

# Konjenital Kalp Hastalıklarında Timustaki Histopatolojik Değişiklikler

Hüdaı ÇATALYÜREK\*, Cüneyt NARİN\*, Erdener ÖZER\*\*, Eyüp HAZAN\*, Ünal AÇIKEL\*, Öztekin OTO\*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı-İzmir

\* Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

\*\* Patoloji Anabilim Dalı

Bu çalışmada, konjenital kalp hastalıkları nedeniyle yapılan açık kalp cerrahisi operasyonlarında, subtotal eksize edilen timus materyellerinde timusun histopatolojik incelemesi yapılmış ve histolojik değişiklikler ile kardiyak anomalinin ağırlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 1997-Aralık 1997 tarihleri arasında konjenital kalp hastalığı nedeniyle açık kalp operasyonu olan 25 hastayı kapsamaktaydı. Olguların 18'i (%72) erkek, 7'si (%28) kız olup, operasyon yaşı 1 ile 12 arasında değişmektedir (ortalama 5.5). Konjenital kalp hastalığının kökenini oluşturan major kardiyak anomali, 11 olguda (%44) Fallot Tetralojisi, 9 olguda (%36) ventriküler septal defekt (VSD), 2 olguda aort stenozu, birer olguda atrial septal defekt (ASD), büyük damar transpozisyonu (TGA) ve mitral yetmezlik olarak belirlendi. Olgular arasında konjenital timik defekte yol açan, bilinen bir sendrom tanımlanmadı.

Timusta değerlendirilen morfolojik değişiklikler ile operasyon yaşı ve kardiyak anomalinin tipi arasında istatistiksel ilişki araştırıldı. Histomorfolojik inceleme sonucunda, 16 olguda (%64) kortekste yıldızlı gök manzarası izlendi. Bu grupta 8 olgu (%50) TOF, 6 olgu (%37) VSD'liydi. 9'u TOF'lu olan 12 olguda Hassal korpüskülü değişiklikleri gözlenirken, 6'sı TOF'lu, 2'si VSD'li 9 olguda kortikomedüller bileşkenin histolojik olarak silindiği görüldü.

Konjenital kalp anomalili çocuklarda, özellikle ağır hipoksiye ve stres ataklarına neden olanlarında, timosit apoptosininin arttığını gösteren histolojik bulgular, hücresel ve dolayısıyla humoral immunitenin etkilendiğini destekler niteliktedir.

**Anahtar sözcükler:** timus, konjenital kalp hastalığı, Hassal korpüskülü

## Histopathological Differences in Thymus Related to Congenital Heart Defects

In this study, subtotal thymic material removed during operation for congenital heart disease and histological changes were investigated. Correlation of these changes with the type of the cardiac anomaly were also observed.

The study included 25 patients who were operated on between January and December 1997 at Dokuz Eylül University Faculty of medicine, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Eighteen of them (%72) were male and seven (18%) female and range of age was between 1 and 12 years (mean 5.5). Major cardiac anomalies were constituted by tetralogy of Fallot (TOF) in 11 cases (44%), ventricular septal defects in nine (36%), aortic stenosis in two, atrial septal defect in one and mitral regurgitation in one case. There was no syndrome which could be described as the cause of the congenital thymic defect. Morphological changes of thymic tissues related to the age of the patient and the type of the cardiac anomaly were compared with each other.

Starry sky appearance was revealed in the cortical layer in 16 cases (64%). Eight of these patients had the diagnosis of tetralogy of Fallot and six of them were VSD patients. Differentiation of Hassall corpuscles was detected in 12 patients, and nine of them had tetralogy of Fallot. Corticomedullary effacement disappeared in nine cases (6 TOF and 2 VSD). In children with cyanotic congenital heart defects, severe hypoxia and stress attacks, detection of histological findings suggestive of thymocyte apoptosis could give the evidence of its effects on cytological and consequently on humoral immunity.

**Key words:** thymus, congenital heart disease, Hassal's corpuscle

## Giriş

Timus lenfoid ve epitelial elemanlardan oluşan bir organdır. Aynı zamanda az oranda değişik hücresel komponentler bulunur. Timusu oluşturan diğer hücreler arasında başlıca makrofajlar, mezenkimal elemanlar, nöroendokrin hücreler ve germ hücreler sayılabilir (1). Olgun bir timusun anatomik bölümlerinin oluşmasında epitelyal ve mezenkimal hücreler arasındaki etkileşimin rolü vardır (2).

Timus yenidoğan döneminden itibaren vücudun diğer organlarına oranla daha yavaş büyüme göstererek puberte döneminde maksimum ağırlığına ulaşır. Daha sonra yaşla birlikte fizyolojik bir involüsyon gösterir ve bu yıllar süren atrofik değişiklikler ile sonuçlanır. Timus involüsyonu çeşitli stres hallerinde hızlanmakta ve timusun histolojik yapısında değişikliklere yol açmaktadır. Timusta izlenen histolojik değişiklikler, stresin erken döneminde kortikal timositlerin apoptosisi ve makrofajlar tarafından fagositozu ile ortaya çıkan yıldızlı gök manzarası ile karakterizedir (3-5). Daha geç dönemlerde ise Hassal korpuskulu değişiklikleri ve kortikomedüller ayrımının silinmesi ile dikkati çeker (6).

Konjenital kalp hastalıkları çocukluk çağında hipoksi, pulmoner hipertansiyon, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, beslenme yetersizliği ve büyüme geriliği gibi kronik stres durumuna yol açar. Bu çalışmada, konjenital kalp hastalıkları nedeniyle yapılan cerrahi düzeltme operasyonlarında, subtotal eksize edilen timus materyellerinde timusun histopatolojik incelemesi yapılmış ve histolojik değişiklikler ile kardiyak anomalinin ağırlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, Ocak 1997-Aralık 1997 tarihleri arasında konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere olan 25 olguyu kapsamaktaydı. Olguların 18'i (%72) erkek, 7'si (%28) kız olup, operasyon yaşı 1 ile 12 yaş arasında

değişmektedir (ortalama  $5.5 \pm 3.0$ ). Konjenital kalp hastalığının kökenini oluşturan major kardiyak anomali, 11 olguda (%44) Fallot tetralojisi, 9 olguda (%36) ventriküler septal defekt (VSD) ve diğer iki olguda aort stenozu, birer olguda atrial septal defekt, büyük arterlerin transpozisyonu ve mitral yetmezlik olarak belirlendi. Olgular arasında konjenital timik defekte neden olan bilinen bir sendrom tanımlandı.

Tüm olgulara ait parsiyel timektomi materyelleri, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda histopatolojik incelemeye alındı. Morfolojik olarak kortekste yıldızlı gök manzarası, kortikomedüller bileşkenin silinmesi ve medullada Hassal korpuskul değişiklikleri değerlendirildi.

Timusta değerlendirilen morfolojik değişiklikler ile operasyon yaşı ve kardiyak morfolojik anomalinin tipi arasında istatistiksel ilişki araştırıldı. Bu amaçla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar programlarında morfolojik değişiklikler ile operasyon yaşı arasındaki ilişki bağımsız değişkenler için t-testi ile, kardiyak anomali tipi ile arasındaki ilişki ise ki-kare testi ile araştırıldı.

## Bulgular

Histomorfolojik inceleme sonucunda, 16 olguda (%64) kortekste yıldızlı gök manzarası izlendi (Resim 1). Bu olgularda ortalama yaş 6.5 idi. Yaş ile bu histolojik bulgu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ( $p = 0.021$ , bağımsız değişkenler için t-testi). Bu grupta 8 olgu (%50) Falot Tetralojisi, 6 olgu (%37) VSD nedeniyle opere olmuştu. İstatistiksel olarak kardiyak anomali ile bu bulgu arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p = 0.53$ , ki-kare testi).

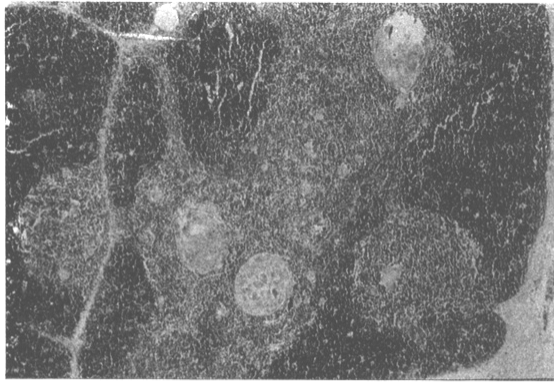
Hassal korpuskulu değişiklikleri 12 olguda (%48) gölendi (Resim 2). Bu olgularda ortalama yaş 6.7 idi ve yaş ile arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p = 0.063$ , bağımsız değişkenler için t-testi). Siyanotik kalp hastalığı olanlarda arasında istatistiksel ilişki izlendi ( $p = 0.04$ , ki-kare testi). Bu grupta opere olanların 9 tanesini

(%75) Fallot Tetraloji'li çocuklar oluşturuyordu.

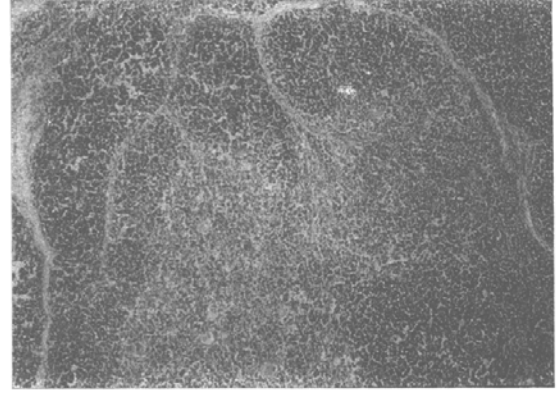
Kortikomedüller bileşkenin histolojik olarak silinmesi ise 9 olguda (%36) görüldü (Resim 3). Bunlar arasında ortalama yaş 7.8 idi ve lineer regresyon testine göre ilerleyen yaşlarda daha sık görüldüğü saptandı. Bu grupta 6 olgu (%66) Fallot Tetralojisi, 2 olgu (%22) ise VSD nedeniyle opere oldu ve kardiyak anomali ile bu bulgu arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı ( $p = 0.10$ , ki-kare testi).



Resim 1. Timusa ait kesitlerde kortekste izlenen yıldızlı gök manzarası.



Resim 2. Histolojik kesitlerde Hassal korpuskülü değişiklikleri; sayıca artma, kistik değişiklikler ve keratinizasyon.



Resim 3. Kortikomedüller bileşkede silinme, Hassal korpuskülü değişiklikleri ve adipöz doku infiltrasyonu.

### Tartışma

Konjenital kalp anomalileri ve timus displazilerinin birlikte olduğu velokardiofasial sendrom, Down sendromu gibi immun yetersizlik sendromları tanımlanmıştır (7,8). Bunların dışında yalnızca konjenital kalp anomalisi olan çocuklarda da başta akciğer değişiklikleri olmak üzere çeşitli etkenler enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır.

Bu çalışmada timusun mikroanatominin bozulduğunun gösterilmesi olgularda T hücre olgunlaşmasının etkilendiğini işaret etmektedir. Major kardiyak anomalilerden Fallot Tetralojisi, Hassal korpuskülü değişiklikleri ve kortikomedüller bileşke silinmesinin gözleendiği grubun en büyük yüzdesini oluşturmuştur. Bu olgular hipoksinin en ağır seyrettiği olgulardır.

Timusta lenfopoezi en fazla etkileyen faktörlerin başında adrenal kortikosteroidler gelmektedir (2). Timusta gözlenen değişiklikler arasında, bu çalışmada da gözlenen yıldızlı gök manzarası, hipoksik strese bağlı olarak artan endojen kortikosteroidlerin T lenfositlerde apoptotik ölümü arttırması ve apoptotik hücrelerin makrofajlar ile fagositozu ile açıklanmaktadır (3-5). Kortikomedüller bileşke silinmesi de, kortikal timosit kaybı ile ilişkilidir. Hassal korpusküllerini oluşturan epitelyal hücreler, timusta T hücre olgunlaşmasını humoral ya da direkt olarak uyar-

maktadır (9,10). Hassal korpusküllerinde sayıca artma, keratinizasyon ve kistik değişiklikler konjenital kalp hastalıklı çocuklarda bu yapıların artmış fonksiyonuna bağlıdır.

Sonuç olarak, konjenital kalp anomalili çocuklarda, özellikle ağır hipoksiye ve stres ataklarına neden olanlarında, timosit apoptosisinin arttığını gösteren histolojik bulgular, hücresel ve dolayısıyla hümoral immüitenin etkilendiğini destekler niteliktedir. Bu ön çalışmanın ışığında, konjenital kalp hastalıklı çocuklarda, klinik izlem sırasında kapsamlı immünolojik değerlendirme de gittikçe artan oranda önem kazanmaktadır.

---

**Yazışma adresi:** Dr. Cüneyt NARİN  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi  
Anabilim Dalı  
35340 Inciraltı/ İzmir  
Tel: 0 232-277777-3201  
Fax: 0 232-2772165  
E-mail: cnarin@kordon.deu.edu.tr

---

#### Kaynaklar

1. Suster S, Rosai J. Histology of normal thymus. *Am J Surg Pathol* 14: 284-303, 1990.
2. Paraskeras F, Foerster J. The lymphatic system. In: *Wintrobe's Clinical hematology*. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). Philadelphia, Lea-Febiger, 1993: 335-339.
3. Gewolb IH, Lebowitz RL, Taeusch HW. Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 95: 108-111, 1979.
4. Steinmann GG, Klaus B, Muller Hermelink HK. The involution of the aging human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. *Scand J Immunol* 22: 536-575, 1985.
5. Van Baarlen J, Schurman HJ, Reitsma R, Huber I. Acute thymus involution during infancy and childhood: immunohistology of the thymus and peripheral lymphoid tissue after acute illness. *Pediatr Pathol* 9: 261-275, 1989.
6. Smith SM, Ossa-Gomez LJ. A quantitative histological comparison of the thymus in 100 healthy and diseased adults. *Am J Clin Pathol* 76: 657-665, 1981.
7. Dybdahl H, Henriques UV. Thymic epithelial abnormalities in patients with congenital heart disease. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 101: 73-74, 1993.
8. Radford DJ, Thong YH. The association between immunodeficiency and congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 9: 103-108, 1988.
9. Henriques UV, Dybdahl H. The thymus in congenital heart disease. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 93: 89-92, 1985.
10. Lobach DF, Haynes BF. Ontogeny of the thymus during fetal development. *J Clin Immunol* 7: 81-97, 1987.