçimde kabul edilmektedir. Timusun aksidental erken involüsyona uğradıktan sonra regenere olmadığı, bazı yazarlarca kronik atrofi olarak da adlandırılan ileri derecede aksidental atrofide, immunolojik fonksiyonların etkilenip etkilenmediği tartışmalıdır (6,8,14). Bazı yazarlar timusun imunité için sadece çocukluk döneminde önem taşıdığını savunurken, Kendal, Clarke ve Steinmann erişkinlerde yaşa bağlı involüsyonunu tamamlamış timusun bile immunkompetan olabileceğini ve timik epitelin hormon ürettiğini bildirmişlerdir (14,27).

Timusun mikroçevresini oluşturan birbiri ile bağlantılı retikulum hücreleri, timositler, epitelial hücreler ve mezenkiyal hücreler arasındaki kompleks etkileşiminin, involüsyon sırasındaki kinetiği henüz tam olarak anlaşılmamıştır (3).

KAYNAKLAR

- Colin L.B., Revell P.A.: Paediatric Pathology. Edt: L.B. Colin, 1st. ed. Berlin. Heidelberg. New York. Springer-Verlag. P: 535-543, (1981).
- Cohen M., Rubinstein A., Li J.K., Nathenson G.: Thymic Hypoplasia Associated With Isotretioni Embryopathy. AJDC, 141: 263-266, 1987.
- Dourov N.: Thymic Atrophy and Immune Deficiency in Malnutrition. Curr. Top. Pathol., 75: 125-150, 1986.
- Gaudecker B.V.: The Development of the Human Thymus Micro-environment. Curr. Top. Pathol., 75: 1-41, 1986.
- Gitlin D., Wawter G., Craig J.M.: Thymic Alynphoplasia and Congenital Aleukocytosis. Pediatrics Feb: 184-191, 1964.
- Griffith R.C.: Anderson's Pathology. Edt: J.M. Kissane, Vol 2, 8th ed. St. Louis. Toronto. Princeton. The C.V. Company p: 1352-1361, (1985).
- Henry K.: Systemic Pathology. Edt: W. St C. Symmers, Vol, 2nd ed. Edinburgh, London. New York. Churchill Livingstone p: 894-903, (1978).
- Henry L.: "Accidental" Involution of the Human Thymus. J. Path. Bact., 96: 337-343, 1968.
- Hitzig W.H.: Immunologic Disorders in Infants and Children. Edt: E.R. Stiehm, V.A. Fulginiti, 1st ed. Philadelphia. London. Toronto. W.B. Saunders Company p: 215-235, (1973).
- Joshi V.V., Oleske J.M.: Pathologic Appraisal of the Thymus Gland in Acquired Immunodeficiency Syndrome in Children. Arch. Pathol. Lab. Med., 109: 142-146, 1985.
- Joshi V.V., Oleske J.M., Saad S., Gadol C., Connor E., Nobela R., Minnefor A.B.: Thymus Biopsy in Children With Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch. Pathol. Lab. Med., 110: 937-942, 1986.
- Jungueria L.C., Carneiro J., Contopoulos A.N.: Basic Histology. Edt: S.A. Guanabara Koogan, 2nd ed. Los Altos. Lange Medical Publications p: 267-273, (1975).
- Levine G.D., Rosai J.: Thymic Hyperplasia and Neoplasia: A Review of Current Concepts. Hum Pathol. Vol. 9, No: 5, 495-515, 1978.
- Linder J.: The Thymus Gland in Secondary Immunodeficiency. Arch. Pathol. Lab. Med., 111: 1118-1122, 1987.
- Lynch R.G.: Pathology of Infancy and Childhood. Edt: J.M. Kissane 2nd ed. St. Louis, The C.V. Mosby Company p: 903-916, (1975).
- Nezelof C.H.: Pathology of the Thymus in Immunodeficiency States. Curr. Top. Pathol., 75: 151-177, 1986.
- Potter E.L., Craig J.M.: Pathology of the Fetus and the Infant Edt: E.L., Potter, 3rd ed., Chicago. Year Book Medical Publishers. Inc. p: 317-322, (1975).
- Purtilo D.T., Connor D.H.: Fatal Infections in Protein Calorie Malnourished Children with Thymolymphatic Atrophy. Arch. Dis. Child. 50: 149-152, 1975.
- Robbins S., Cotran S.R., Kumar V.: Pathologic Basis of Disease. Edt: S. Robbins, 3rd ed., Philadelphia. London. Toronto. Mexico city. Rio de Janeiro. Sydney. Tokyo. W.B. Saunders Company p: 1249-1252, (1984).
- Rosai J., Levine G.D.: Tumors of the Thymus "Atlas of Tumor Pathology Second Series Fascicle 13", Editor: Firminger, H.I., Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, p: 1-25, (1976).
- Rosai J.: Ackerman's Surgical Pathology. Edt: J. Rosai, Vol. 1, 7th ed., St. Louis. Toronto. Washington D.C., The C.V. Mosby Company p: 348-367, (1989).
- Rosenow E.C., Hurley B.T.: Disorders of the Thymus Review. Arch. Intern. Med., 144% 763-770, 1984.
- Savino W., Dardene M., Marche C., Trophillme D., Dupuy J.M., Pekovic D., Lapointe N., Bach J.F.: Thymic Epithelium in AIDS. An Immunohistologic Study, Am. J. Pathol., 122: 302-307, 1986.
- Seemayer T.A., Bolande R.P.: Thymic Involution Mimicking Thymic Dysplasia (A Consequence of Transfusion-Induced Graft Versus Host Disease in A Premature Infant) Arch. Pathol. Lab. Med., 104: 141-144, 1980.
- Seemayer T.A., Laroche A.C., Russo P., Malebranche R. ve ark.: Precocious Thymic Involution Manifested by Epithelial Injury in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. Hum. Pathol., 15% 469-474, 1984.
- Smith S.M., Ossa-Gomez L.J.: A Quantitative Histologic Comparison of the Thymus in 100 Healthy and Diseased Adults. Am. J. Clin. Pathol., 76: 657-665, 1981.
- Steinmann G.G.: Changes in the Human Thymus During Aging. Curr. Top. Pathol., 75: 45-88, 1986.
- Thomas J.A., Sloane J.P. ve ark.: Immunohistology of the Thymus in Bone Marrow Transplant Recipients. Am. J. Pathol. 122% 531-540, 1986.
- Wigglesworth J.S.: Perinatal Pathology. Volume 15, J.L. Benington Philadelphia. London. Toronto. Mexico City. Rio de Janeiro. Sydney. Tokyo W.B. Saunders Company, p: 410-416, (1984).