

284542

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ
MEZUNİYET SONRASI EĞİTİMİ

SOĞUĞUN SIÇAN TİROİD BEZİ
MORFOLOJİSİNE ETKİSİ
(Işık ve Elektron Mikroskopik İnceleme)

Alparslan ÖZYAZICI

Doktora Tezi

ANKARA

1973

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ
MEZUNİYET SONRASI EĞİTİMİ

SOĞUĞUN SIÇAN TİROİD BEZİ
MORFOLOJİSİNE ETKİSİ
(Işık ve Elektron Mikroskopik İnceleme)

Alparslan ÖZYAZICI

Doktora Tezi

ANKARA

1973

İÇİNDEKİLER

	Sahife
GİRİŞ	1
1- TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ	3
A-Normal Gelişme	
B-Tiroid Bezinin Gelişme Bozuklukları	
1) Aplasia ve hypoplasia	
2) Ductus Thyreoglossus Kalıntıları	
3) Ektopik veya Aberrant Tiroid'ler	
4) Anormal Şekli Gelişim	
II- TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ ve HİSTOLOJİSİ	7
A-Tiroid Bezinin Stroması	
1) Kan Damarları	
2) Lenf Damarları	
3) Sinirler	
B- Tiroid Bezinin Parankiması	
1) Tiroid Follikülleri	
2) Kolloid ve Tiroid Hormonları	
C- Tiroid Bezinin Fonksiyonu ve Kontrolü	
III- TİROİD BEZİNİN ULTRASTRÜKTÜRÜ	15
A-Follikül Hücreleri	
1- Apikal Yüz Özellikleri ve Mikrovilluslar	
2- Endoplazma Retikulumu	
3- Golgi Kompleksi	
4- Mitokondrionlar	
5- Çekirdek	
6- Sitoplazma Granülleri	
a) Kolloid Damlacıkları	
b) Dens Cisimcikler	
c) Diğer Bir Granül Tipi	
d) Apikal Vesiküller	
e) Yağ Damlacıkları	
7- Yan Yüz Özellikleri	
8- Bazal Yüz Özellikleri	
a) Bazal Hücre Zarı	
b) Bazal Lamina	
c) Kapiller	
9- Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgılama Olayı	
a) Follikül Hücrelerinde İyod'un Konsantrasyonunun Artırılışı ve İyod'un Oksidasyonu	
b) Thyroglobulin Sentezi ve Follikül Lümenine Salgılanışı	
c) Thyroglobulin'in İyodlanması	
d) Kolloid'in Rezorpsiyonu ve Kana Boşaltılması	

B- Parafoliküler Hücreler	
1- Plazmalemma	
2- Çekirdek	
3- Granüllü Endoplazma Retikulumu	
4- Golgi Kompleksi	
5- Mitokondrion'lar	
6- Lizozom'lar	
7- Özel Granüler	
C- Kolloid Hücreleri	
D- Ultimobronşiyal Cisimler	
IV- MATERYAL ve METOD	37
V- BULGULAR	41
A- Işık Mikroskopik Bulgular	
B- Elektron Mikroskopik Bulgular	
VI- TARTIŞMA	46
VII- SONUÇ	50
VIII- ÖZET	51
IX- KAYNAKLAR	52
X- ŞEKİLLER ve AÇIKLAMALARI	59

SOĞUĞUN SIÇAN TIROID BEZİ

MORFOLOJİSİNE ETKİSİ X

(Işıık ve Elektron Mikroskopik İnceleme)

Alparslan Özyazıcı^{XX}

GİRİŞ

Tiroid bezi hakkındaki ilk bilgiler eski Çinlilere kadar uzanmaktadır. Sonraları, orta çağda yayınlanan çeşitli anatomi eserlerinde ve daha sonra zamanımıza gelinceye kadar yayınlanan çeşitli kitaplarda bu bezden bahsedilmektedir.¹ Fakat tiroid bezi hakkındaki geniş ilmi bilgiler, özellikle son 15 yıla ait kaynaklarda bulunmaktadır. Tiroid bezi üzerinde yapılan çalışmalarda, daha çok bezi şekillendiren hücrelerin yapıları üzerinde durulmuştur.^{2,3} Sonra farklı hücre tipleri ayrı ayrı incelenmiş, fonksiyonları ve salgılama özellikleri üzerinde geniş çalışmalar yapılmıştır. Özellikle bu bez üzerinde çalışma yapanlardan, Nadler,^{4,7} Leblond,^{5,6} Young⁷ ve Wissig^{8,9} gibi araştırmacıların dikkate değer çalışmaları olduğunu belirtmek gerekir. Sonraları Tritium'la (H^3) işaretli Leucin ve Radyoaktif I¹³¹ kullanılıp, hormon

X Doktora tezi olarak hazırlanmıştır.

XX Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji

bölümü asistanı ve Sağlık Bilimleri Fakültesi MSE doktora öğrencisi

Bölüm Başkanı: Prof. Dr. İlhan Kerse

sentezinde görülen safhalar ispatlayıcı delillerle gösterilmiştir.¹⁰

Son yıllarda ise tiroid bezindeki çalışmalar, tiroid bezinin diğer bir epitelyal komponenti olan "parafoliküler hücreler"^{11,12,13} ve önceleri bir artık olarak kabul edilen, fakat bugün için ultrastrüktürel ve fonksiyonel çalışmalar yönünden ilginç yapı olan "ultra-mobronşiyal cisimlere" yönelmiştir.^{14,15,16}

Normal morfolojik ve ultrastrüktürel yapıların incelenmesi yanında, çeşitli deneysel şartlarda tiroid bezi bazı araştırmacılar tarafından çeşitli yönleriyle incelenmektedir.

Tiroid bezi hormonlarının çeşitli fonksiyonları yanında, vücut ısısını da düzenlemede önemli rolü olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda tiroid hormonlarının fizyolojik seviyede değişimlerinin çeşitli organlara, özellikle karaciğere etkisi bölümümüzde araştırılmaktadır. Bu nedenle, soğuk stresi altında bırakılan hayvanların tiroid bezlerinin bir takım fonksiyonel ve bunun sonucunda da ultrastrüktürel değişikliğe uğrayacağı düşünülerek, ışık ve elektronmikroskopu seviyelerinde bir inceleme yapılmasının ilginç olacağı düşünüldü ve bu çalışma yapıldı.

I- TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ :

A) Normal Gelişme

İlkel bağırsak kanalının (Canalis intestinalis), baş bağırsak bölümünün tabanından gelişmektedir. Gelişmenin 17. gününde ağız tabanında dilin ilkel kabartıları olan tuberculum impar ile co^opula arasındaki bölgede, yani 2.yutak cebinde, bir endodermal epitel proliferasyonu görülür. Epitel proliferasyonu daha ileriki safhalarda tiroid bezinin parankimasını oluşturacaktır.

19. günde, bu endodermal kabartı sefalokaudal yönde olarak, mezenşim içerisine göç etmektedir. Göç sırasında ilkel epitel kabartısı iki loblu bir divertikül halini alır. Buna tiroid divertikülü adı verilir. Ufak bir lümen etrafında, radyer olarak dizilmiş, silindirik hücrelerden meydana gelen bu yapı, ağız tabanı ile olan ilişkisini bir kanal ile bir süre için devam ettirir. Bu kanal tiroglossus kanalı (Ductus thyroglossus) olarak isimlendirilmiştir. Tiroid bezi embriyonal hayatın ilk safhalarında, bulunduğu bölgeye bir kanal ile bağlı olan bir dış salgı bezi özelliğindedir. Fakat 1,5 - 2. ayda tiroglossus kanalı körelmekte, tiroid bezinin ağız tabanı ile olan ilişkisi kesilmektedir. Bez, mezenşim içerisinde epitel hücre kordonlarından meydana gelen, bir hücre kitlesi halinde kalmaktadır. Tiroglossus kanalının ağız tabanına açıldığı yer, kör delik (foramen caecum) adıyla bilinen ve gelişkinlerde de bulunan bir artık olarak kalmaktadır.^{17,18,19}

Tiroid bezinin bu ilk gelişme safhalarına rastlayan günlerde, beşinci yutak cebinde de endodermal epitel proliferasyonu görülmektedir. İlk defa beşinci haftada görülen bu yapı ultimobronşiyal cisim

(ultimabranşial follicles) olarak bilinmektedir. 6. haftada bulunduğu yerden göç eden bu cisim, tiroid bezinin lateral loblarının kaudaline ve parankiması içine yerleşmektedir. Tiroid bezinin sağ ve sol loblarının kaudal ve kraniyalinde stroma içine yerleşen diğer oluşumlar ise, dört adet paratiroid bezleridir.²⁰

Ultimobronşiyal cisim, gelişkinlerde de bulunmakla beraber, fonksiyonunun ne olduğu henüz tam bir açıklık kazanmamıştır.

2. ayda ağız tabanı ile ilişkisi kesilen tiroid bezi kitlesinin aralarına çevre mezenşimi girmekte ve bezin stromasını yapmak üzere farklılanmaktadır. Bol kapillerli stromaya, ektodermal kökenli olan sinir uzantılarında gelip yerleşmektedir. Bu duruma göre, bezin parankiması endodermden, stroması mezodermden, sınırları ise ektodermden gelişmiş olmaktadır.^{21,22}

2. ayın sonlarında ve 3. ayın başlarında kısım kısım epitel hücre kordonları şekillenerek tiroid bezinin fonksiyonel birimi olan tiroid folliküllerini yapmaktadır. İlk defa 3. ayda, follikül lümenlerinde asidofilik özellikteki kolloid sıvısının görülmesiyle, bezin fonksiyona başladığı anlaşılmaktadır. Embriyonal gelişmenin sonlarına doğru folliküllerde sayıca çoğalma olduğu gibi, her follikülün lümeninde bulunan kolloid sıvısı miktarı gittikçe artmaktadır.^{23,24} Bez, fetüste, bu sebepten, bir depo bezi özelliğini göstermektedir. Fakat doğumdan hemen sonra, tiroid bezi folliküllerinin lümenlerinde bulunan bütün kolloid sıvısı kısa zamanda tüketilmekte ve bez ancak bundan sonra normal fonksiyonuna başlamaktadır.^{25,26}

Tiroid bezinin makroskopik şekillenmesi fonksiyonel farklılaşma ile birlikte seyretmektedir. Böylece iki lateral loba ve birde median istmusa farklılaşan bez, gelişindeki yeri olan larinksin hemen altındaki, trakeanın yanına yerleşmektedir.

B- Tiroid Bezinin Gelişme Bozuklukları

Bugüne kadar bildirilen malformasyonlar 4 büyük grupta toplanabilir.²⁷

1- Aplasia ve hypoplasia :

Diğer tiroid bezi gelişme bozukluklarına göre daha az görülür. Bunların, gebelik esnasında anne kanında bulunan bazı antikorlardan ileri geldiği bildirilmiştir. Bu grupta;

- a- Tiroid bezinin tam yokluğu (agenesis),
- b- Bir lobun yokluğu (hemi agenesis),
- c- İstmus yokluğu

gibi şekiller görülür.

2- Ductus Thyreoglossus Kalıntıları :

a- Thyreoglossus Kisti :

İlkel tiroid bezinin ağız tabanından gelişindeki yerine göç etme sahasının herhangi bir yerinde bulunabilir. Ekseriya boyunun orta kısımlarında bulunmaktadır. Bununla beraber hiyoid kemiğine ve tiroid kıkırdağına bitişik olarak veyahut dilin tabanında da thyreoglossal kistlere rastlanılmaktadır.

b- Thyreoglossus fistülü :

Thyreoglossus kistinin bir kanal vasıtasıyla dışa açılmış şeklidir. Böyle bir fistül herhangi bir kistin sekonder olarak delinip dışa açılmasıyla olabileceği gibi, primer olarak yani doğumdan itibaren

dışarıya açık olduğuda görülmektedir.

3. Ektopik veya Aberrant Tiroidler :

Tiroid dokusunun, normal yerinden başka bölgelerde, mesela dil kökünde, ductus thyreoglossus'un yolu üzerinde, göğüs boşluğunda veya aort kavsinin çevresinde bulunmasıdır.

4. Anormal Şekilli Gelişim :

Tiroid bezi lobları asimetri göstererek gelişmiş olabileceği gibi, büyüklük ve ağırlık bakımından farklı gelişebilmektedir. Nâdir olarak muz şekline benzeyen tiroid bezi görüldüğü gibi, "lobus pyramidalis" adı verilen diğer bir uzantının istmusa bağlı olarak geliştiği sıklıkla gözlenir.

II- TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ ve HİSTOLOJİSİ

Thyreos; kalkan; eides: şekil, yâni "kalkan şeklindeki bez" anlamına gelir. Anatomik olarak 5. servikal vertebra ile 1. torakal vertebralar seviyesinde, boyunda, trakeanın önünde ve larinksin yanlarında bulunmaktadır. Ağırlığı, gelişkin bir insanda 30-40 gr. kadardır. Esas olarak, sağ ve sol iki lobtan (*lobus dexter*, *lobus sinister*) ve bunları birbirine bağlayan istmus'dan (*istmus glandula thyroidea*) meydana gelmiştir.^{28,29} Lateral lobların kalınlık ve genişlikleri 2-2,5 cm boyları ise, 4-4,5 cm kadardır. Bağlayıcı kısım ise, 0,5 cm kalınlığında, 2 cm genişliğinde ve 2 cm boyundadır. Bazen istmusa bağlı olarak bir diğer loba rastlanabilir. Buna yapısından dolayı *lobus piramidalis* denilmektedir. Bu lob, tiroid bezinin ilk gelişme dönemlerinde, bezi ağız tabanına bağlayan *canalis thyroglossus*'un artığıdır. Erkeklerde daha çok görülen bu lob, genellikle orta çizginin solunda bulunmaktadır.

Organ, dıştan belirli iki kapsül ile sarılmıştır. Dıştaki kapsül organı gevşek bir şekilde sarmıştır. Bezin bu kapsülden ayrılabilmesi kolaydır. Ancak, sıyırma işlemi esnasında ağır kanamalara sebep olabilmektedir. Bezi bir torba gibi sarmış olan bu kapsül, *fascia praetrachealis*'in (*fascia colli media*) bir uzantısıdır. Dış kapsül trakeanın arka kısımlarında kalınlaşmakta ve bezin normal yerinde tutulması için bir destek fonksiyonunu görmektedir. İç kapsül ise, kompakt bağ dokusundan oluşmuş olup, organı sıkı bir şekilde sarmaktadır. Damar ve sinirlerden oldukça zengindir. Bu kapsülden organın sıyırılması oldukça güçtür. Ve yapısından dolayı "kapsüla fibroza" (*tunica fibrosa*) olarak isimlendirilmektedir. Dış ve iç kapsül arasındaki sahada ise,

bağ dokusu, damarlar ve sinirlerden başka, bir diğer endokrin bez olan 4 adet paratiroid bezleri (glandula parathyroidea) bulunmaktadır.

Kapsüla fibrozadan, organın içerisine giren bağ dokusu bölmeleri olan septalar, organın parankimini büyüklü, küçüklü, farklı genişlikte lobullere ayırır. Daha ince bağ dokusundan oluşan septulalar ise, organı lobülüslere ayırmaktadır. Septulalardan ayrılan bağ dokusu bezin aktif fonksiyonel birimi olan, her bir tiroid follikülünü teker teker çevrelemekte ve ince fibrilleri hücrelerinin bazalindeki bazal laminanın yapısına karışmaktadır.

A- Tiroid Bezinin Stroması :

Kompakt bağ dokusundan yapılmış olup, elastik liflerden zengindir. Seyrek olarak fibroblastlara ve küçük kollagen demetlerine rastlanılır. Stroma damarlardan ve sinirlerden zengindir.

I- Kan Damarları :

Tiroid bezi çok kanlı bir organdır. Organdan saatte 5 lt. kan geçmekte ve bu ölçü bezin fonksiyonunun artışına göre, birkaç misli artabilmektedir. Sağ lob, sol lobtan daha fazla damarlıdır. İki adet a.thyroidea superior, a.carotis externanın; yine iki adet a.thyroidea inferior ise, a.subclavia'nın dalıdır. A.thyroidea superior'lar organın üst kutbunda, a.thyroidea inferior'lar ise beze, alt kutbundan girerler. Kapsülayı geçen bu arterlerin dallanarak septülalara dahil olmakta ve sonra daha da ince dallara ayrılıp, her bir follikülün etrafında sık kapiller ağlarını meydana getirmektedirler.

Organa girmiş olan (4) adet a.thyroidea'lar birbirleriyle anastomoz yapmaktadırlar. Arterlerin bu özelliği bezin beslenmesinde önem kazanmaktadır. Eğer bir taraftaki bir damar tıkanacak olursa, diğer kısımdaki arterler beze gelmesi lüzumlu olan kanı getirebilirler, yâni durumu kompanse edebilirler. Ayrıca, bu arterler yakında bulunan organların arterleriyle de anastomoz yapmakta, böylece beze gelmesi gereken kan miktarı, bezin fonksiyon durumuna göre düzenlenmektedir.^{30,31}

Kapillerler, folliküllerin bazal laminası ile sıkıca temastadır. Kapiller endoteli oldukça deliklidir. Organ içerisinde dağılmış olan arterlerin başlıca özelliği muskuler bir intima yastıklığına sahip olmalarıdır. Yer yer kısa yoldan dolaysız olarak kan akımının venöz sisteme geçişini sağlayan, arteria-venöz anastomozlarda rastlanılmaktadır. Organda bol miktarda bulunan venlerde de bir özellik göze çarpmakta, venlerin duvarlarında bulunan düz kaslar, ven lümenine doğru çıkıntılar yapmakta ve bu yapıların kasılıp, gevşemesi ile kan akımı düzenlenmektedir. Böylece tiroid bezi damarlarında görülen bu özellikler, bezin ihtiyacına göre organdan geçecek kan akımını ve vücudun tiroid bezi hormonlarına olan ihtiyacını ayarlamaktadır.^{32,33}

Bezin ufak ven damarları birleşip organın arka yüzünde ve trakeanın ön yüzünde olmak üzere iki adet pleksüs yaparlar. Bu pleksuslardan v.thyroidea superior, medius ve inferiorlar oluşur.

V.thyroidea superior ve medius, V.jugularis interna'ya, V.thyroidea inferior ise, V.brachiocephalicus sinistra'ya dökülürler.

2. Lenf Damarları :

Organ lenf damarları bakımından da oldukça zengindir. Folliküllerin bazal laminalarının hemen altlarından künt borucuklar halinde

başlıyan lenf kapillerleri, bir müddet kan kapillerleri ile birlikte seyretmekte, sonra kapsüladaki büyük lenf damarlarına ağzlanmaktadırlar. Buradan da boyunda bulunan derin lenf düğümlerine (nodi lymphatici cervicalis profundi) dökülürler.

Lenf damarlarının genel kan dolaşımına hormon taşıdıkları kabul edilmektedir.

3- Sinirler :

Tiroid bezi, ganglion cervicalis superior ve medius'tan gelen postganglionik sempatik lifler ve n. vagus'tan gelen parasempatik lifler tarafından inerve edilir. Bu sinirler, aktif bir vasomotor sistemin düzenlemesini sağlarlar.

Bu sinir dalları organın kapsülünde kaba bir pleksüs yaptıktan sonra, miyelinli ve miyelinsiz sinir telleri damarlarla birlikte organın parankiması arasında yayılırlar. Tiroid follikülleri arasındaki, ara bağ dokusunda ince bir ağ yaparlar. Bu ince ağdan çıkan miyelinsiz sinir uzantıları follikül hücreleri aralarına girerler ve mikrogangliyonlar yaparak follikül hücrelerinin bazalleri ile direkt ilişki kurarlar.³⁴

B-Tiroid Bezinin Parankiması

1. Tiroid follikülleri :

Çapları 50 - 500 mikron arasında değişen küre şeklinde veya poligonal yapılar olup, duvarları follikül hücreleri ile çevrilmiştir. Lümenleri ise bu hücrelerin salgısı olan ve kolloid adı verilen bir sıvı ile doludur. Folliküllerin lümenlere sahip oluşu ve hücrelerin lümenleri çevreleyişi, tiroid bezini diğer endokrin bezlerden ayıran önemli bir morfolojik özelliktir.^{35, 36}

Folikül duvarı hücrelerinin şekli, organın fonksiyon durumuna göre yassı, kübik ve bazende prizmatik olabilmektedir. Aktivitesi az olan bezin follikül duvarı hücreleri yassılaşımakta, fonksiyonu fazla olan tiroid bezinde ise bu hücreler kübik, yüksek kübik, hatta prizmatik olabilmektedir. Organın değişik fonksiyon durumunda tüm olarak değişik folliküler olabildiği gibi, bir follikülün değişik hücreleri PAS (Periodic-acid-Schiff) (+) veren kalınca bir bazal laminaya oturmaktadırlar.³⁷

2- Kolloid ve Tiroid Hormonları:

Folikül lümeninde toplanmış, genellikle eozinofilik, bazan bazofilik boyanan, homojen, yarı şeffaf, tutkalımsı ve koyu kıvamlı bir sıvıdır. İçinde az miktarda dökülmüş follikül duvarı hücreleri ve bazende makrofajlar görülmektedir. Follikül duvarı hücreleri tarafından salgılanan bu sıvı PAS (Periodic-acid-Schiff) ile kuvvetle (+) reaksiyon verir. Fakat toluidin mavisi gibi bazik boyalarla metakromazi göstermez. H. E. (Hematoxylin-eosin) ile boyandığında bazı bölgeler hafif bazofilik, genellikle de eozinofilik görülür. Kolloidin yerine göre asidik, bazı sahalarda da bazik görülüşü ise, follikül duvarı hücrelerinin farklı fonksiyon özelliği göstermesinden ileri gelir. Fonksiyonun daha çok olduğu kısımlarda, kolloidin yapısındaki protein konsantrasyonu artmakta ve bu durum bazofiliye sebep olmaktadır.³⁸

Işık mikroskopik preparatlarda, follikül duvarı hücreleri ile, kolloid sıvısı arasında kenar vakuelleri denilen değişik çapta boşluklar göze çarpar. Bunlar **fiksasyon** esnasında, kolloid sıvısının büzüşmesinden ileri gelmektedir.³⁹ Elektron mikroskopik preparatlarda kenar vakuellerinin görülmemesi bu fikri doğrulamaktadır. Kenar vakuellerinin,

soğuk stresi altında uyarılmış olan sıçanların tiroid bezi folliküllerinde, fazla miktarda olduğu gösterilmiştir.

Kolloid sıvısının yapısındaki unsurlar, gerek mikroşimik analizlerle, gerekse Rad. I¹³¹ ile yapılan çalışmalarla açığa çıkarılmıştır. Kimyasal olarak kolloid, iyotlu bir glikoprotein olan tiroglobulin'i ve çeşitli enzimleri ihtiva etmektedir. Tiroglobulin'de ise, galaktoz, mannoz ve fruktoz gibi karbonhidratlar ayrıca iyotlu amino asitler bulunmaktadır. Bu amino asitler tiroid bezinin aktif salgısı olan, tiroksin (tetraiyoda tironin = thyroxin) ile triiyoda tironin ve diiyodotironin'dir. Her üçüde tiroid bezi hormonları olup kalitatif yönden aynı yapıda iselerde, etkinin sürati ve şiddeti bakımından fark gösterirler. Tiroid bezinde, günde ortalama 200 mikrogram tiroksin yapılır ve salgılanır.⁴⁰

Bunların yanında kolloid sıvısının yapısında follikül hücreleri tarafından salgılanan, proteaz ve katepsin gibi enzimlerde bulunur. Bunlar gereğinde tiroglobulini daha küçük molekül guruplarına parçalar ve tiroksin ile diğer hormonlarıda açığa çıkarır. Bu şekilde hormonların kana geçebilme imkânı meydana gelmiş olur.

Ayrıca, kolloidin yapısında RNA'nın (ribonükleik asit) bulunup bulunmayışı hâlen tartışma konusudur.

Kolloidini boşaltan follikül gergin durumunu kaybetmekte, kıvrıntılı ufak kesecikler hâlini almaktadır. Kesitlerdeki masif hücre adacıkları, bu folliküllerin kısımlarıdır. Boşalmış olan folliküler genellikle birkaç saat içerisinde tekrar kolloid sıvısı ile dolmaktadır. Bu durum, follikül hücrelerinin ne kadar aktif bir hücre özelliği taşıdığını göstermektedir. Fakat bazı patolojik durumlarda ve özellikle yaşlılıkta, bu özellik

kısmen kaybolmakta, hücreler yassılaşmakta, ara bağ dokusu çoğalmakta, kolloid sıvısı koyu, konsantrik bir materyal özelliğini almakta ve hormon yapabilme gücü **sayıflamaktadır.**⁴¹

C- Tiroid Bezinin Fonksiyonu ve Kontrolü :

Tiroid bezinin çalışması bir adenohipofiz salgısı olan T.S. H. (thyroid stimulating hormon, thyrotrophin) tarafından kontrol edilir. Organizmada T.S. H. 'nın etkileri şunlardır.⁴²

- 1) Folliküllerde yer alan tiroglobulin'in proteolizini hızlandırarak dolaşıma daha fazla miktarda tiroksin hormonu verilmesini sağlar.
- 2) İyot pompasını, yani tiroid bezinin dolaşımından iyodür alabilme miktarını arttırır. Bu durumda bezdeki iyodür miktarı artar, kanda ise azalır.
- 3) Tiroid bezi hücrelerinin büyüklükçe yâni hacimce genişlemelerini sağlar, salgı fonksiyonunu arttırır.

Tiroid hormonlarının organizmaya tesirleri ise şunlardır:

- 1) Hücre içi oksidasyonunu arttırır.
- 2) Karbonhidrat metabolizmasına tesir eder. Bu şekilde organizmanın bazal metabolizmasını ve vücut ısısını normal bir seviyede tutmada önemli görevi olmaktadır.
- 3) Vücudun mental ve fizik gelişmesine tesir eder.
- 4) Kemiğin normal gelişmesinde önemli rolü vardır.
- 5) Elektrolit ve protein metabolizmasına tesir eder.
- 6) Sinir sisteminin iritabilitesini kontrol eder.
- 7) Kalbin çalışmasını hızlandırır.
- 8) Cinsiyet bezlerinin ve timusun normal çalışmasında görevlidir.

Bezin hipofonksiyonu (hypothyreosis) halinde, çocuklarda kretinismus denilen cücelik tablosunun meydana geldiği görülür. Gelişkin şahıslarda hipofonksiyonun görülüşü, myxodem denilen hastalık tablosunu gösterir. Deride ödem olur ve dermada mukus özelliğinde maddeler birikir, kıllar dökülür, şahıslarda budalalık belirtileri görülür.

Tiroid bezinin hiperfonksiyonunda (hyper thyreosis) bütün hayat olayları çabuklaşır, metabolik hadiseler çoğalır ve sinir sisteminin aşırı uyarıklığı meydana gelir.

Tiroid bezinin büyümesi ise (Goitre, struma) bezin hem azalması ve hemde artan fonksiyonu ile ilgili bir durumdur.

III- TİROİD BEZİNİN ULTRASTRÜKTÜRÜ:

Tiroid bezi parankimasında çeşitli hücreler bulunur.

A- Follikül Hücreleri,

B- Parafolliküler Hücreler,

C- Kolloid Hücreleri

D- Ultimobronşiyal Cisimler.

A- Follikül Hücreleri :

Esas hücreler ve kromofob hücreler olarak da isimlendirilirler.

Tiroid follikül duvarını döşeyen hücrelerin % 90'ından fazlasını meydana getirirler. Follikül lümenindeki kolloid sıvısını, dolayısıyla aktif tiroid hormonlarını salgılayan hücrelerdir. Follikül hücreleri yıllarca ve ilgi ile incelenmiş hücrelerdir.^{43,44,45}

Follikül hücrelerinin ince yapısı, diğer salgı yapan organların epitel hücrelerine benzemektedir. Apikal bölgeye iyi gelişmiş mikrovilluslar, iyi gelişmiş ve geniş sisternalı granüllü endoplazma retikulumu, genellikle çekirdek ile apikal yüz arasında bulunan Golgi kompleksi, değişik büyüklükte ve sitoplazmaya yayılmış salgı granülleri, sitoplazmada yaygın bulunan sık kristal mitokondrionlar ve bazal yüzde dikkati çekecek derecede belirli bazal hücre katlantıları, follikül hücrelerinde göze çarpan belli başlı morfolojik yapılarıdır. Çekirdek genellikle yuvarlak ve yuvarlağımsı olup, hücrelerin bazalinde yer alırlar.⁴⁶

1- Follikül Hücrelerinin Apikal Yüz Özellikleri
ve Mikrovilluslar :

Kaba bir bakışta, sitoplazmanın geriye kalan kısımlarına göre daha koyu bir görünüşü olduğu dikkati çeker. Bu görünüş farkı daha çok,

bu bölgede bulunan hücre içi damlacıklarının çokluğundan ileri gelmektedir. Bunların yanında granüllü endoplazma retikulumu genişlemiş sisternalarıyla ve membranlı yapısıyla bu bölgede görülmektedir.

Bütün follikül hücrelerinin apikal yüzleri "ünit zar" ile kaplı, çok sayıda parmak şeklindeki mikrovilluslara sahiptir. Bu sitoplazmik uzantılar kolloid sıvısı içerisine doğru uzanmakta olup, sayıları ve boyutları, çeşitli şartlara ve patolojik durumlara göre değişiklik göstermektedirler. Normal fonksiyonda olan tiroid bezlerinde, longitudinal kesitlerde sayıları 5-20 arasında değişmektedir. Fakat gerek soğukta bırakılan hayvanlarda olsun, gerekse T.S.H. (Thyrotrophin, thyroid stimulating hormone) ile uyarılan hayvanlarda olsun, mikrovillusların sayısı artmaktadır.¹⁰

Uzunlukları 0,3-0,4 mikron, çapları ise 0,06-0,01 arasında değişmektedir. Bazı durumlarda, kolloid benzeri madde ile dolu ufak mikrovesküllere, kolloid sıvısından hormonların rezorpsiyonu esnasında rastlanılmaktadır. Ayrıca, her zaman görülmeyen ve önemi henüz tamamiyle açıklığa kavuşmayan kinosilyumlama rastlanılmıştır. Bunlar 0,8-2 mikron uzunluğunda olup, her biri (3) adet mikrotübülüslerden meydana gelen, (9) adet paralel filâmaları ihtiva etmektedirler. Bu tip kinosilyumlara daha çok insan tiroid bezinde rastlanılmaktadır.

Follikül hücrelerin apikal bölgesinde yer alan bir diğer morfolojik yapı, yan yüzlerde bulunan ve diğer follikül hücreler ile bağlantıyı sağlayan, sıkı bağlantı yani terminal bar (zonula okludens) dir.

2- Endoplazma Retikulumu

Her iki endoplazma retikulumuna da rastlanmakla beraber, granüllü endoplazma retikulumu daha çoktur. Granüllü endoplazma retikulumunun tubuluslarının içleri orta derecede yoğun ve salgının öncüsü olan

bir madde ile doludur. Yassılaşımiş, yani fonksiyonu azalmış olan follikül hücrelerinde uzamış ve daralmış sisternalarıyla, az miktarda görürlürler. Aktivitesi artmış olan follikül hücrelerinde ise, sisternaları genişlemiş ve dilate olmuş bir şekilde gözlenirler. Granüllü endoplazma retikulumu genellikle vesikullerden ve ağ biçimindeki tubuluslardan meydana gelir. Endoplazma retikulumu membranları apikal membrana paralel olarak seyretmekte ve hücrenin orta kısımlarında daha iyi gelişmiş olarak görülmektedirler. Endoplazma retikulumu zarları osmiofiliktir ve 50-60A° kalınlığındaki iki paralel zardan meydana gelen bir yapısı vardır. Yüksek elektron dens olan 130-150 A° çapındaki ribozomlara yani ribonukleprotein taneciklerine, 150-300 A° uzunluğundaki ince iplikçiklerle bu zarlara bağlı olduğu görülür. Bunların yanında, sitoplazma içerisinde serbest olarak dağılmış bulunan, rozet şeklindeki ribozom topluluklarına, yani "polizom"lara rastlanılmaktadır. Polizomlar yuvarlak veya oval görünüşlerine rağmen, yüksek elektron mikroskopik büyütmelelerde, dens bir aksise bağlı olan 4-6 koldan meydana gelmiş yıldız şekilli (helikoidal) bir yapıları olduğu görülür.

Ribozom taneciklerinin endoplazma retikulumuna iplikçiklerle bağlı olanları, sitoplazmada serbestçe yayılan ribozomlara göre daha denstir. Bu özellik ise, yapılarında bulunan (RNA)'nın daha fazla oluşundan ileri gelmektedir.

Granüllü endoplazma retikulumununun tiroid hormonlarını sentezde en önemli rolü oynadığı ve salgının ilkel yapılarını sentezden sonra kanalikülleri ile Golgi kompleksine taşıdığı, işaretli amino asitler kullanılarak, elektron mikroskop ve otoradyografi tekniğiyle gösterilmiştir.⁴⁷

3- Golgi Kompleksi (Golgi Apareyi):

Sıçan tiroid bezinin follikül hücrelerinde sıklıkla görülmekte olup, genellikle supranükleer, yani çekirdek ile apikal yüz arasındaki sahada bulunmaktadır. Fakat infranükleer, yani çekirdek ile bazal yüz arasında da görülebilmektedir. Düzgün yassı keseciklerden veya paralel membranlardan, ufak vesiküllerden meydana gelmiştir. Golgi sahasındaki mikrovesiküllerin çaplarının 50-150 milimikron 400-800 A⁰'na kadar değiştiği ve orta densitede bir madde ile dolu olduğu bildirilmiştir.⁸ Vesiküller membranlarla sarılmış olup, vakuollerle bitişik durmaktadırlar. Ufak Golgi vesiküllerinin hemen etrafında, daha büyük ve yoğunluğu daha az olan granüllerde bulunmaktadır.

Golgi apereyinin, tiroid hormonlarının sentezinde, diğer salgı-lama özelliği gösteren epitel hücrelerinde olduğu gibi, salgıyı şekillendiren bir organel olduğu bildirilmiştir.⁸ Granüllü endoplazma retikulumundan gelen salgı öncülerinin burada olgunlaştırılıp, paketlenerek ufak vesiküller halinde sitoplazmanın apikal bölgesine gönderildiği ve bu ufak vesiküllerdeki salgı maddesinin follikül lümenine boşaltıldığı bilinmektedir.

Akut T.S.H. Uyarımından, soğuk stresinden ve iyottan fakir gıda maddelerinin hayvanlara verilmesinden sonra; sıçan tiroid bezi follikül hücrelerinde Golgi kompleksinin hipertrofiye uğradığı, vesiküllerin sayıca ve hacimce arttığı, salgı yapımının daha da hızlandığı görülmüştür.⁹

4- Mitokondrion'lar :

Follikül hücrelerinde çok miktarda bulunan mitokondrionlar sitoplazmanın her tarafına dağılmışlardır. Özellikle hücrelerin orta ve

bazal kısımlarında çok, apikal bölgelerinde ise daha az sayıda bulunurlar. Uzunluğu değişiklik göstermekte, bazı durumlarda 3 mikrona ulaşabilmektedir. Eni 0,25 mikron civarındadır. Şekli genellikle oval ve çubuk gibi uzuncadır. Sayıları, organın fonksiyonel durumuna göre azalmakta ve artmaktadır. Yassılaştırmış follikül hücrelerinde sayıları azalmakta ve hacimleri ufalmaktadır. Fakat bunun yanında daha fonksiyonel olan prizmatik hücrelerde ise geniş hacimli ve çok sayıda bulunurlar.

Sığan tiroid bezi follikül hücrelerinin mitokondrionlarının ince yapısı, diğer epitel hücrelerindeki yapıya benzer. Yani iki tabakalı bir zar sistemi ile çevrili olan mitokondrionların, iç zarı matriksin içerisine doğru, uzunlu kısıklı ve longitudinal eksene dik olan uzantılar göndermektedirler. Bu uzantılar mitokondrionların kristalları olup, matriksi 300-800 Å⁰ luk dilimlere bölmektedirler. Kristallar arasındaki bölgede orta densitede bir matriks içerisinde ve kristalların üzerinde ince partiküllerin bulunduğu ve bunların solunum ve fosforilasyon yapan enzimlerden meydana geldiği kabul edilmiştir.⁴⁸

5- Çekirdek (Nukleus):

Genellikle ortada veya bazale yakın olarak bulunur. Yuvarlak veya hafif çentikli olup, sayısı ekseriya tektir. Fakat bazan birtek follikül hücrelerinde, iki veya üç adet bulunabilir. Belirli porusları bulunan, düzgün ve çift tabakalı bir zar ile sarılmıştır. Kesitlerde bir veya iki adet çekirdekcik görülebilir.

Çekirdeğin hacmi ve pozisyonu, follikül hücrelerinin fonksiyonuna bağlı olarak, daha genişleyebilmekte, uyarılmış hayvanlarda kromatini sıklaşmakta, bazı özel şartlarda da hücrenin apikal bölgesinde yer

almaktadır. Yüksek elektron mikroskop büyütmesinde, çekirdek zarı (karyoteka) 50-60 A⁰ kalınlığındaki iç ve dış kat ve bu iki kat arasında yer alan, 200-500 A⁰ kalınlığında, dansitesi az ve homojen bir madde ile dolu olan, perinükleer sisterna'dan ibarettir. Her iki zar periyodik olarak, 400-500 A⁰ çapında delikler (porus) ihtiva etmekte, bu şekilde oldukça aktif bir hücre olan follikül hücrelerinin çekirdek sıvısı (karyoplazma) ile sitoplazma arasındaki ilişki sağlanmaktadır. Dıştaki katin sitoplazmaya bakan yüzünde, ribozom tanecikleri bulunmaktadır.

Çekirdekte ayrıca çapları 150 A⁰'nu geçmiyen ve homojen olarak çekirdek sıvısı içerisinde yayılmış bulunan, ufak, dens ve osmofilik granülleri ihtiva etmektedir. Bu partiküller, çekirdeğin periferinde ve çekirdek zarına bitişik olan bölgede daha az olarak bulunmaktadır.

Çekirdekçik, genellikle yuvarlak şekilli olup, sentral bir yerleşimi vardır. Sayıları ve çapları uyarımlarla artabilmektedir.

6- Sitoplazma Granülleri :

Sitoplazmada yer alan granüller, her yönden heterojen bir görünüş verirler. Bu farklı görünüş, uyarılmış olan tiroid bezi hücrelerinde daha açık olarak belirlemekte olup, sayılarında, çaplarında ve densitelerinde açık farklılıklar göstermektedirler. Uyarılmamış olan sıçan tiroid bezi follikül hücrelerindeki granüller, bir kaç gurup altında incelenebilir.

a) Kolloid Damlacıkları :

Follikül lümenindeki sıvı ile aynı kimyasal özelliği göstermekte olup, Periodik-asid-Schiff (PAS) ile (+) reaksiyon verirler. Anilin boyalarıyla kolloid sıvısı ile aynı rengi alırlar. Özellikle sitoplazmanın

apikal sahasında bol miktarda bulunmakta olup, 0,5 - 2 mikron çaplarında, oval şekilli ve büyük hacimli vakuollerdir. Elektron mikroskopik preparatlarda, kolloid sıvısına benzeyen fibrilli bir görünüşleri vardır. Bu damlacıklara hücrelerin bazal kısımlarında da rastlanılmaktadır.^{49, 50}

b) Dens Cisimcikler :

0,2 - 0,4 mikron çapında, kolloid damlacıklarına göre daha ufak çaplı, fakat onlara göre çok daha koyu bir görünüşü olan granüllerdir. Gene kolloidal damlacıkların aksine, TSH uyarımına karşı hassas değildir. Asit fosfataz, esteraz, peroksidaz, sitokrom-oksidad, asit-alkalen fosfatazı ihtiva ettikleri gösterildiğinden, bu cisimciklerin lizozom oldukları kabul edilmektedir.^{51, 52} Golgi sahasına yakın komşuluk gösteren bu cisimciklerin, homojen bir yapıları vardır. 80-90 A^o çapında, üç tabakalı ünit zar ile çevrilidirler. "Zimogen benzeri granüller" olarak adlandırılmışlardır.⁵

c) Diğer Bir Granül Tipi :

Kolloid damlacıklarıyla, dens cisimcikler birleşmekte ve sonra bu yeni oluşan granül tipi hücrenin bazal kısmına doğru göç etmektedir.

Tiroglobulin moleküllerini kapsayan kolloid damlacıkları, lizozom karakterindeki dens cisimciklerle birleştiğinde, fagozom'ları oluştururlar.

d) Apikal Vesiküller :

Folikül hücrelerinin sitoplazmalarının daha çok apikal sahasında bulunan, ufak vesiküllerdir. Bunların, Golgi kompleksinden hücrenin apikal bölgesine gönderildiği ve içlerinde bulunan salgı maddelerini

follikül lümenlerine boşalttığı daha önce belirtilmişti.⁸

e) Yağ Damlacıkları :

Sıçan tiroid bezi follikül hücrelerinde az olmasına karşılık, insanda aynı hücrelerde daha bol olarak gözlenmiştir. Koyu ve osmiofilik granüller halinde görünürler.

Bunların yanında, özellikle yaşlılarda follikül hücrelerinin sitoplazmalarında lipofüksin pigmentinde rastlanılmaktadır.

7- Yanyüz Özellikleri :

Tiroid bezi follikül hücreleri 70-80 A⁰ kalınlığında üçlü bir "ünit zar" ile çevrilidir. Yan yüzlerde her follikül hücresi, komşu hücrelerden 150-300 A⁰'lük bir hücreler arası sahası ile ayrılmıştır. Lateral plazma zarları genellikle birbirlerine paralel seyrederek ve yan yana duran hücreleri ayıran iki düzgün çizgi şeklindedir. Bunun yanında bazen lateral plazma zarlarında eldiven parmağı şeklinde "iç zar katlantılarına" (invaginasyon) rastlanılmaktadır. Uyarılmış sıçanların tiroid bezi follikül hücrelerinde bu katlantıların arttığı, hatta yumak şeklinde kıvrımlar gösterdiği görülmüştür.

Hücreler arası saha, "sement" denilen bir madde ile doludur. Bu madde iki hücreyi birbirine yapıştırır. Ayrıca yan yüzlerde, apikal kısımlarda sıkı bağlantıya (zonula okludens) ve bazale yakın olan kısımlarda desmozomlara (makula adherens) rastlanılmaktadır. Diğer epitel hücrelerindeki gibi desmozomlar, ince filâmanları (tonofilâman) ihtiva eden, elektron dens iki simetrik sitoplazma plağından ibarettir. Her bir dens plâk 150-200 A⁰ çapında olup, aralarındaki hücreler arası saha normalden biraz daha geniştir.

8- Bazal Yüz Özellikleri :

Tiroid bezini oluşturan tiroid folliküllerinin periferi, hiçbir kesiklik göstermeyen düzgün bir bazal lamina ile çevrelenmiştir. Bazal lamina follikül hücrelerinin bazal kısımları ve perifollikül kapillerlerle bitişiktir. Bu bölge birkaç kısımda incelenebilir.

a) Bazal Hücre Zarı:

Bu kısımda follikül hücrelerinin, hücre zarları aşırı katlantılar gösterirler. Bu şekilde değişik genişlikte kompartımanlara ayrılan follikül hücrelerinin bazal kısımlarındaki bölümlerde, mitokondrionlar, dens cisimler ve değişik çapta veziküller bulunmaktadır. İnsan tiroid bezi follikül hücrelerinde bu katlantıların normal şartlarda dahi son derece derin ve çok sayıda olduğu görülür. Uyarılmış olan sıçanlarda da, bu katlantıların daha arttığı dikkati çekmektedir.

b) Bazal Lamina:

300-500 A° kalınlığında olup alçak densiteli bir görünüştedir. İçerisinde uzunluğuna ve enine kesilmiş kollagen fibrilleri yataklanmıştır. Yer yer bu kısımda veziküllerde rastlanılmaktadır. Bunlar kapillerlere geçecek olan hormonları bulunduran vesiküllerdir.

c) Kapiller :

Bazal lâmina altında kapiller bir ağ gözlenir. Kapiller endotele bazal lamina ile bitişiktir. Bir kısımda, yani çekirdeğin yer aldığı kısımda dardır ve ince bir sitoplazma uzantısı hâlinde görülmektedir. Arada yer yer pencereci gibi gözükür, fakat 50-60 A° kalınlığında ince bir zar ile kaplıdır. Bunlar, kandan follikül hücrelerine ve follikül hücrelerinden kapillerlere madde geçişini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca,

endotel sitoplazmasında mikroveziküllere sıklıkla rastlanılmaktadır.

9- Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgilama

Olayı :

Sentezleme olayını en iyi belirleyen çalışmalar, işaretli I^{125} ve I^{131} kullanılarak ve aynı zamanda tiroid hormonlarının yapısına giren amino asitlerden birisi olan ve tiryumla (H^3) işaretli olan leucin kullanılarak yapılmıştır.^{4,6,47} Bu çalışmaların sonuçlarına göre tiroid bezi follikül hücrelerinde sentezleme ve salgılama olayları şu safhalarda incelenebilir.

a) Follikül Hücrelerinde İyod'un Konsantrasyonunun Arttırılması ve İyod'un Oksidasyonu:

İyod, tiroid bezi hormonlarının sentezi için en gerekli bir madde olup, vücutta en çok bulunduğu organ da tiroid bezidir. Organizmadaki toplam iyod'un % 70-80'ninden fazlası bu organda bulunur. Radyoaktif I^{131} ile yapılan çalışmalarda, sodyum iyodür verilmesini takip eden birkaç saat içerisinde, enjekte edilen miktarın % 70'inden fazlasının tiroid bezinde toplandığı gözlenmiştir.⁵³

İyod'un tiroid follikül hücrelerine alınışı, basit bir fiziksel olay şeklinde değil, aktif-transport ile olmaktadır. Follikül hücrelerinin ilk kez bazal kısımlarında meydana gelen bu olaydan sonra, iyon halinde olan iyod, organik iyod'a oksitlenir ve derhal hormon sentezinde kullanılır. Bu oksidasyon işleminde peroksidaz enziminin rolü olduğu sanılmaktadır.

b- Thyroglobulin'in Sentezi ve Follikül lümenine salgılanışı :

İşaretli Leucin'in hücrelerde görüldüğü yerleri elektron mikroskopik otoradyografi tekniği ile takip ederek, bu sentez işlemi anlaşılabilir. 680.000 - 700.000 Mol. ağırlığında ve PAS (+) reaksiyon veren tiroglobulin moleküllerinin sentezinin ilk defa endoplazma retikulumu zarlarının dışında yer alan ribozomlarda başladığı gözlenmiştir. Radyoaktif Leucin injeksiyonundan 10' sonra, işaretli spiral filâmanlar, membranların dış yüzlerinde bulunmuştur.⁶

Leucin injeksiyonundan 30 dakika sonra, işaretli grenler ilk defa follikül hücrelerinin bazalinde görülür. 4 saatte follikül hücrelerinin apikalinde görülen grenler 36 saat sonra, kolloid sıvısı içerisinde gözükmemektedir. Bu şekilde thyroglobulin sentezinin 36 saatte tamamlandığı söylenebilir. İlk defa thyroglobulin moleküllerinin polipeptid kısımları, subunitler halinde sentezlenir. Burada bu ufak moleküller birleşip, monoiyodotirozin, diiyodo tirozin ve tetraiyodo tirozin (= thyroxin) meydana gelir. Bu hormonlarında globuline bağlanmasıyla, thyroglobulin sentez edilmiş olur.

Karbonhidratlardan mannozün sisternalarda tiroglobuline ilave edildiği gösterilmiştir. Sonra bu sentez edilen proteinler, endoplazma retikulumu kanallarından Golgi kompleksine geçmektedirler. İşaretli glukoz ile yapılan çalışmalarla, Golgi kompleksinde karbonhidratlardan diğerlerinin, yani glukoz ve galaktozunda tiroglobuline ilave edildiği ve bu şekilde tiroglobulin sentezinin tamamlandığı gösterilmiştir.⁵⁴

Golgi kompleksinden ise, henüz iyodlanmamış olan thyroglobulinler, ufak veziküller şeklinde apikal bölgeye gönderilmektedir.⁵⁵ Thyroglobulinin, follikül lümenine salgılanış şekli ilk defa Bensley (1916) tarafından tarif edilmiştir.³ Thyroglobulini ihtiva eden mikroveziküller, daha önce tarif edilen "apikal vezikülleri" oluştururlar. Bunlarda, apikal hücre membranı ile birleşmekte ve sonradan hücre zarı ile vezikül zarı eriyip, veziküllerin içerisindeki sekret, follikül lümenine boşalmaktadır. Bu, klasik histolojiden bilinen "merokrin tip salgılama'ya" uyar. Deşarjdan sonra ise, hücre zarı tamir edilir. T.S.H. (Thyroid Stimulating Hormone) uyarımı gibi bazı özel durumlarda ve bazı patolojik şartlarda, "holokrin tip salgılama'da" tarif edilmiştir.

c - Thyroglobulin'in İyodlanması:

Bu olayın meydana geliş yeri hakkında değişik fikirler söylenilmiştir. Fakat işaretli I¹²⁵ ve I¹³¹ kullanılarak, thyroglobulinin iyodlanmasının ekstra selluler olarak, yani kolloidin içerisinde, follikül lümeninde meydana geldiği gözlenmiştir.

Thyroglobulin molekülünün göç etme hızı, takriben 3 mikron/saat-tir. 15-20 mikron çapındaki follikül lümeninin merkezine göç edebilmesi için oldukça uzun bir zamana ihtiyaç vardır. Thyroglobulin molekülüleri işte bu göç esnasında kolloidin periferinde ve hücrelerin apikal bölgesinde ilk defa iyotlanmaktadır. Daha sonra iyotlanma olayı sıklaşmakta, aktif iyotlanma sahaları olarak, hücrelerin apikal yüzeylerindeki mikrovillusların civarında ve follikül lümeni ile follikül hücreleri arasındaki dar bölgeler göze çarpmaktadır.

d- Kolloidin'in Rezorpsiyonu ve Kana Boşaltılması:

Reporpsiyon hadisesi, pinositoz yani "hücresinin sıvı içmesi" ile meydana gelmektedir. Bu olayda ilk defa enzim hidrolizi veya proteolizin olması lazımdır. Çünkü, thyroglobulin molekülü büyük bir moleküldür ve apikal sitoplazma zarı ile, bazal hücre zarından ve bazal laminadan geçemez. Bunun için thyroglobulin bir proteaz ile amino asitlere parçalanır.⁵⁶ Yeni meydana gelen moleküller arasında, aktif tiroid hormonları olan tetraiyodo tironin (thyroxine) ve triiyodo tironinde vardır. Bu hidroliz için lüzumlu olan enzim ise, genellikle epitel hücrelerinin sitoplazmalarının apikal kısımlarında bulunur. Bu duruma göre kolloidin periferi ve hücrelerin apikal yüzlerinin, thyroglobulinin hem iyotlanması, hemde rezorpsiyonu için aktif olan bölgelerdir.⁵⁷

Pinositoz ile hücreye alınan maddeler, sitoplazma içerisinde, 1-2 mikron çapındaki büyük vakuoller halinde görünürler. PAS (Periodic acid - Schiff) ile (+) reaksiyon veren ve elektron mikroskopik olarak ünitlerle çevrili olan bu granüller, daha önceden tarif ettiğimiz "kolloid damlacıkları" dırlar. Bu granüller hücrenin apikalinden, bazaline yaklaşık olarak 90 dakika taşınmaktadırlar.⁵⁸ Diğer taraftan, bazal kısımlardan, yani granüllü endoplazma retikulumu sisternalarından, apikale taşınan granüller veya veziküllerde mevcuttur. Elektron mikroskopik preparatlar da, bunlardan hangisinin apikalden bazale, ve hangisinin bazalden gelip bu bölgede yer aldığını anlamak güçtür. Araştırmacıların çoğu, daha önce belirtildiği gibi, "kolloid damlacıkları"nın salgı granülleri olmadığını, fakat kolloidin rezorpsiyonundan meydana gelmiş vakuoller olduğunu kabul etmektedirler.^{4, 5, 47, 51, 52}

Kolloid damlacıklarından enzimatik hidroliz ile tiroksin ve trii-yodotironin ayrılabilir. Lizozomal özellikteki dens cisimcikler, asit fosfataz ve esteraz gibi enzimleri taşıdıklarından, kolloid damlacıkları ile birleştiğinde, onları hidrolize etmektedirler. Sonra hücrenin bazal kısımlarına taşınan bu vakuollerdeki hormonların, kan ve lenfa kapillerlerine ne şekilde geçtiği, kesinlikle belli olmayan bir evredir. Geçiş işleminin genellikle ufak veziküllerle olduğu kabul edilmektedir. Bu mikroveziküller, bazal laminanın üzerinde ve kapiller endoteli üzerinde de sıklıkla görülmektedir.⁸ Bunların yanında, hormonların serbest olarak bazal laminadan ve kapiller endotelinden kana geçtiğini kabul edenler de vardır.

B- Parafoliküler Hücreler :

Bu hücreler, tiroid bezi folliküllerinin duvarını oluşturan ikinci tip hücrelerdir. Sayıları, follikül hücrelerine göre oldukça azdır. Değişik yapıları yönünden morfoloğların ve salgıladığı hormon yönünden de fizyoloğların dikkatini çekmiştir. İnce yapısı, özellikle sıçan tiroid bezlerinde yakın senelerde yapılan çalışmalarla, açığa kavuşturulmuştur.

İlk defa 1876'da Baber² tarafından, tiroid bezi parankimasında, follikül hücrelerinden farklı olan ikinci tip bir hücrenin bulunduğu bildirilmiştir. Yıllarca sonra, 1932 yılında, Nonidez,⁵⁹ köpek tiroid bezlerinde, arjirofilik granülleri olan hücreleri açıkça tariflemiştir. Elektron mikroskopunun biyolojik araştırmalarda kullanılmasından sonra, 1953 yılında Ludwig⁶⁰ bu hücrelerin follikül hücrelerinden farklı bir salgı aktivitesi olduğunu bildirmiştir. Aynı yıllarda bu hücre üzerinde daha başka çalışmalarda yapılmıştır.^{61,62}

1960 yılından sonraki çalışmalar, bu hücrelerin bir kalsitonin (thyrocalcitonin) hormonunu salgıladığı, daha önce bildirilen makalelerin aksine pasif bir hücre olmayıp, fonksiyonca aktif bir özelliği olduğunu göstermiştir.^{5,63}

Işık mikroskopik sonuçlara göre; parafoliküler hücreler, follikül hücrelerinden daha açık renkte görülmekte, soluk sitoplazmaları ve hafif boyanan çekirdekleriyle dikkati çekmektedirler. Bu hücreler folliküllerin duvarlarında görüldüğü gibi, özellikle köpek tiroid bezlerinde, folliküller arasındaki bölgelerde de görülmektedir. Sayıları, bezin total hücre popülasyonunun ancak % 2-5 'idir. Gümüş gibi ağır metal tuzları ile boyandığında, koyu granülleri ile göze çarparlar.⁵⁹

Parafoliküler hücrelerin nereden geliştikleri, hâlâ tartışma konusudur. İlk defa Godwin⁶⁴ tarafından takdim edilen bir hipotezde, bu hücrelerin ultimobronsiyal cisimden geliştiği ve bu sebepten embriyolojik olarak follikül hücrelerinden farklı olduğu belirtilmiştir. Fakat ultimobronsiyal cisim üzerinde yapılan son çalışmalar, parafoliküler hücrelerin bu cisimcikten geliştiği fikrini desteklememektedir.^{14,15,16} Bu konuda bildirilen diğer bir hipotez ise, parafoliküler hücrelerin follikül lümeni ile ilişkisini kaybetmiş follikül hücreleri olduklarıdır.^{5,9,65}

Tiroid bezinin embriyolojisi üzerinde yapılan yeni çalışmalarda, parafoliküler hücrelerin, dolaysız olarak bir grup ilkel tiroid bazı epitel hücrelerinden farklandığı, elektron mikroskopik olarak gösterilmiştir.²⁴

Parafoliküler hücrelerin ultrastrüktürleri özellikle sıçanlarda yapılan elektron mikroskopik araştırmalarla açığa kavuşturulmuştur.

Yapılmış olan birçok çalışmaların birleştiği genel fikir, bu hücreleri en iyi karakterize eden yapının, takriben 2000 A^o çapındaki, ünit zarla çevrili yoğun boyanan granüllerin oluşudur.⁶⁶

Kalın kesitlerde genellikle tek, bazende guruplar halinde, follikül hücreleri ile bazal lamina arasında yer aldığı gözlenmiştir. Bu hücrelerin follikül lümenleri ile ilişkileri tarif edilmemiştir. Ancak sıçanlarda yapılan bir çalışmada, bir tek parafolliküler hücrenin, follikül lümeni ile ilişkisi olduğu ve granüllerindeki salgıyı lümene boşalttığı gösterilmiştir.¹³

Bunların yanında, interfolliküler sahada, poligonal şekil gösteren parafolliküler hücre topluluklarına rastlanılır. Yalnız, bunların tiroid folliküllerinde olduğu gibi, ortak bir bazal laminaya sahip olmadıkları dikkati çekmektedir.⁶⁷

1) Plazma lemma : Ufak mikroskop büyütmelerinde, 90 A^o kalınlığında, tek ve koyu bir çizgi halinde gözükür. Fakat büyük büyütmelerde, iyi bilinen üç tabakalı "ünit zar" yapısı meydana çıkar. Zar yapısı genellikle düzgündür. Bir parafolliküler hücrenin, diğer parafolliküler hücrelerle ve follikül hücrelerinin zarlarıyla aralarında takriben 140 A^o luk bir aralık mevcuttur. Bu aralıkta, yer yer genişlemeler görülür. Bu kısımlar, parafolliküler hücrelerde bulunan desmozomların bulunduğu bölümlere uymaktadır. Fakat parafolliküler hücreler ile, follikül hücreleri arasında hiç desmozoma rastlanmamıştır. Bazen parafolliküler hücrelerin interfolliküler sahaya bakan hücre zarı, çentikler ve şişkinlikler yapacak şekilde düzensizlikler göstermektedir.⁶⁸

2- Çekirdekleri : Hücrelerin merkezlerinde lokalize olmuş olup, yuvarlak şekilli ve follikül hücrelerinin çekirdeklerinin aksine olarak, düzgün membranlıdırlar. Her hücrenin çekirdeği, bir veya birden fazla çekirdekçiğe sahiptir.

3- Granüllü Endoplazma Retikulumları: Daha çok hücre sitoplazmasının granüllerden fakir olan bölgelerinde yer alır. Bu kısım genellikle, parafoliküler hücrelerin bazal laminaya uzak olan diğer kısımlarına rastlar. Endoplazma retikulumu sisternaları yassı olup, hücre zarına paralel olarak seyretmektedirler. Sisternalar düzgün ve 250-300 A° civarında genişlikleri vardır. Bu genişlik, follikül hücrelerinin sisternalarının genişliğine göre oldukça dardır. İçlerinde az yoğunlukta madde bulunur. Sisternaların dış yüzeylerinde ribozomlar oturmuştur. Sisternaların arasındaki sitoplazma matriksinde de, ribozomlar ve polizomlar yer alır.

4- Golgi Kompleksi : Çok iyi gelişmiştir. Genellikle, endoplazma retikulumu kesecikleriyle ilişkileri olmaktadır. Uzamış ve yassılaştırmış tubuluslerden, oval veya yuvarlak keseciklerden oluşmuştur. Yoğunlukla çekirdek civarında yer alırlar.

Golgi kompleksinde bulunan bir kısım veziküller, kısmen dolu olarak gözükmektedirler. Bunların yanında ise, içleri tamamen dolu, yoğun ve üçlü zarla çevrili veziküllerde rastlanılır. Bunlar ise, bilinen parafoliküler hücrelerin granüllerine uymaktadırlar.

Normal Golgi kompleksi keseciklerini sınırlayan zar, takriben 60 A° kalınlığında düzgün bir zardır. Diğer, koyu granüllü veziküllerin zarları ise, 100-200 A° arasında değişmektedir.

Golgi kompleksinde, yukarıda belirtilen komponentlerin yanında, 450-800 A° çapındaki ufak veziküllerden bol miktarda bulunmaktadır. Bunlar Golgi tübülüslerinin konveks ve konkav yüzlerinde bulunmakta olup, 60-70 A° lük düzenli bir zar ile çevrilidirler.

Bazan Golgi kompleksi sahasında, fibrillere de rastlanılmaktadır. Bunlar, 50 A° çapındaki, 5-6 adet fibrillerin birbirine paralel seyretmelerinden meydana gelmektedir.¹¹

5- Mitokondrion'lar : Sitoplazmada yaygın olarak görülürler. Çapları ve şekilleri değişik olabilir. Uzun, silindir şeklinde veya oval yapıda görülebilir. Kristalları az olup, yüksek dansiteli ince granüler yapıli matriksleri vardır.

6- Lizozom'lar : Asit fosfataz ile pozitif reaksiyon verirler. Follikül hücrelerinde de aynı morfolojik yapılarla rastlanılmakta olup, sayıları parafolliküler hücrelerde daha fazladır. İlk bakışta hücrelerin özel granülaları ile morfolojik yönden benzerlik gösterirler. Fakat granüllerden daha geniş çapta oluşları, 90 A° kalınlığındaki ünit zarları ve granüllerde görülmeyen çok koyu yapısıyla, parafolliküler hücrelerin özel granüllerinden kolaylıkla ayırt edilebilirler.

7- Özel Granüler : Çapları 1000-1800 A° arasında değişen yuvarlak veya oval yapılardır. Her bir granül, 60-70 A° kalınlığında, üç Zar ile tabakalı bir zar ile çevrilmişlerdir. / Granüllerin matriksi arasında, daha az yoğunlukta bir alan bulunur.^{69, 70}

Lizozom'lara benzetilebilen bu granüller, hücrede sitoplazmanın her tarafına homojen bir şekilde dağılmamışlardır. Sitoplazmada az buldukları kısımlarda, Golgi kompleksi ve endoplazma retikulumu bulunmaktadır.

Parafoliküler hücrelerde, bunlardan başka değişik yönlere doğru seyreden, çok miktarda mikrotubulus'lar da bulunur. Ayrıca, 0,5-1 mikron çapında, içerisinde lamelli şekilleri, vezikülleri ve değişik çaptaki granülleri ihtiva eden, zarla çevrili otofajik vakuollere'de rastlanabilmektedir.

Histokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalar, parafoliküler hücrelerin, follikül hücrelerinden, değişik bir salgı aktivitesi olduğunu göstermiştir. Bu hücrelerin salgı maddelerinin, nötral mukopolisakkaritleri, glikoproteinleri ve proteinleri ihtiva ettiği gösterilmiştir.⁷¹ Histokimyasal çalışmalar, bu hücrelerin yüksek oksidatif enzim aktivitesine sahip olduğu, özellikle mitokondrionlarda alfa - gliserofosfat dehidrogenaz aktivitesinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. 1965'de Foster bir hipokalsemik hormon olan kalsitoninin bu hücrelerden salgılandığını göstermiştir.⁶³

C- Kolloid Hücreleri :

Follikül duvarlarında, esas hücreler arasında yer alan ve nâdir olarak rastlanılan diğer bir hücre tipidir. Tek veya guruplar halinde görülür. Granüllü, koyu ve homojen sitoplazmaları, piknotik ve koyu çekirdekleri vardır.

Genel olarak iki gurup altında incelenirler.⁷² Birinci tipleri, çap ve şekil yönünden, komşu normal hücrelerine benzerler. Normal bir çekirdekleri vardır. Sitoplazmada çekirdek çevresindeki granüllü endoplazma retikulumunun son derece dilate olan bir tek tubulusu tarafından doldurulur. Hücrede normal sitoplazmik organeller, bu genişlemiş sisterna membranı ile, hücre zarı arasındaki dar sitoplazmik sahada, sıkışmış olarak bulunurlar.

İkinci tip hücreler ise, ışık mikroskopik preparatlarda kolloid ile dolu imiş gibi gözükür. Elektron mikroskopunda da bu hücrelerin sitoplazması, kolloid özelliğinde, ince granüllü bir madde ile dolu olarak görülmüştür. Hücreler, normal görünüşlü tiroid folliküllerinin bazılarında, tek veya ikili, üçlü guruplar halinde görülür. Hücre zarı ise yer yer şişkin ve parçalıdır. Çekirdeklerinde piknozise doğru gidişi, bu hücrelerin, ölüme giden hücreler olduğu fikrini vermektedir.

Normal insan tiroid bezinde de görülen bu hücrelerin dejenerasyona yönelen, follikül hücreleri olduğu kabul edilmiştir. Bir kısım araştırmacılar bu hücrelerin sitoplazmalarındaki kolloide benzer sıvının, follikül lümeninden gelmiş olduğunu kabul ederler.³ Diğer bir gurup araştırmacılar ise, hücredeki sentezleme mekanizmasının, salgılama işlemine göre son derece fazla olduğunu ve bunun sonucunda meydana gelen çok miktardaki kolloid damlacıklarının birleşerek, büyük bir kitle yaptıklarını savunmaktadırlar.⁷² Bu fikirlerden hangisinin doğru olduğunu söylemek, bugün mümkün değildir.

D- Ultimobronşiyal Cisimler :

Bu cisim, embriyolojik dönemlerde 5. yutak cebinden gelişen ve 6. haftada yerinden göç edip, tiroid bezinin parankiması içerisine yerleşen oluşumdur. Önceleri tiroid bezi içerisinde lüzumsuz bir artık olarak kabul edilen bu yapı, daha sonraki yıllarda bir gurup araştırmacı tarafından, tiroid bezinin gelişmesinde indüktif tesiri olduğu kabul edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, bu yapının ince yapısı açıklığa kavuşturulmuştur.^{14,15,16}

Ultimobronşiyal cisim kalın kesitlerde, koyu yapısı ve değişik görünüşüyle, diğer normal tiroid bezi folliküllerinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Ortalarında bir lümenleri olan, çok katlı epitel ile çevrili olan oluşumlardır. Bir lümeni çeviren üç veya dört sıralı epitel den meydana gelir. Lümen etrafındaki hücreler, genellikle kısa ve seyrek mikrovillusları ihtiva eden, kübik veya alçak silindirik epitel özelliğindedir.⁷³

(U) hücreleri olarak isimlendirilen bu hücreler, çok çentikli çekirdekleri ile kolayca dikkati çekerler. Sitoplazmada, özellikle apikal membran altında, 400 - 600 milimikron çapında, ufak, parlak apikal vesiküller mevcuttur. Yer yer tonofilâmanlara, dens cisimciklere ve bazende çekirdek ile apikal yüz arasındaki sitoplazma bölgesinde, Golgi kompleksine rastlanılır. Mitokondrionlar sitoplazmada rastgele dağılmışlardır. Çeşitli hücrelerde yan yüzlerde desmozom'lara (makula adherens) sıklıkla rastlanılır.

Lümeni çeviren hücrelerin bazılarında sitoplazma granüllerle tamamen dolu olarak gözlenir. Bu hücrelerin hücre zarına yakın bir sahada, yassılaştırmış çekirdekleri bulunur. Sitoplazmadaki granüller değişik densite özelliği göstermekte olup, çapları preparatlarda, bu granüllerden bazılarını, salgılarını lümene boşaltırlarken görmek mümkündür.¹⁴ İyi gelişmiş Golgi kompleksine, az sayıda mitokondrionlara, filâmanlara, serbest ribozomlara ve apikal yüzde mikrovilluslara sahiptirler. Hücrenin, komşu hücrelerle temasta olan yan yüzleri çok girintili, çıkıntılıdır. Desmozomlara sıklıkla rastlanılır.

Ultimobronşiyal cisimlerin dış kısımlarında yer alan hücreler, daha yassı olup, genellikle iki tabakalı görülmektedirler. Bu hücreler

arasındaki birleşme yeri, hücre zarının aşırı girinti, çıkıntılarıyla ve bol miktarda desmozomların mevcudiyetiyle karakterizedir. Sitoplazmada tonofilâman demetleri, ribozomlar ve mitokondrionlar bulunur.

Çekirdek büyük ve açık renkli olup, koyu bir çekirdekçiğe sahiptir.

Ultimobronşiyal cisimlerin lümenleri ise, kolloide göre daha koyuca görünen, yer yer vakuollu ve bazı hücre artıklarını ihtiva eden bir sıvıdır. Bu sıvı içerisinde yer alan hücre artıklarının, duvardan dökülen epitel hücrelerinin artıkları olduğu kabul edilmiştir.

Ayrıca birkaç sahada, normal follikül hücreleri ile, (U) hücrelerinin birlikte bir tek lümeni çevreleyecek şekilde dizilme gösterdikleri dikkati çekmiştir. Bu özel tip follikülü çevreleyen hücreler arasında bir karışıklık olmayıp, follikül hücreleri ile (U) hücreleri arasındaki geçiş yeri çok kesindir. Lümeni dolduran sıvı (U) hücrelerine yakın olan kısımlarında daha açık renkte, diğer kısımlarında daha koyu görünüştedir.

Daha önce bildirilenlerin aksine, parafolliküler hücrelerin ultimobronşiyal cisimden geliştiğine dair, halen kesin bir bulgu mevcut değildir.⁶⁴

Güvercin ve balıklarda yapılan son çalışmalar ultimobronşiyal cismin kalsitonini de ihtiva ettiği bildirilmiştir.^{16,74} Bu durum, ultimobronşiyal cismin fonksiyonunu anlayabilmek için, daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

IV- MATERYEL ve METOT :

Tiroid bezi histolojisi üzerinde çalışanlar, materyal olarak genellikle sıçan (rat) kullanmışlardır. Bu hayvan, tiroid bezi üzerinde yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda, standart bir materyal olmuştur. Bu çalışmada ortalama 200 gr. ağırlığında beyaz erkek sıçanlar (rat) materyal olarak kullanılmıştır.

Sıçanlar iki guruba ayrılarak takip edilmişlerdir. Bir gurup normal oda sıcaklığında, normal gıdalarla beslenerek muhafaza edilmiştir. Bu gurup sıçanlar, normal tiroid bezi yapısını görebilmek için "kontrol gurubu" olarak seçilmiştir. Diğer gurup ise, $+8 \pm 2 C^{\circ}$ lik soğuk odada bir hafta, normal gıdaları verilerek bekletildi. Bir hafta sonunda alınan sıçanların tiroid bezleri hayvanlar narkoz altında oldukları halde (0,20 cc nembutal intraperitoneal enjekte edilerek) boyundan diseksiyonla girilip, larinksin yanlarından jiletle kesilerek alındı.⁷⁵ Organ parçaları dört guruba ayrılarak ve ayrı ayrı olmak üzere aşağıdaki işlemlere tabi tutuldular.

- 1- Genel histolojik tetkik için % 10'luk formalinde;
- 2- Histokimyasal tetkikler için, lillie'nin tamponlu nötral formalinde;
- 3- Bazı özel boyamalar için, Bouin tespit solusyonunda;
- 4- E. M. tetkikleri için, özel bir tespit solusyonunda tespit edildiler.^{77,78}

İlk üç seriden parafin blokları hazırlanarak 6 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Bunlar, H. E., PAS (Periodic-Acid-Schiff), gümüşleme ve toluidin mavisi ile boyandılar.

Elektron mikroskopik materyali ise aşağıdaki işlemlere tabi tutuldular.

Tesbit için,

4 hacim OsO_4 (% 4'lük ve serum fizyolojikte)

2 " Gluteraldehid (% 25'lik)

3 " Stok-S-Collidine (0,1 M Ph 7,2-7,4)

karışımı kullanıldı.

Bu solusyonlar, içerisinde kırılmış buz parçaları bulunan bir beher içerisindeki tüplere ayrı ayrı konuldu ve hayvan aılincaya kadar bekletildi. Tesbit yapılacağı an, üç solusyon sırayla ayrı bir tüp içerisine boşaltılıp, birbirine karıştırıldı. Sıçanlar açılıp, bez çıkarıldığı zaman, bu taze karışımdan bir miktarı saat camlarına kondu ve organ jiletlerle, ezmeden ufak parçalara ayrıldı. Kesilen ufak parçalar, taze ve soğuk tesbit solüsyonu bulunan tüplere aktarıldılar. $+4^{\circ}$ C'de 1,5 saat tesbite terkedildiler.

Sudan kurtarmak için, tesbit edilen parçalar, oda sıcaklığında aşağıdaki sıraya göre dereceli alkollerden geçirildiler.

1- % 50 etanol15' (üç defa yıkandıktan sonra)

2- % 60 "15'

3- % 70 (Uranil Asetatla doyurulmuř) 60'

4- % 80 etanol 15'

5- % 90 " 15'

6- % 96 " 15'x2

7- % 100 " 15'x2

8- Propilen oksit 15'x2

Alkol serilerinden sonra gömme işlemine geçildi. Bunun için kullanılan metot, "Luft'a göre epona gömme" metodudur.⁷⁹ Bu maksat için önce iki karışım hazırlandı:

A) Epon 812 (George T.Gurr Ltd., London, England.) 62 cc

DDSA (George T.Gurr Ltd., London, England... 100 cc

B) Epon 812 100 cc

MNA (George T.Gurr. Ltd., London, England ... 89 cc

C) Sonra A Solüsyonundan 7 kısım, B solüsyonundan 3 kısım alınarak iyice karıştırılır. Bu karışıma % 2 nisbetinde DMP-30 ilave edilip (Hopkin-Williams Ltd., England) tekrar karıştırılır. Hazırlanan bu solüsyon ile propilen oksit, yarı yarıya karıştırılır ve dereceli alkol serilerinden geçirilmiş olan parçalar, bu yeni karışım içerisinde 1 saat bırakılır. 1 saat sonra bu karışımdan ince iğnelerle zedelenmeden alınan parçalar, NO: 00 jelâtin kapsüllere (Eli Lilly and Co Indianapolis, U.S.A.) C solüsyonu ile gömüldüler. Parçaların gömülü olduğu kapsüller 35° C'lik etüvde 1 gece, 45° C. lik etüvde 12 saat, 60° C lik etüvde 24 saat bırakılıp, polimerizasyona terkedildiler. Soğuduktan sonra, blokları kaplıyan jelatin kapsüller ılık suda temizlendiler. Bundan sonra blok tirimlendi ve cam bıçaklar kullanılarak ilk defa 1 mikronluk kalın kesitler, Porter Blum MTI ultramikrotomunda alındı.

Kalın kesitler, alkolle temizlenmiş lamalar üzerine geçirildiler. Alevden geçirilip, dokular lama tesbit edildiler. % 1'lik Azur metilen mavisi ve % 1'lik safranin O ile boyandılar.

İnce kesitler, gene cam bıçaklarla ve 200 - 400 A° kalınlığında olarak, gene aynı ultramikrotomda elde edilir. Kesitler, gridleri yüzlerine filmsiz olarak alındılar. Reynold'un⁸⁰ kurşun sitrat ve % 1'lik uranil

asetat boylarıyla, kombine olarak boyandı.

Işık mikroskopik preparatlardan ve elektron mikroskopik preparatlardan yapılan kalın kesitlerden Leitz (Wetzlar) fotomikroskopu ile 17 dinlik, Agfa-Gevaert filmleri ile mikrofilmleri çekildi. Elektron mikroskopik preparatlar ise Carl Zeiss EM 9A tipi elektron mikroskopunda incelendi ve elektron mikrograflar Agfa, Agepe ve Gevaert Scientia filmleri ile çekildi.

V- BULGULAR

A- Işık Mikroskopik Bulgular :

Kontrol gurubu sıçanlardan hazırlanan ve çeşitli histolojik boya metodları uygulanan preparatlarda, sahaya hâkim olan yapılar, değişik çap (50-500 mikron) ve şekilde, kolloidle dolu folliküllerdir (Şekil 1). Yan lobların orta bölgelerindeki folliküllerin çapları genellikle küçük, follikülü çeviren hücreler ise kübik veya prizmatik bir görünümdeydi (Şekil 1,2). Yan lobların periferinde ve kapsüla altında yer alan folliküller ise, çok büyük, kolloid ile dolu ve yassılaştırmış hücrelerle çevrili olarak gözlemlendiler (Şekil 1,2,3,4).

1 - 2 mikron kalınlığında, elektron mikroskopik bloklardan elde edilmiş kesitlerde, küçük çaplı follikülleri çevreleyen hücrelerin yüksek boylu oluşları, yuvarlak olan çekirdeklerinin genellikle orta bölgede yer alışı, buna karşılık büyük çaplı follikülleri çevreleyen hücrelerin daha alçak boylu oluşu ve çekirdeklerinin bazalde yer alışı, daha açık bir şekilde gözlenmektedir (Şekil 5). Hücrelerin çoğunda değişik çaplı, şeffaf vakuoller görülmektedir.

Folliküllerin lümeninde toplanmış kolloid, H. E. boyamalarında genellikle eozinofilik, bazı bölgelerde ise bazofilik boyanmıştı. P. A. S. ile boyanmış preparatlarda, kolloidin müsbet reaksiyon verdiği ve bazı folliküllerin çok kırmızıya boyandığı izlendi. Toluidin mavisi ile boyanmış olan preparatlarda, kolloid açık mavi olarak boyanmıştı. Bazı folliküllerde, kolloidin periferinde, yani hücrelere yakın bölgelerde, muntazam ve ufak çaplı kenar vakuolleri seçilebildi (Şekil 3,5). Seyrek olarak bazı folliküllerde kolloid içinde birkaç hücre görüldü (Şekil 5).

Çeşitli boyamalarda, organı çeviren kapsül ve folliküller arasına yayılan stroma iyi bir şekilde gözlemlendi. Kapsüle damar ve sinirlerden zenginliği (Şekil 6). Bağ dokusunun çeşitli hücreleri ayırt edilebildi. Toluidin mavisi ile boyanmış olan preparatlarda özel granülaları ve metakromatik boyanımlarıyla mast hücreleride seçilebildi (Şekil 7). Gümüşleme uygulanan preparatlarda, özellikle folliküllerin çevresinde kalın bir retikulum ağının yer aldığı görüldü (Şekil 8).

Folliküller arasında, stroma içinde guruplar halinde poligonal hücre kümelerine, özellikle lopların orta bölgelerinde sıklıkla rastlanıldı (Şekil 2, 4).

Soğukta bırakılmış sıçan tiroid bezinden hazırlanmış ve aynı şekilde çeşitli boya metodları uygulanmış preparatlarda, en belirgin gözlem, hemen folliküllerin tümünde kolloidin her tarafta, çeşitli çapta veziküllerle dolu oluşu idi (Şekil 9, 10). Ayrıca, çeşitli folliküllerde kolloid içinde, piknotik çekirdekli pek çok hücre yer almakta idi (Şekil 11, 12). 1-2 mikron kalınlığında kesilmiş ve metilen mavisi ve safranin O ile kombine olarak boyanmış olan preparatlarda, follikülü çeviren hücrelerde, yer yer bol ve şeffaf veziküllerin mevcudiyeti gözlemlendi (Şekil 13).

B- ELEKTRON MİKROSKOPİK BULGULAR

Normal sıçanların tiroid bezlerinde, ufak elektron mikroskop büyütmelerinde, değişik çaptaki tiroid bezi follikülleri görülür. Aynı fonksiyonel aktiviteye sahip olan folliküllerin çoğunlukta olduğu dikkati çeker. Fakat bunların yanında yan yana duran folliküllerin duvarını döşeyen epitel-lerin farklı fonksiyonel aktivite gösterdikleri görüldü (Şekil 14). Fonksiyon, değişik folliküllerin hücrelerinde farklı olduğu gibi, aynı follikülde

yan yana duran iki follikül duvarı hücrelerinde de farklı olabildiği gözlemlendi (Şekil 14, 22).

Follikül duvarını çevreleyen follikül hücreleri, yüksek boylu oluşu ve bazallerinde yer alan ve koyu bir çekirdekçiğe sahip olan çekirdekleriyle dikkati çekmektedirler (Şekil 15). Follikül hücreleri, lümeni dolduran kolloide doğru uzanan, iyi gelişmiş mikrovilluslara sahiptirler (Şekil 15).

Hücreler arasında, özellikle apikal yüzde terminal bar (zonula okludens) belirgin bir şekilde gözlenmektedir (Şekil 15).

Genellikle hücrelerin apikal yüzlerinde, geniş bir saha yer almaktadır. Burada ribozomlar, polizomlar, mitokondrionların enine, boyuna ve oblik kesitleri, Golgi kompleksi gözlenmektedir (Şekil 15). Ayrıca hücrelerin fonksiyon durumlarına göre, granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu izlenmektedir (Şekil 16-22). Yani fonksiyon durumu ile ilişkili olarak, hücrelerin bir kısmında, değişik çapta, membranla çevrili, az veya çok yoğun granülalar ayırt edilebilmektedir (Şekil 14, 15, 19, 21). Yine bazı hücrelerde, çoğunlukla apikal yüzde olmak üzere değişik çap ve dansitede lizozomlar yer almaktadır (Şekil 15, 21, 22). Hücrelerin bazılarında mikrovilluslardan farklı olarak büyük bir sitoplazmik çıkıntı içinde, granüllü endoplazma retikulumu sisternalarının içerisindeki materyaller ile aynı yoğunlukta maddeyi kapsıyan vakuollerde gözlemlendi (Şekil 22).

Bazı hücrelerde apikal yüzde, değişik çapta granülalar gözlemlendi. Granülaların bazılarının içlerinde lizozomlar ayırt edilebildi (Şekil 23).

Hücrelerin hepsi belirgin bir bazal laminaya oturmaktadırlar (Şekil 14, 16, 18, 19, 20, 21). Bazal lamina dışta ince kollagen fibrillerle desteklenmektedir (Şekil 18, 20).

Bazı folliküllerde ve ender olarak değişik bir hücre tipi gözle-
di. Bu hücreler follikül hücrelerinin bazalinde adeta sıkışmış durumda
idiler. Sitoplazmalarında, ribozomlar, polizomlar, mitokondrionlar,
az sayıda dar sisternalı granüllü endoplazma retikulumu ve değişik çapta
granülasız endoplazma retikulumu mevcuttu. Bu hücrelerde en belirgin
bulgu, değişik çapta ve değişik dansitede bol miktarda
granülaların bulunuşu idi. Bunlar parafolliküler hücre olarak kabul edil-
di (Şekil 24, 25).

Folliküller arasında ve komşu iki follikülün bazal laminaları
arasına sıkışmış bol kapiller ağı yer almaktadır (Şekil 16, 19, 26). Kapil-
lerler genellikle tek endotel hücresi ile çevrili olup, sitoplazmasının şiş-
kince bir yerinde büyük, kaba bir çekirdek yer almaktadır. Sitoplazma-
da ribozomlar, polizomlar, seyrek granüllü, granülsüz endoplazma reti-
kulumu ve birkaç büyük granüla gözlemlendi (Şekil 26).

Soğukta bırakılmış sıçanların tiroid bezinde, yer yer normal
tiroid follikül hücreleri izlenmekle beraber (Şekil 27-29), bazı follikülle-
rin duvarlarında, follikül hücrelerinin yassılaştığı ve apikal yüzlerinde-
ki mikrovillusların azalmış olduğu görülüyordu (Şekil 30, 32). Follikül
hücrelerinin yer yer yassılaştığı olmalarına rağmen, normal fonksiyonel
morfolojisinin devam ettiği, hatta bazı follikül hücrelerinde dens kolloid
damlacıklarının, çok miktarda bulunduğu görüldü (Şekil 29). Koyu görü-
nüşteki kolloid damlacıkları, follikül hücrelerinin granüllü endoplazma
retikulumu tubulusları arasında da gözlemlendi (Şekil 29, 30). Yer yer bazı
folliküllerde, follikül duvarı hücrelerinin lümene doğru büyük çıkıntılar
yaptığı (Şekil 34), bazı follikül hücrelerinin granüllü endoplazma retikulu-
mu sisternalarının genişlediği görüldü (Şekil 35, 37). Özellikle bazı follikül

hücreleri, son derece genişlemiş olan sisternalarıyla, adeta tamamen kolloidle dolmuş olan bir hücre özelliği göstermekteydi (Şekil 36, 37). Bu hücrelerde diğer organeller çok azalmıştır.

Soğuk stersinde bırakılmış sıçanların tiroid bezi folliküllerinde en çok göze çarpan özellik, yer yer follikül duvarı epitelinin follikül lümenine dökülüşü idi (Şekil 38, 43). Follikül lümenine dökülmüş olan hücreler arasında normal morfolojik özellik gösteren hücreler kadar (Şekil 41), dejenere olmuş hücrelerde gözlendi (Şekil 42, 43).

Follikül hücrelerinin, kesintisiz ve belirli bir bazal laminaya dayandıkları daima görüldü (Şekil 29, 30, 33, 44, 45). Bazal lamina, dıştan kollagen fibrillerle desteklenmişti (Şekil 35).

Follikül hücrelerinin bazal laminasının dışında, genişlemiş çapları ve hiperemik görünüşüyle kapillerler yer almaktaydı (Şekil 44, 45). İnter folliküler sahada fibroblastlara, bol kollagen liflerin enine ve boyuna kesitlerine ve yer yer de özel görünüşlü, büyük çekirdekli, koyu çekirdekçikli ve sitoplazmalarında bol ribozom tanecikleri ihtiva eden hücre guruplarına rastlanıldı (Şekil 46, 48).

VI- TARTIŞMA

Tiroid bezi hormonlarının önemi, hücre seviyesindeki etkileri ve özellikle vücut ısısını düzenlemedeki rolü bilinmektedir. Soğuk stresine terkedilen hayvanlarda hipertiroidi tablosunun meydana çıktığı ve tiroid bezlerinde fonksiyonel ve dolayısı ile ultrastrüktürel değişikliklerin meydana geldiği birçok araştırmacı tarafından, sıçanlarda^{81,82} farelerde,⁸³ kobaylarda⁸⁴ ve hamsterlerde⁸⁵ saptanmıştır. Özellikle son yıllarda, soğuk stresinin, tiroid bezinde değişik komponentlere olan etkileri ayrı ayrı ele alınmış ve incelenmiştir.^{86,87,88} Bu çalışmada ise, soğuk stresinin tiroid bezi üzerinde yaptığı genel değişiklikler hem ışık ve hem de elektron mikroskopu seviyesinde karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Soğuğa terkedilen sıçan tiroid bezlerinde, parankima büyümekte ve stroma incelmektedir.⁸⁹ Bu durum deneylerde makroskopik olarak saptandı. Normalde güçlkle bulunan tiroid bezi, soğukta bırakıldıktan sonra daha belirgin bir görünüm kazanmıştı.

Soğukta uzun süre bırakılmış hayvan tiroid bezleri damarlarında hiperemi ve genişleme olduğu bildirilmiştir.⁸⁶ Kesitlerde rastlanan eritrosit sayısının arttığı, kapillerin folliküller ile olan ilişkilerinin sıklaştığı, kapiller endotelinde daha vesiküllü bir görünümün meydana geldiği ifade edilmektedir.⁸⁸ Çalışmamızda hem makroskopik ve hem de ışık ve elektron mikroskopik seviyeli kesitlerde aynı bulguları saptadık. Düşürülmüş çevre ısısı tiroid bezi için fizyolojik bir stimülandır. Artan hormon salgısının taşınması için kapiller ilişki gereklidir.

Soğuk, tiroid bezini en çok aktive eden streslerden birisidir.

Sıçanlar soğukta bırakıldığı zaman, hipofiz ile tiroid bezi arasındaki ilişki daha da artmakta ve ön hipofizden salgılanan ve tiroid bezini aktive edici hormon olan T. S. H. 'nın (Thyroid - Stimulating hormone) kandaki miktarı artmaktadır.

Bu da tiroid bezini etkileyip, onun dolaşıma daha fazla miktarda tiroksin hormonu (thyroxine) salgılamasına ve dolayısıyla bu hormonu sentezleyen folliküler hücrelerin hacimce daha da büyümelerine sebep olur.^{90, 91}

Soğğun tiroid bezinde en çok etkileyeceği oluşumlar, kuşkusuz, tiroid follikülleridir. Follikül çaplarının ve kolloidin azaldığı, follikül hücrelerinde çeşitli değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir.⁸²

Hem ışık ve hem de elektron mikroskopik incelemelerde, çeşitli değişiklikler gözlemlendi. Follikül çapının küçülmesi, kolloidde değişik çapta vesiküllerin oluşması ve hücrelerde çeşitli değişiklikler gözlemlendi.

Hücrelerden bir kısmı normal sıçan follikül hücrelerine benzerlik göstermekte idiler. Ancak çoğunda, apikal yüzlerde mikrovilluslarda azalma ve düzensizlik saptandı. Subapikal bölgede pinositotik veziküllerin sayıca arttığı ve apikal sitoplazmanın lumene ve kolloide doğru psödopot tarzında çıkıntı ve kıvrıntı yaptığı gözlemlendi. Pek çok hücre sitoplazmasında, kolloid damlacıklarının granularlarının sayıca ve hacimce arttığı dikkati çekti. Kolloid damlacıkları, P. A. S. ile boyamada kolloid gibi pozitif kırmızı reaksiyon veren, 0,5 - 2 mikron çapında, oval veya yuvarlak ve unitlerle çevrilidirler. Hücrelerin apikal sahalarında çoğunluktadırlar. Bir çok araştırmacı, bu kolloid damlalarını, kolloidin öncül maddesi olarak kabul ederler. Dempsey ve Peterson'a⁸¹ göre, hücrelerin bazalinde, Wissig'e⁹ göre Golgi sahasında oluşurlar.

Nadler, Sarkar ve Leblond ise, kolloid granülalarının, hücre içine, lümendeki kolloidleri pinositoz veya fagositaz ile alındıklarını kabul ederler. Soğukta sayılarının çok miktarda arttıklarını ve artan hormon salgısının böylece yeniden hücrelere alındıklarını ifade ederler.^{4, 5} Soğuk etkisinin lizozomlarda bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir.

Bu araştırmada, pek çok hücrelerde farklı yoğunlukta kolloid damlaları saptandı. Açık renkli olan damlalar veya granülalar, granüllü endoplazma retikumu sisternalarını dolduran materyel ile aynı yoğunlukta idiler. Bu görüşe göre, açık renkli kolloid granülalarının hücrede sentezlenip follikül lümenine salgılandığı fikri desteklenmektedir. Koyu ve yoğun görünümlü olan granülaların ise, follikül lümeninden alınan hormonlara ait olduğu ve bu hücreler tarafından kana nakledildiği kanısına varıldı. Her iki tip granulayı taşıyan hücrede oldukça belirgin morfolojik farklar gözlemlendi. Soğukta bırakılan tiroide dens kolloid granülalarının daha çok bulunuşu bu görüşü desteklemektedir.

Normalde genel olarak, follikül hücrelerinin bir gurubunda granüllü endoplazma retikulumu çoktur. Bunlar da hücreden hücreye değişen morfolojik farklar gösterirler. Soğuk etkisinde kalan sıçan tiroid hücrelerinde ve pek çoklarında çok genişlemiş sisternalı granüllü endoplazma retikulumu gözlemlendi. Hatta büyük keseler yaptıkları saptandı.

Soğukta bırakılan tiroid bezinde Golgi kompleksi daha iyi gelişmiş ve mitokondrionları daha boldur.

Soğuğa bırakılmış sıçanlarda I^{125} verilerek yapılmış olan otoradyografik tetkiklerde, tiroid bezi follikül hücrelerinin granüllü endoplazma retikulumlarının sisternalarında, Golgi kompleksinde ve pinositotik veziküllerde grenlerin normale göre çoğalmış olduğu dikkati çeker. Ayrıca I^{125} e ait spiral filamanların follikül kolloidinin çevresinde, follikül

hücrelerinin apikal yüzlerinde ve mikrovilluslar üzerinde sayıca artmış oldukları gözlenmiştir.⁴⁷

Soğuğa bırakılmış tiroid bezlerindeki diğer bulgu, kolloid içine, değişik morfolojik görünümlerdeki hücrelerin dökülmüş olmaları idi. Follikül duvarlarının düzeni yer yer bozulmuştu. Hücre döküntülerine inter folliküler sahada da rastlandı. Bu durum hem ışık ve hem de elektron mikroskop seviyesinde belirgin bir şekilde gözlendi. Bunlar soğuk nedeni ile canlılığını kaybetmiş hücreler olarak kabul edildi. Literatürde, soğukta bırakılmış sıçanlarda yapılmış olan çalışmalarda, böyle bir bulgu bildirilmemektedir.

Soğuk stresinin parafolliküler hücrelere olan tesiri, Krstic tarafından araştırılmıştır.^{87, 88} Soğuk stresinin parafolliküler hücrelerin sayılarında, herhangi bir artışa sebep olmadığı, ancak sitoplazmalarında bulunan koyu osmiofilik granüllerin sayılarının arttığı, Golgi kompleksinin ve granüllü endoplazma retikulumunun hipertrofik olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda, soğuk stresindeki sıçanların tiroid bezi epitellerinde, parafolliküler hücrelere normalden daha sık rastlanmadı. Sadece bir bölgede, lümeneye doğru uzanmış şekilde, parafolliküler bir hücreyi gözledik. Belirgin bir değişiklik izlenemedi.

VII-SONUÇ

Soğuk stresinde bırakılmış sıçanların tiroid bezlerinde en çok etkilenen oluşumlar, folliküller, kolloid ve follikül hücreleri olmuştur. Sıçanlardan hazırlanan histolojik ve histoşimik preparatlarda, sahaya değişik çap ve şekildeki, kolloidle dolu olan folliküller hakimdi. Kolloid, H.E. ile boyanan preparatlarda genellikle eozinofilik, bazı bölgelerde bazofilik olarak boyanmıştı. P.A.S. ile kolloidin pozitif reaksiyon verdiği gözlemlendi. Soğukta bırakılmış sıçan tiroid bezlerinde de kolloid aynı boyamalarla, benzer özellikleri gösterdi. Fakat belirgin olarak, bol miktarda ve değişik çapta veziküllerle dolu idi.

Normalde, elektron mikroskopik preparatlarda da değişik çapta ve farklı fonksiyonel aktivitedeki folliküller gözlemlendi. Kolloidin, homojen bir görünüşü vardı. Follikül hücreleri genellikle yüksek boylu idiler ve apikal yüzlerinde, kolloide doğru uzanan uzun ve sık mikrovilluslar yer almışlardı. Hücreler arasında yan yüzlerde terminal barlara sıklıkla rastlanıldı. Granüllü endoplazma retikulumundan ve mitokondrionlardan zengin olan follikül hücrelerinin sitoplazmalarında, bol miktarda ve dansitesi farklı olan kolloid damlacıklarına ve lizozomlara rastlanıldı.

Soğukta bırakılmış olan sıçanların follikül hücreleri yer yer normal morfolojik yapıda gözlemlendi. Fakat genellikle folliküllerin duvarını döşeyen hücrelerin yassılaştığı görüldü. Hücrelerin apikal yüzlerindeki mikrovillusların azalmış ve düzensiz olduğu saptandı. Bazı hücrelerde, granüllü endoplazma retikulumu sisternaları son derece genişlemişti. Ayrıca, literatürde hiç değinilmemiş bir bulguda, follikül hücrelerinin yer yer follikül ve folliküler arasına lümenine dökülüşü idi. Bunlar, soğuk tesiri ile canlılığını kaybetmiş ve bulunduğu yerden kopmuş, değişik dejenerasyon şekilleri gösteren hücrelerdi. Seyrek rastlanan parafolliküler hücrelerde soğuk tesiriyle belirli bir değişiklik izlenemedi. Soğuk etkisiyle tiroid bezi kapillerlerinin çaplarının, normalden daha geniş ve hiperemik olduğu saptandı.

VIII-Ö Z E T

Ortalama 200 gr. ağırlığında beyaz, Hacettepe tipi erkek sıçanlar (albino rat), materyal olarak kullanıldı. Sıçanlar iki guruba ayrıldılar.

1- Kontrol gurup sıçanlar, günlük normal gıdalarla beslenerek oda sıcaklığında tutuldular.

2- Deney gurubu sıçanlar ise, günlük normal gıdalarla beslenmekle beraber, $+8^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ lik soğuk odada bir hafta bırakıldılar.

Nembutal anestezisi altında, sıçanlar ölmeden, tiroid bezleri çıkarıldı.

Her iki gurup tiroid bezleri, histolojik, histoşimik ve ultrastrüktürel incelemeye tabi tutulmak üzere uygun metotlarla hazırlandılar.

Ultrastrüktürel inceleme için Carl Zeiss E. 9 A elektron mikroskopu kullanıldı.

Sonuçlar, yeterince resim ve elektron mikrograflarla açıklandı. Normal ve deneysel gurupta, elde edilen bulgular çeşitli kaynaklarla tartışılarak sonuçlara varıldı.

IX- KAYNAKLAR

1. Montcastle, V.B. : Medial Physiology. The C.V. Mosby Comp., (12.baskı), New York, 1968, 1: s.903
2. Baber, E.C. : Proc. Roy. Soc. London, 24: 240, 1876. "Alınmıştır" Leblond, C.P., Young, B.A. : Endocrinology, 73:669, 1963.
3. Bensley, R. : The normal mode of secretion of the thyroid gland. Amer. J. Anat., 19: 37, 1916.
4. Nadler, N.S., Sarkar, S.K. and Leblond, C.P. : Origine of intracellular colloid droplets. Endocrinology, 71: 120, 1962.
5. Leblond, C.P. and Young, B.A. : The I light Cell as Compared to the Follicular Cell in the Thyroid Gland of the Rat. Endocrinology, 73:669, 1963.
6. Peterson, M. and Leblond, C. : Synthesis of complex carbohydrates in the Golgi region, as shown by ~~radioautography~~ radioautography after injection of labeled glucose. J. Cell. Biol., 21:143, 1964.
7. Nadler, N.S., Young, B.A., Leblond, C.P. and Mitmaker, B. : Elaboration of thyroglobulin in the thyroid follicle. Endocrinology, 74: 333, 1963.
8. Wissig, S.T. : The anatomy of secretion in the follicular cells of the thyroid gland; the fine structure of the gland in the normal rat. J. Biophys. Biochem. Cytol., 7: 419, 1960.
9. Wissig, S.T. : The anatomy of secretion in the follicular cells of the thyroid gland. J. Cell Biol., 16: 93, 1963.
10. Lupulescu, A. and Petrovici, A. : Ultrastructure of the Normal Thyroid Gland. Williams Heinemann Medical Books Ltd., London., 1968.
11. Ekholm, R. and Ericson, L.E. : The ultrastructure of the parafollicular cells of the thyroid gland in the rat. J. Ultrastruct. Res., 23: 378, 1968.
12. Teitelbaum, S.L., Moore, K.E. and Shieber, W. : Parafollicular cells in the normal human thyroid. Natura, 230:334, 1971.

13. Dörenhans, A., Köhler, H. and Luciano, L.: Morphological, histochemical and experimental studies on the parafollicular cells of the thyroid. *Zellforsch Mikrosk. Anat.*, 112: 247, 1971.
14. Calvert, R. and Isler, H.: Fine structure of a third epithelial component of the thyroid gland of the rat. *Anat. Rec.*, 171: 259, 1971.
15. Néve, P. and Wollman, S.H.: Fine structure of ultimobranchial follicles in the thyroid gland of the rat: *Anat. Rec.*, 171: 259, 1971.
16. Orimo, H., Fujita, T. and Yoshikawa, M.: Ultimobranchial calcitonin of the eel. *Endocrinologia Japonica*, 19: 299, 1972.
17. Maskar, Ü. : Embriyoloji Ders Kitabı. Sermet Matbaası, (4. Baskı) İstanbul., 1969, s. 90.
18. Langman, J. : Medical Embryology. Livinstone Ltd., London., 1969, s. 248.
19. Arey, L.B. : Developmental Anatomy. W. B. Saunders Comp., (7. Baskı), Philadelphia., 1965, s. 241.
20. Yazgan, Ş. : Thyroid'in Gelişmesi. Diyarbakır Tıp Fakültesi Dergisi, 4: 28, 1971.
21. Patten, B.M. : Human Embryology. Mc Graw-Hill Book Co., (2. Baskı), New York., 1953, s. 530.
22. Shepard, T. : Development of the human fetal thyroid. *General and Comp. Endocr.*, 10: 174, 1968.
23. Feldman, J.D., Vazquez, J.J. and Kurtz, S.M.: Maturation of the rat fetal thyroid. *J. Biochem. Cytology.*, 11: 368, 1961.
24. Lietz, H., Wöhler, J. and Pomp, H.: On the development and ultrastructure of the embryonic human fetal thyroid gland. *Zellforsch Mikrosk. Anat.*, 113: 94, 1971.
25. Yamazaki, E. et al : The development of hormonal biosynthesis in human fetal thyroids. *J. Clin. Endocr.*, 19: 14, 1959.
26. Weller, G.L. : Development of thyroid, parathyroid and thymus gl. in man. *Contrib. Embryol.*, 26: 249, 1937.

27. Dere, F. : Glandula Thyroidea'nın Anomali ve Varyasyonları. Doktora tezi, Hacettepe Üni. Anatomi Bölümü, 1970.
28. Netter, F.H. : The Ciba collection of medical illustrations. "Endocrine System and selected metabolic metabolic disease.", CIBA, 1965, 4: s.41 ve s.61.
29. Davies, D.V. : Gray's Anatomy. Longmans, (34.baskı), 1967, s.1592.
30. Vardar, K.T. : Tiroid Bezi (Glandula Thyroidea) Topografi ve Anatomisi. Diyarbakır Tıp Fakültesi Dergisi, 4: 17, 1971.
31. Werner, S. : Comparative and microscopic anatomy of the thyroid. In S.Werner's The Thyroid, Harper and Row Publisher, New York, 1962, s.107.
32. Clara, M.ve Maskar, Ü. : Histoloji. Sermet Matbaası, İstanbul, 1970, 2: s. 345.
33. Erkoçak, A. : Özel Histoloji. Ajans - Türk Matbaası, Ankara, 1965, s.73.
34. Nonidez, J.F. : Innervation of the thyroid gland. Amer. J. Anat. 57: 135, 1935.
35. Ham, A.W. : Histology. Ed. J.B.Lippincott Co., (6.baskı), Toronto, Kanada, 1969, s.827.
36. Bloom, N.and Fawcett, D.W. : A Textbook of Histology. W.B.Saunders Co., (9.baskı), Philadelphia and London, 1969, s.445.
37. Hazard, J.B.and Smith, E.D. : The Thyroid. Williams - Wilkins Comp., Baltimore, 1964.
38. Yaramancı (Erbengi), T.ve Clara, M.: Histoloji Atlası. Özışık Matbaası, İstanbul, 1969, s. 160.
39. Fiore, M.S.H. : Atlas of Human Histology.Lea - febiber., (3.baskı), Philadelphia, 1967, s. 188.
40. Açıkgöz, A. : Thyroid Hormonları ve İyod Metabolizması. Diyarbakır Tıp Fakültesi Dergisi, 4: 45, 1971.
41. Andrew, W. : The Anatomy of Aging in Man and Animal, Grune - Stratton, New York, 1971, s.194.

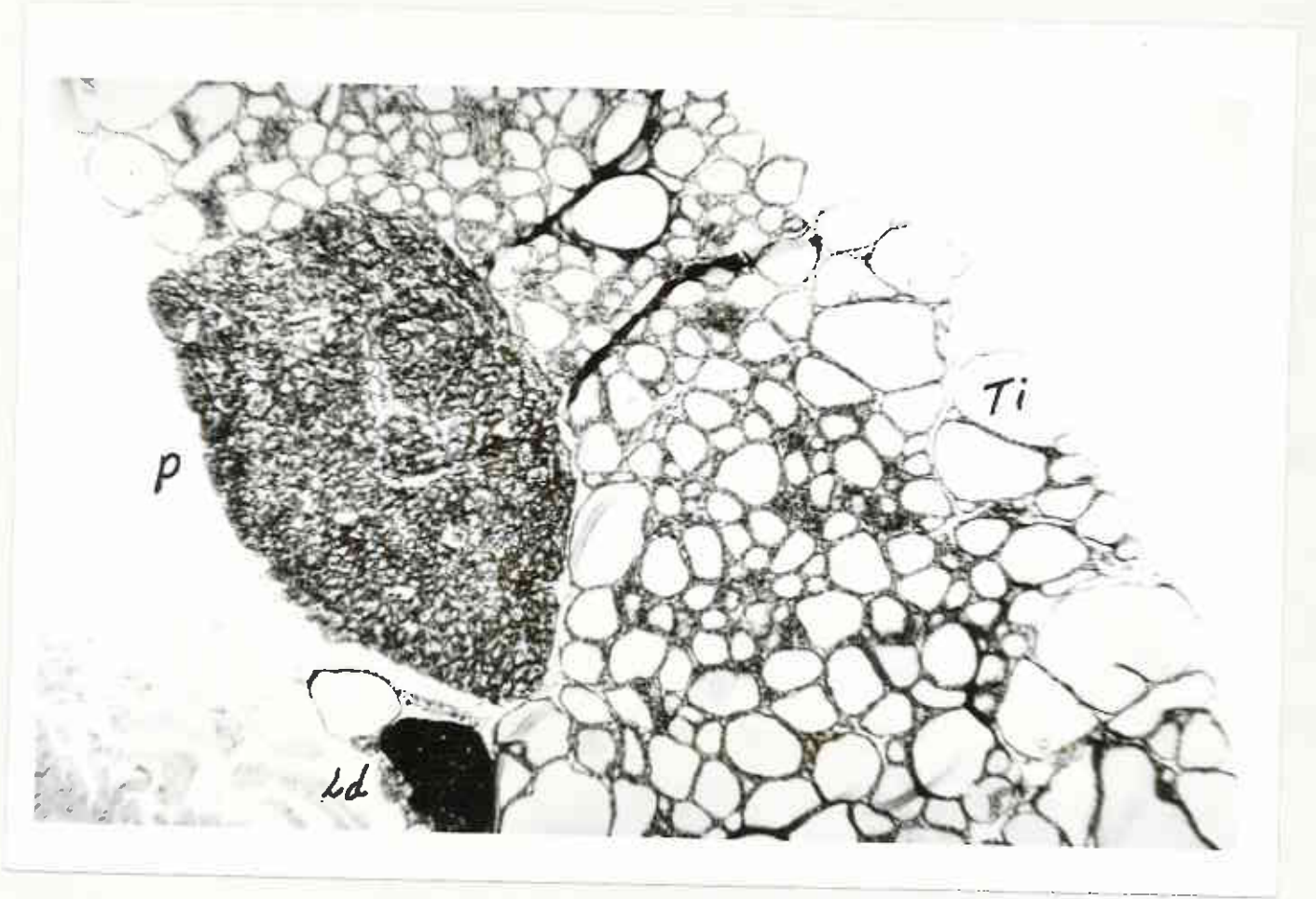
42. William, R.H. and Albert, A. : Textbook of Endocrinology. W.B. Saunders Comp., (4.baskı), Philadelphia - London, 1968, s.106.
43. Monroe, B.G. : Electron microscopy of the thyroid. Anat. Rec., 116: 345, 1953.
44. Brannsteiner, H., Fellingner, K. and Pakesch, F. : Electron microscopic observation on the thyroid. Endocrinology, 53: 123, 1953.
45. Isler, H., Sarkar, S.K., Thompson, J.B. and Tonkin, R. : The architecture of the thyroid gland. Anat. Rec., 161: 325, 1968.
46. Mutlu, K.S. : Thyroid Bezinin Histolojisi. Diyarbakır Tıp Fakültesi Dergisi, 4: 32, 1971.
47. Lupulescu, A. and Petrovici, A. : Autoradiography of the Thyroid Gland. in Ultrastructura of the Thyroid Gland, William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1968, s.81.
48. Takuzo, O. : Fundamental structure and function of mitochondrial membrane. J. Electron Micros., 12: 290, 1963.
49. Seljleid, R. : On the origine of colloid droplets in thyroid follicle cells. Exper. Cell Res., 41: 688, 1966.
50. Heyningen, E.H. : Correlated light and electron microscope observations on glycoprotein - containing globules in the follicular cells of the thyroid gland of the rat. J. Histochem. Cytochem., 13: 286, 1965.
51. Wolman, S., Spicer, S. and Burston, M. : Localization of esterase and acid phosphatase in granules and colloid droplets in rat thyroid epithelium. J. Cell Biol., 21: 191, 1964.
52. Wetzel, B., Spicer, S. and Wollman, S. : Changes the fine structure and acid phosphatase localization in rat thyroid cells following thyrotropin administration. J. Cell Biol., 25: 593, 1965.
53. Aktan, F. : Karşılaştırmalı Anatomi ve Endokrinoloji Yönünden Omurgalılarda Tiroid Bezi. Diyarbakır Tıp Fakültesi Dergisi, 4: 7, 1971.

54. Thompson, J.A. : Biosynthesis of thyroglobulin and its subunits in vivo in the rat thyroid gland. *Endocrinology*, 82: 805, 1968.
55. Zimmerman, H.D. et al : Experimental studies on the correlation of thyroid gland morphology and function in the rat. *Verh. Deutsch. Ges. Pathol.*, 54: 367, 1970.
56. De Robertis, E. : Proteolytic enzyme activity of colloid extracted from single follicles of the rat thyroid. *Anal. Rec.*, 80: 219, 1941.
57. Seljelid, R. : The early phase of endocytosis in rat thyroid follicle cells. *Lab. Invest.*, 23: 595, 1970.
58. Williams, J.A. et al : Possible role of microtubules in thyroid secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 67: 1901, 1970.
59. Nonidez, J.F. : The origin of the 'parafollicular cells, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. *Amer. J. Anat.*, 49: 479, 1932.
60. Ludwig, L. : Beitrage zur Schilddrüsen struktur : Gibt es ein 'inter-oder parafollikulares' Epitel in der Schilddrüse ? *Acta Anat.*, 19: 28, 1953.
61. Khubo, K. : On the studies of parafollicular cells in dogs. *Tap. J. Med. Sci. Anat.*, 5: 47, 1934.
62. Vicari, E.M. : Observations on the nature of the parafollicular cells in the thyroid gland of the dog. *Anat. Rec.*, 68: 281, 1937.
63. Foster, G., Macintyre, I. and Pearse, C.A. : Secretion of calcitonin by the mitochondrion rich cells of the thyroid. *Current Topics in Thyroid Research*, Academic Press, New York, 1965. s.221.
64. Godwin, M.C. : *Amer. J. Anat.*, 60: 299, 1937. in Leblond, C.P., Young, B.A.: The light cell as Compared to the Follicular Cell in the Thyroid Gland of the Rat. *Endocrinology*, 73: 669, 1963.
65. Sarkar, S.K. and Isler, H.: Origin of the 'light Cells' of the thyroid gland. *Endocrinology*, 73: 199, 1963.
66. Stux, M., Thompson, B., Isler, H. and Leblond, C.P. : The light cells of the thyroid gland in the rat. *Endocrinology*, 68: 292, 1961.

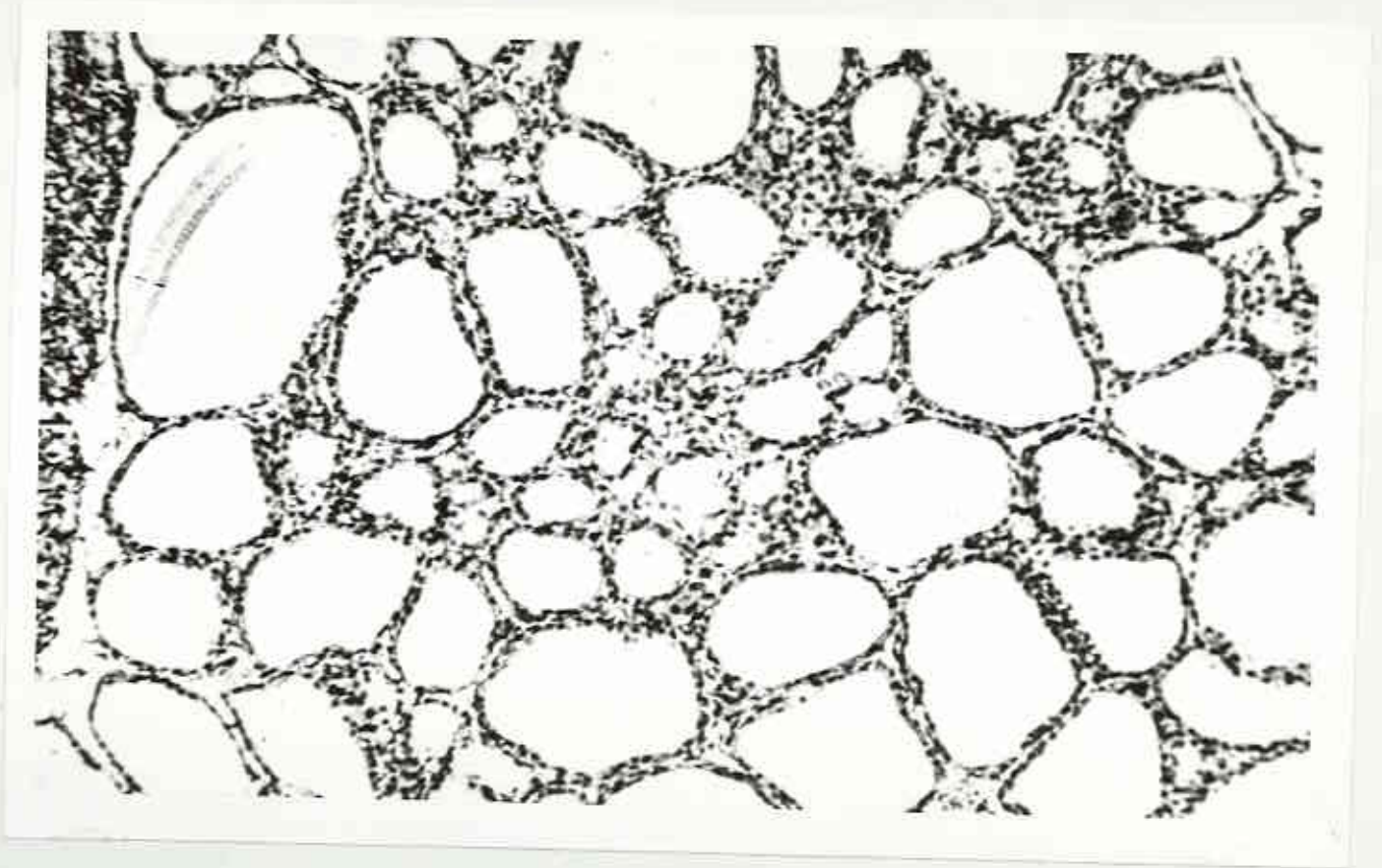
67. Teitelbaum., S.L., Moore, E.K. and Shieber, W. : (C) cells follicles in the dog thyroid. *Anat. Rec.*, 118: 70, 1970.
68. Liethz, H. : Morphology of C-Cells. *Verh Deutsch. Ges. Path.*, 53: 431, 1969.
69. Wissig, S. T. : The fine structure of parafollicular (light) cells of the rat thyroid gland, in S. Breese's *Electron Microscopy*, Academic Press, New York, 1962, 2: W W I
70. Lietz, H. : Cytochemical studies of comparative morphology of the C-Cells in the thyroid gland. *Zell forsch Mikrosk. Anat.*, 102: 85, 1969.
71. Gabe, M. : Donn es histochimiques sur les cellules parafolliculaires de la glande thyroidea du chien. *Acta. anat.*, 38: 332, 1959.
72. N ve, P., Eagleton, G.B. and Wollman, S.H. : Fine Structure of colloid cells in the thyroid gland. *J. Clin. Endocr.*, 31: 38, 1970.
73. Wollman, S.H. and N ve, P. : Postnatal development and properties of ultimobronchial follicles in the rat thyroid. *Anat. Rec.*, 171: 247, 1971.
74. Hoyt, F.R., Tashjian, H.A. and Hamilton, D. ^W. Distribution of Thyroid, Parathyroid and Ultimobronchial Hypocalcemic factors in Birds. *Endocrinology*, 91: 770, 1972.
75. The American Philosophical Society: *Anatomy of the Rat*. Hafner Publishing Co., New York, 1963, s. 112.
76. McManus, T.F.A. : *Staining Methods Histologic and Histochemical tecnicas*. Harper and Row., New York, 1960, s. 19 ve 21.
77. Trump, B.F. and Bulger, R.E. : New ultrastructural characteristics of cell fixed in a glutaraldehyde osmium tetroxide mixture. *Lab. Inv.*, 15: 368, 1966.
78. Minu, D., Ezoran, Y.S., Sağıroğlu, N. ve Kerse, İ. : Bir Serviks Kanseri Vakasının Işıık ve Elektron Mikroskop Seviyesinde İncelenmesi. *Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni*, 1: 5, 1968.
79. Köktürk, İ. : *Elektron Mikroskop ve Genel Araştırma Metodları* Ege Üniversitesi Matbaası, İzmir, 1967, s. 68.

80. Reynolds, E.D. : The use of lead citrate at high pH as an electroopaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, 17: 208, 1963.
81. Dempsey, E.W. and Peterson, R.R.: Electron microscopic observations on the thyroid glands of normal, hypophysectomized, cold - exposed and thiouracil - treated rats. *Endocrinology*, 56: 46, 1955.
82. Lupulescu, A. and Petrovici, A.: Ultrastructural Changes of the Thyroid Gland in Different Experimental Conditions, in 'Ultrastructure of the Thyroid Gland', William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1968.
83. Ekholm, R. : The ultrastructure of the blood capillaries in the mouse thyroid gland. *Z. Zellforsch.*, 46: 139, 1957.
84. Yamada, T. et al : Studies on acute stimulatory effect of cold on thyroid activity and its mechanism in guinea pig, *Endocrinology*, 77: 968, 1965.
85. Yousef, M.K. et al: Significance of thyroid cold survival of hamsters. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 127: 829, 1968.
86. Riedel, B. : Elektronen mikroskopische Beobachtungen an den sogenannten endoepitelialen kapillaren der Rattenschilddrüse. *Z. Zellforsch.*, 79: 364, 1967.
87. Krstic, R. et al : Parafollicular cells of the Wistar rat under influence of cold. *Assoc. Anat.*, 149: 1084, 1970.
88. Krstic, R. et al : Light and electron microscopic changes resulting from the effects of cold on thyroid gland capillaries. *Verh. Anat. Ges.*, 65: 555, 1971.
89. Straw, J.A. : Effect of fecal weight on thyroid function in cold - exposed rats. *J. Appl. Physiol.*, 27: 630, 1969.
90. Smith, R.E. : Thyroid functions changes after cold - exposure. *Review of Physiol.*, 42: 77, 1962.
91. Julien, M.F. : Study of thyroid iodized proteins in rats exposed to cold, *J. Physiol*, 63: 312, 1971.

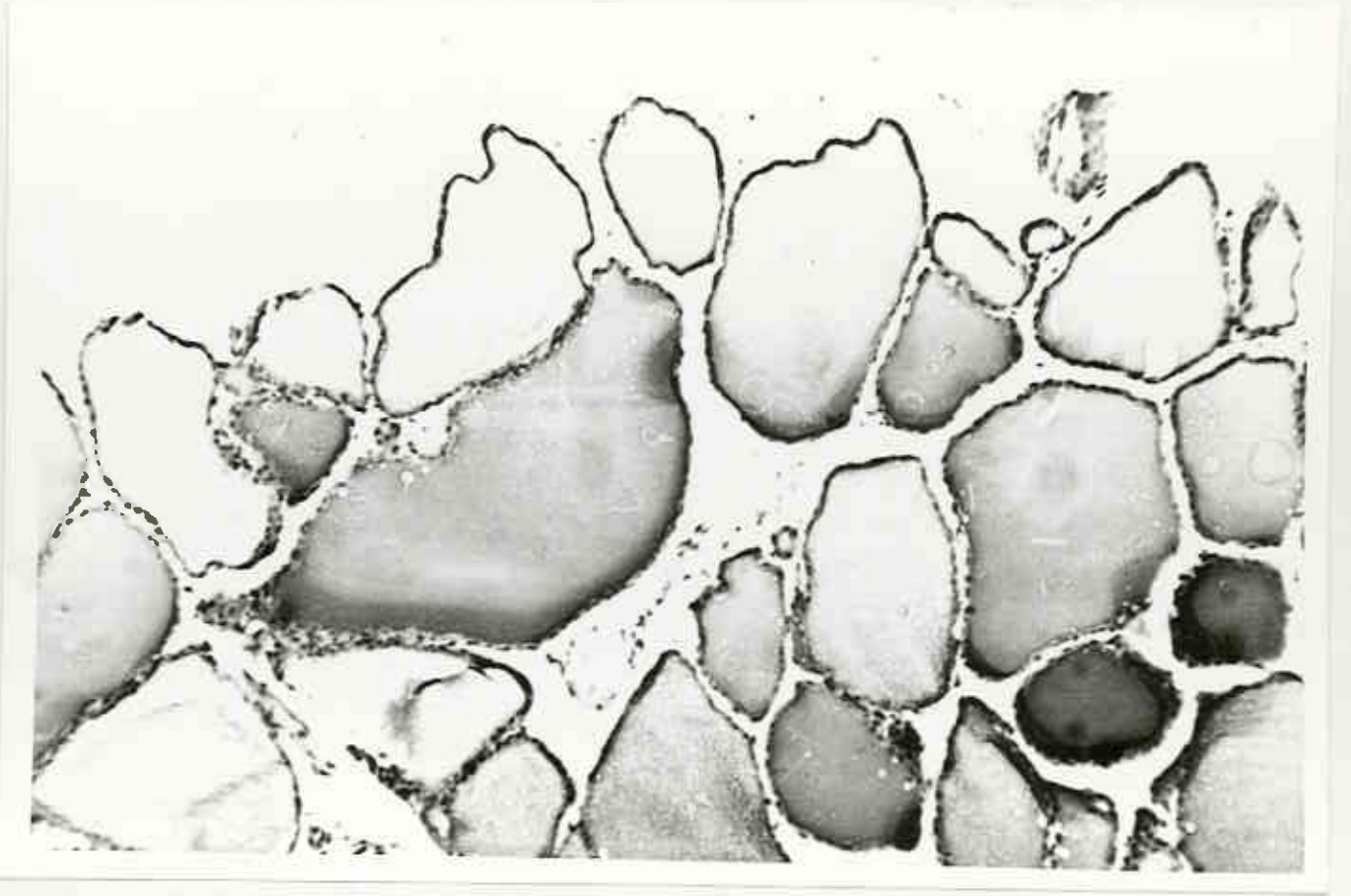
X- ŞEKİLLER VE AÇIKLAMALARI



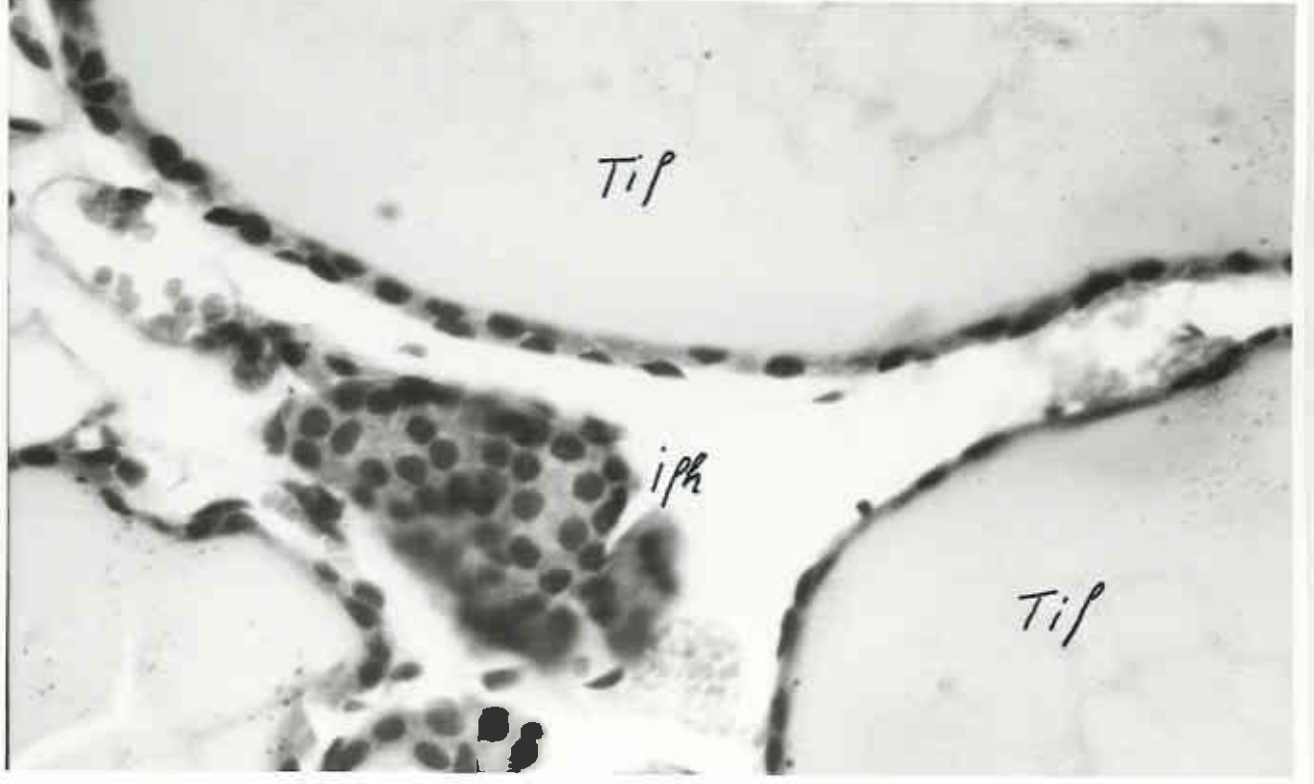
Şekil 1- Normal sıçan tiroid bezinden yapılmış parafin kesiti. Sol yarım-
daki büyük kitle kapsül içinde gömülü olan paratiroid (P) bezine aittir.
Sol alt bölgedeki koyu saha, bir lenf düğümü (Ld) kesitidir. Üst ve sağ
yarımını işgal eden saha, tiroid yan lobuna aittir. Santral bölgedeki folli-
küllerin küçüklüğü, periferde büyük folliküllerin yer alışı, açık bir şekil-
de gözlenmektedir. H.E. X 260.



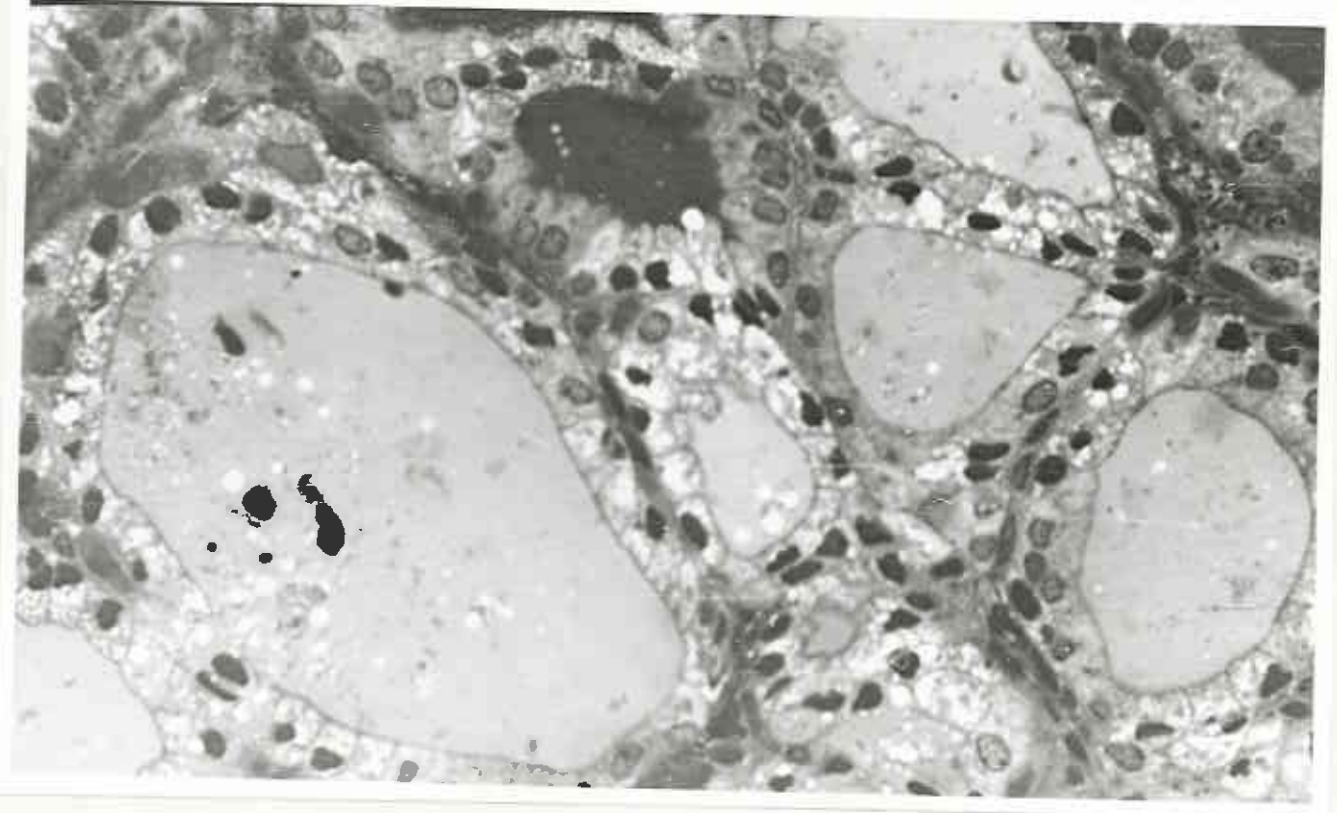
Şekil 2- Normal sıçan tiroid bezi. Santral bölgedeki folliküllerin küçük, periferik bölgelerdekinin ise daha büyük olduğu belirgin bir şekilde gözlenmektedir. H.E. X500.



Şekil 3 - Normal sıçan tiroid bezi yan lobunun periferik bölgesi.
Foliküllerin büyük ve düzensiz oluşu ve farklı dansitede kolloidle
dolu oluşu izlenmektedir. Folikülü çeviren hücreler, yassı olarak
gözlenmektedir. P.A.S. X500.



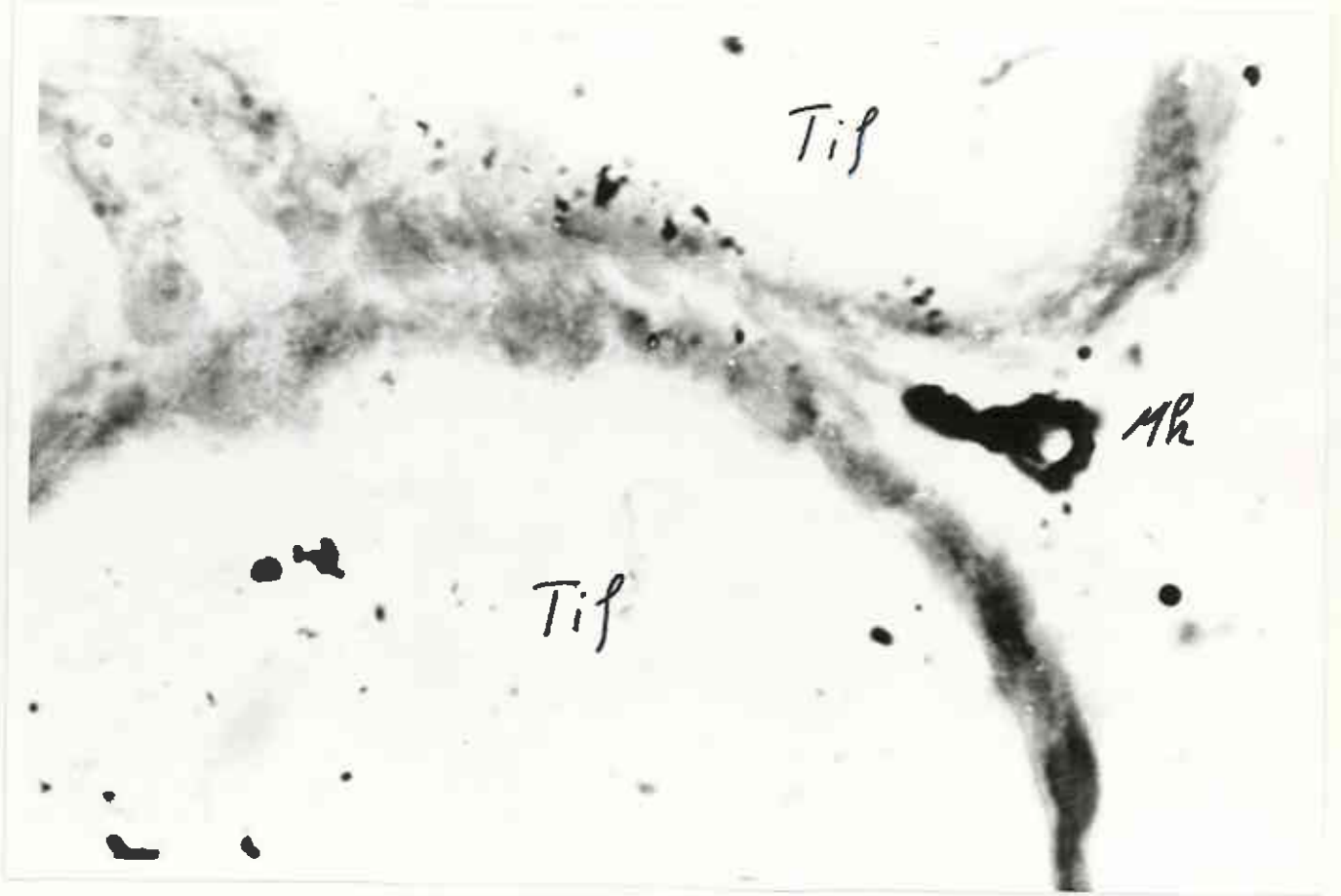
Şekil 4 - Normal sıçan tiroid bezi. Yassılmış hücrelerle çevrili üç tiroid follikülü (Tif) ve aralarında interfolliküler (ifh) hücre topluluğu görülmektedir. H.E. X2000.



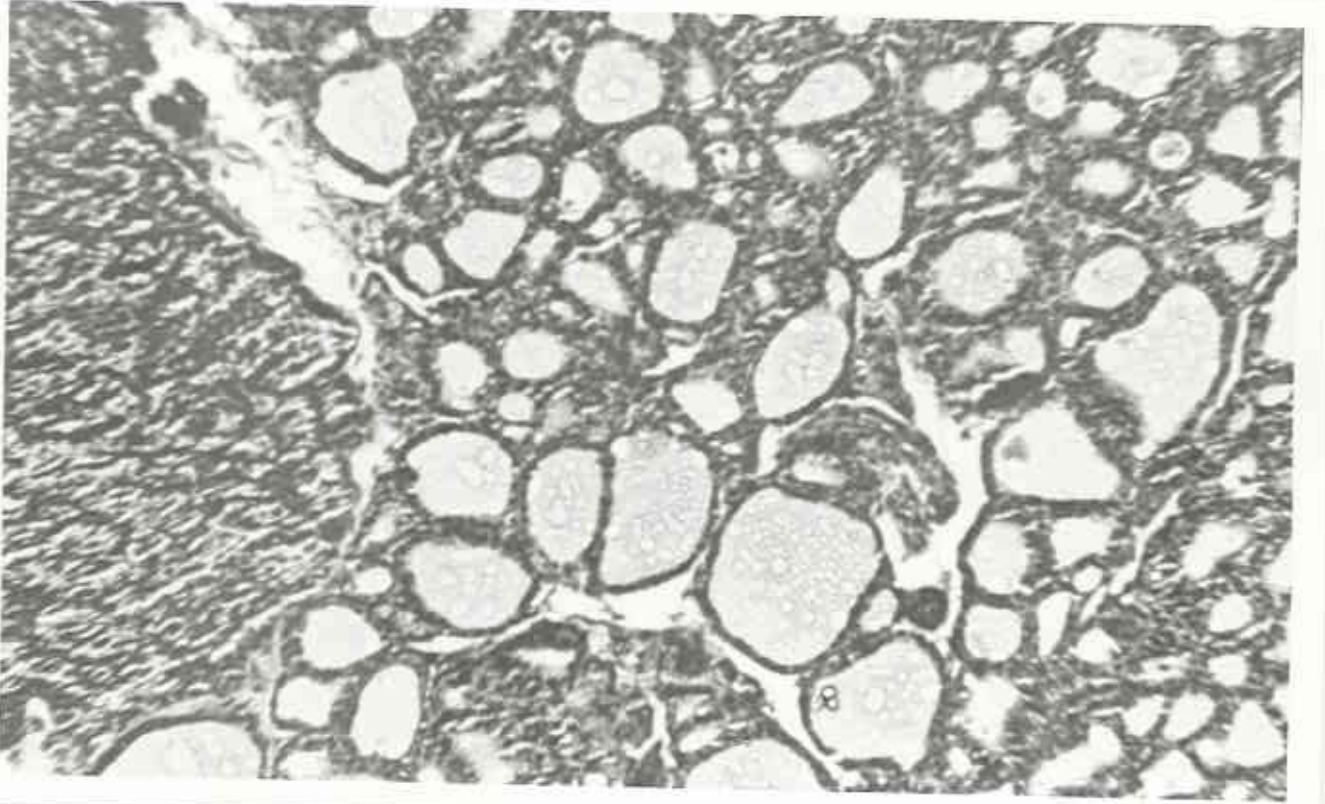
Şekil 5- Normal sıçan tiroid bezi. Elektron mikroskopik bloktan
1 - 2 mikron kalınlığında kesilmiş ve metilen mavisi safranin O
ile boyanmıştır. Küçük follükülleri çevreleyen hücrelerin dahayük-
sek boylu oluşu gözlenmektedir. X2000.



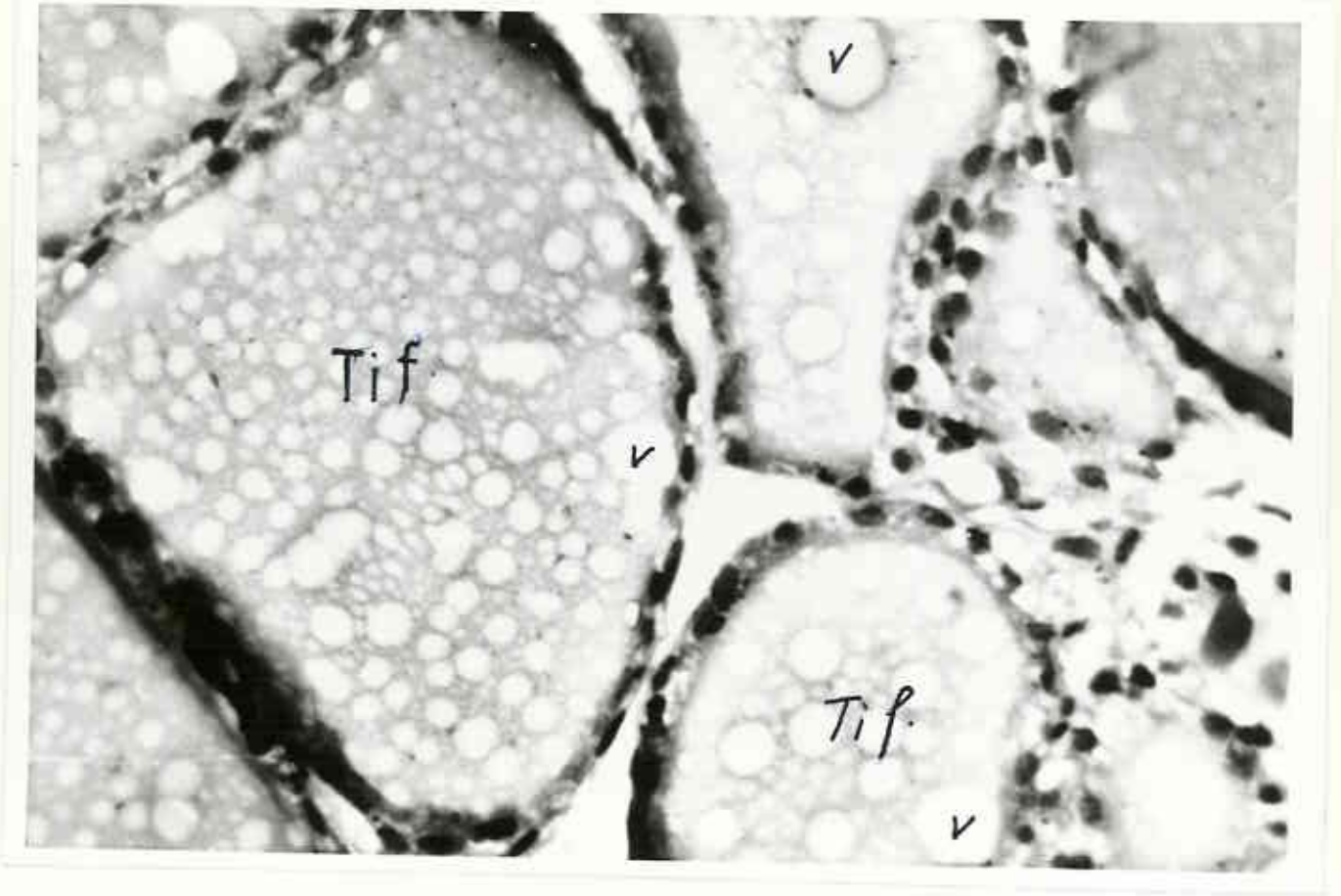
Şekil 6- Normal sıçan tiroid bezi kapsülası. Arterler, venler ve çeşitli hücreler gözlenmekte. Şeklin sol yarımında, yoğun kolloidle dolu, büyük tiroid follikülleri, üst yarımında ise bölgesel çizgili kas dokusu izlenmektedir. P.A.S. X500.



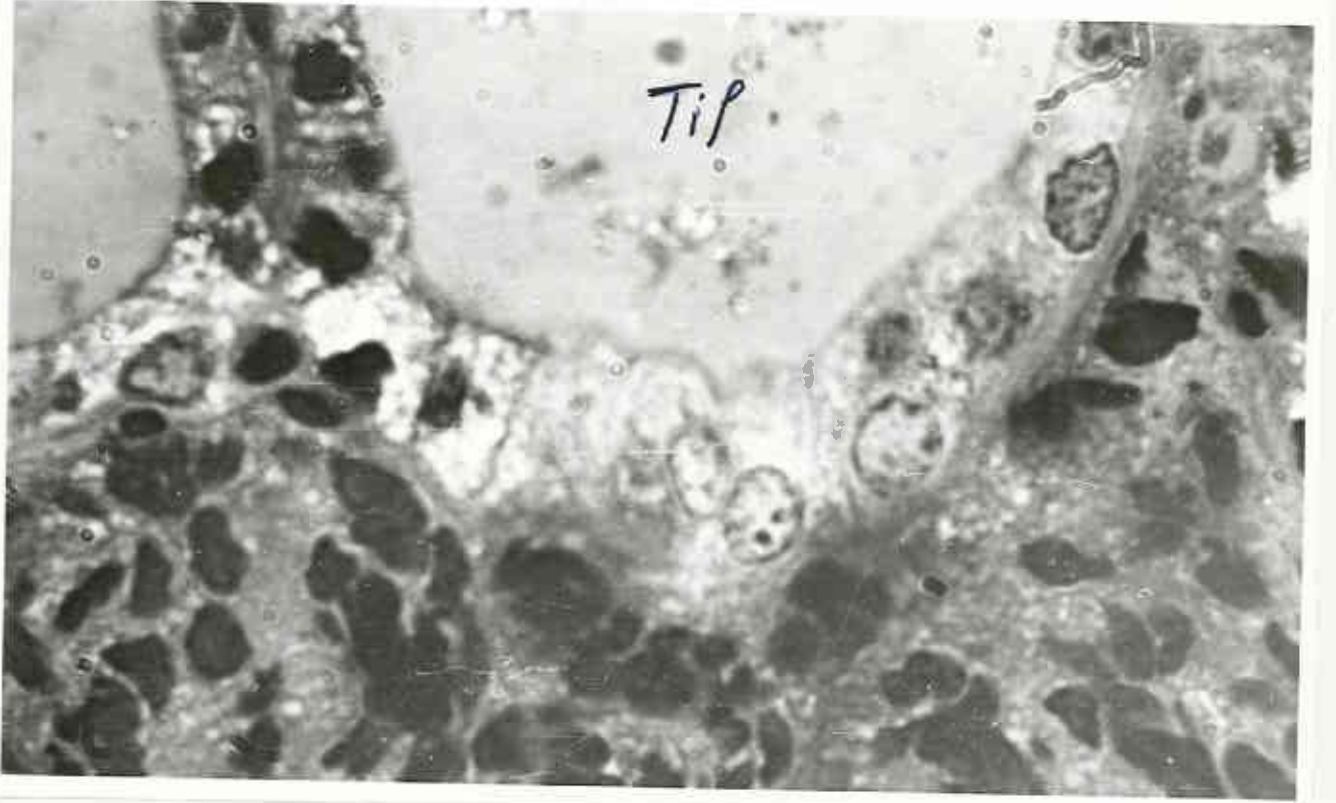
Şekil 7 - Normal sıçan tiroid bezi. İki follikül arasında büyük bir mast hücresi (Mh) gözlenmekte. Toluidin mavisi. X5000.



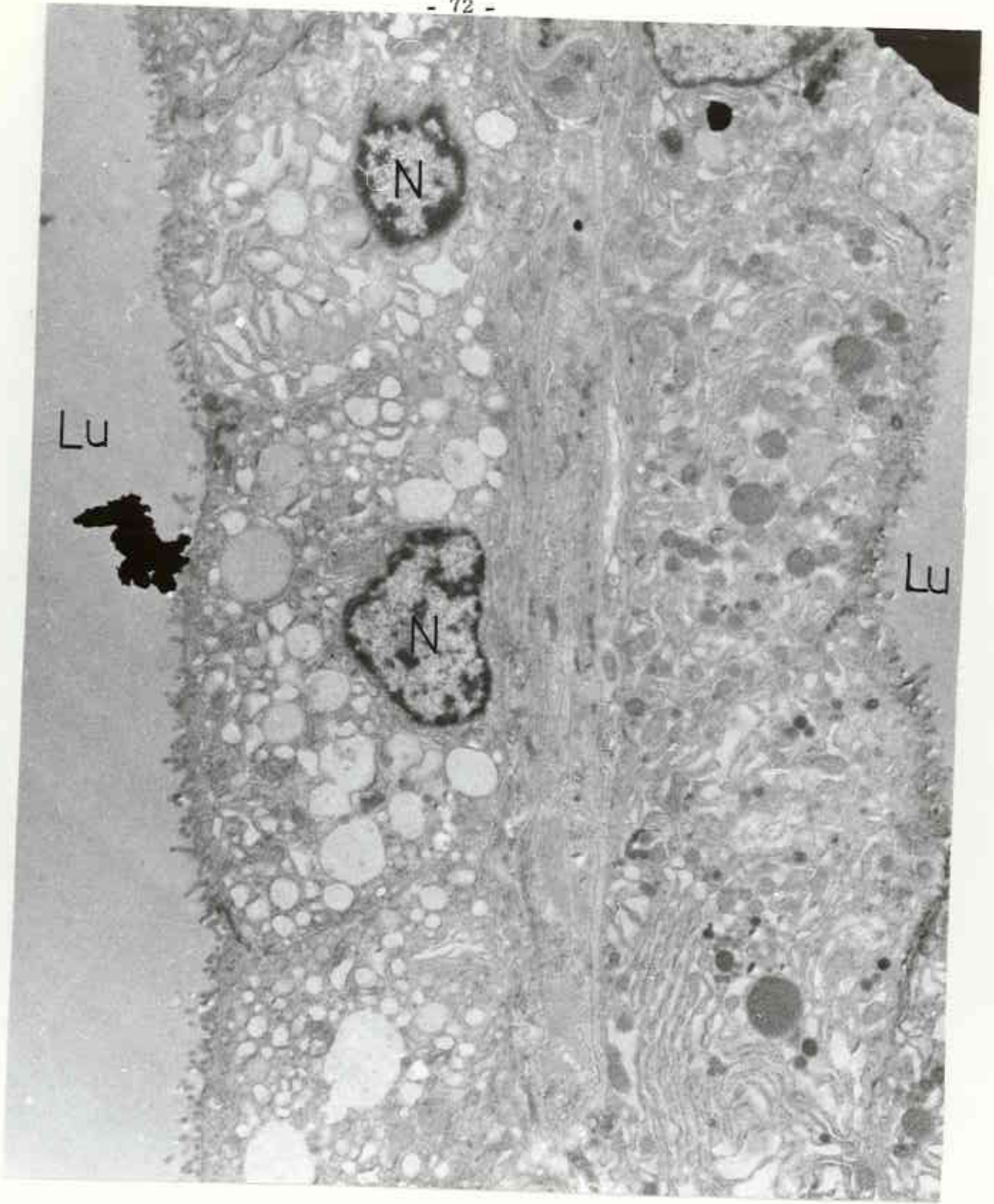
Şekil 9 - Soğukta bırakılmış sıçan tiroid bezinden parafin kesiti. Kolloid içerisinde bol veziküller gözlenmekte. H.E. X500.



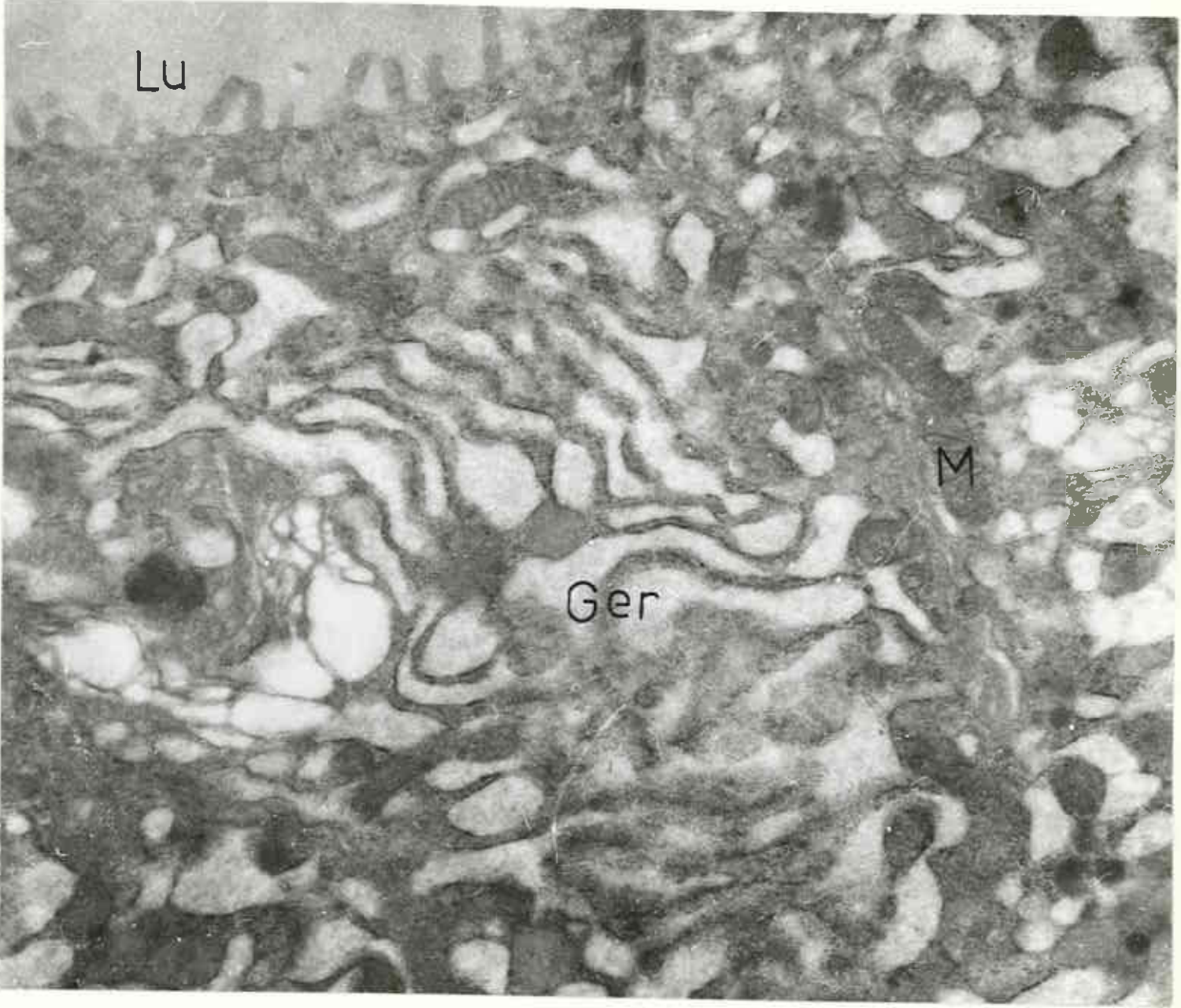
Şekil 10 - Soğukta bırakılmış sıçan tiroid bezi. Yassılaşmış hücrelerle çevrili büyük folliküller ve kolloid içindeki veziküller (V) belirgin bir şekilde gözlenmekte. P.A.S. X2000.



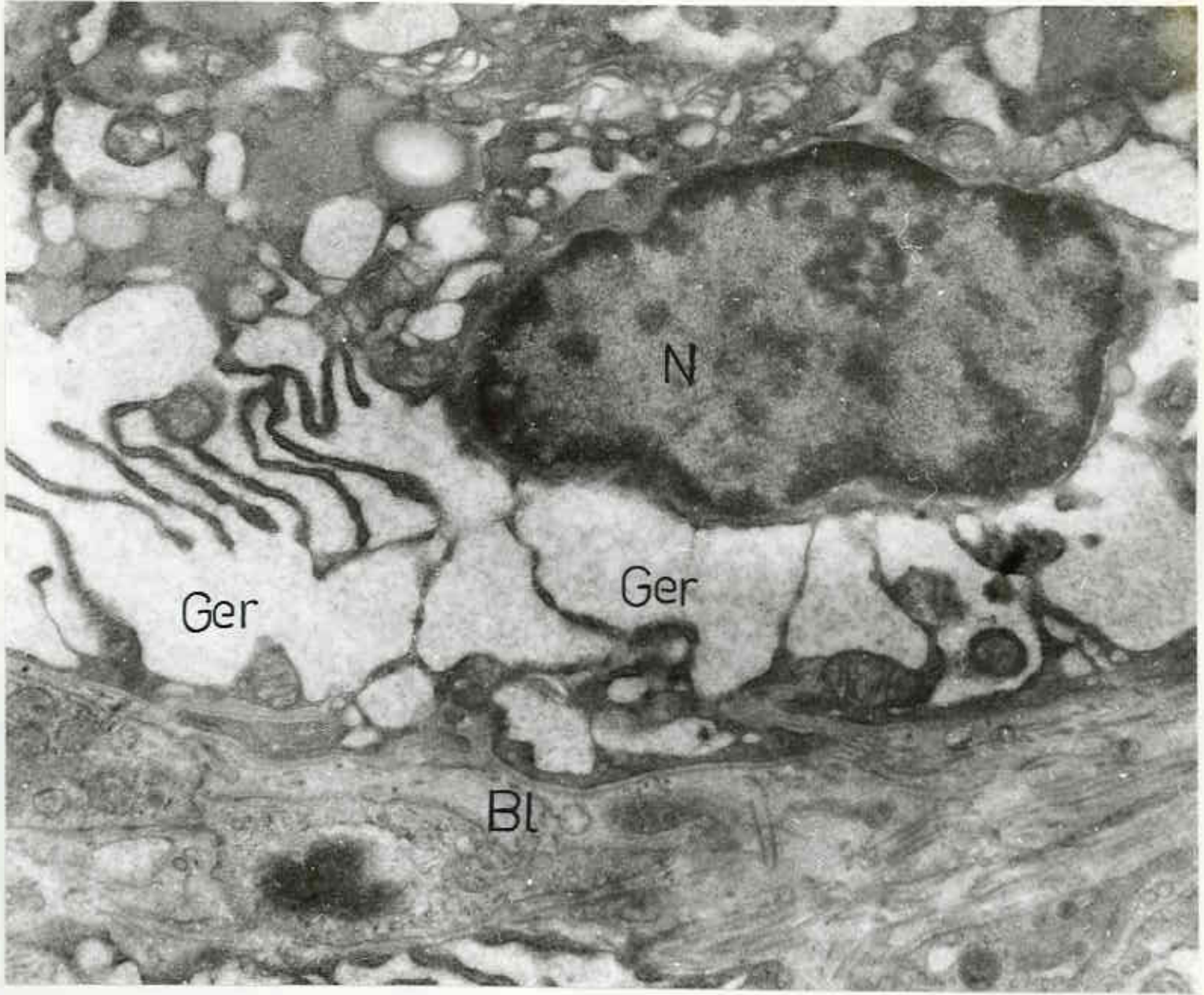
Şekil 13 - Soğukta bırakılmış sıçan tiroid bezi follikülü çevreleyen bol veziküllü hücreler gözlenmekte. Metilen mavisi + safranin O, X5000.



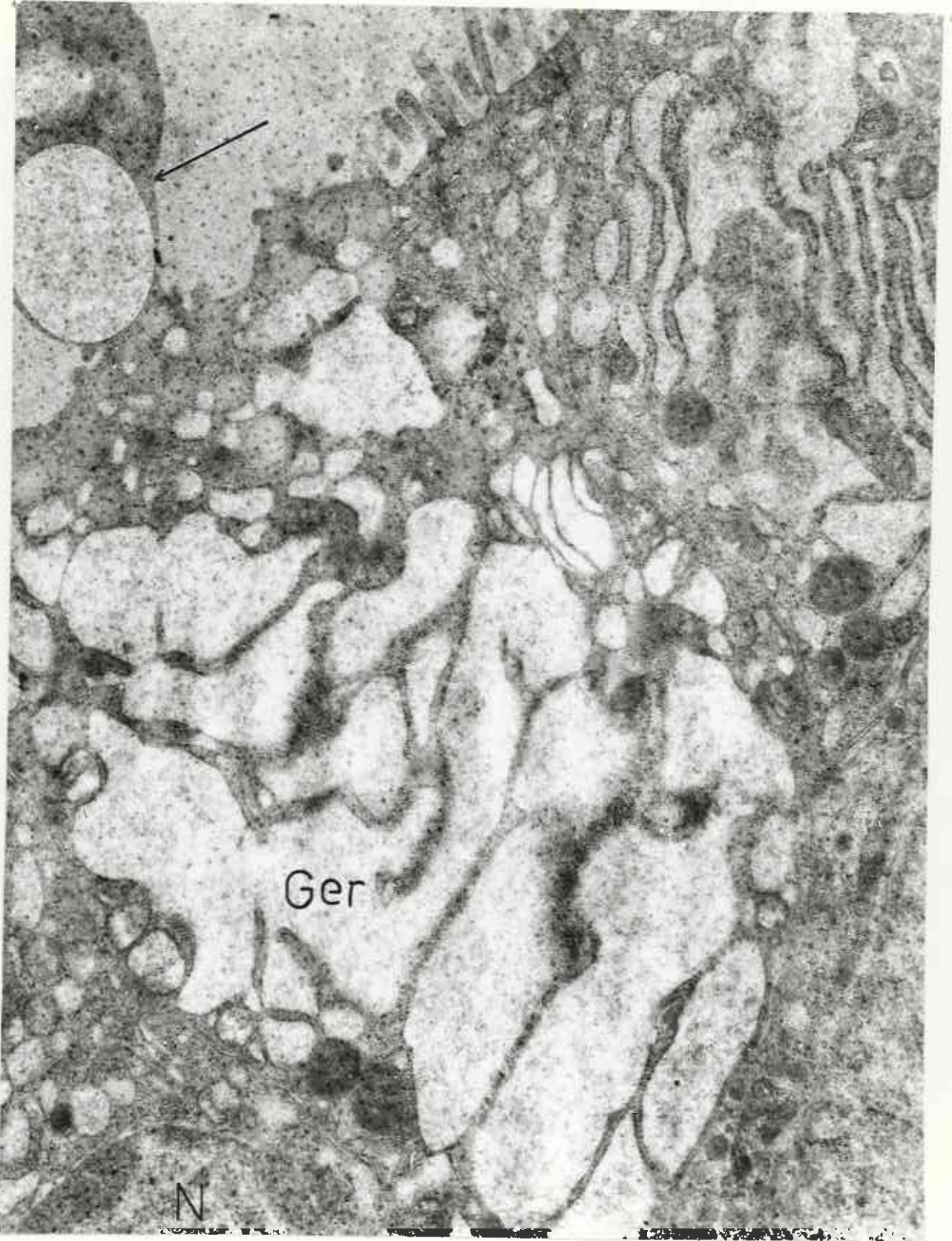
Şekil 14 - Normâl sıçan tiroid bezi. Yan yana duran farklı fonksiyonel aktivitede olan iki follikül duvarı epiteli. N.nukleus; Lu, lumen. X6.700.



Şekil 17 - Mitokondrionlarla (M) iç içe olan granüllü endoplazma retikulumu tubulusları. (Ger). Tubülüsler içerisinde sentezlenmiş kolloid damlacıkları gözleniyor. X 24000.



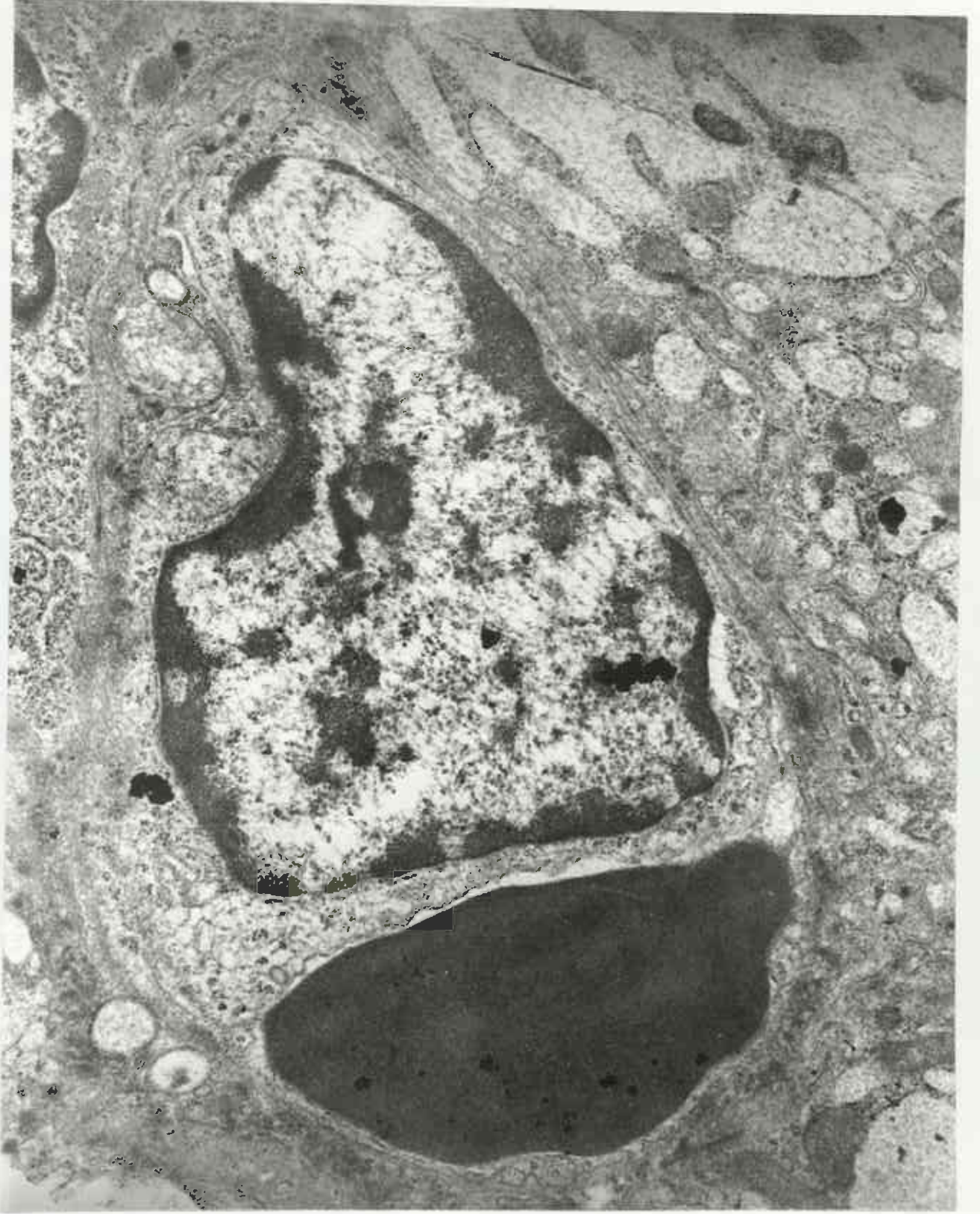
Şekil 20 - Genişlemiş sisternalarıyla belirli olan bir follikül hücresinin bazalinde yer alan bazal lamina. Kollagen fibrillerin uzunlamasına kesitleri dik-kati çeker. Ger, granülı endoplazma retikulumu; Bl, bazal lamina; N, nuk-leus. X24000.



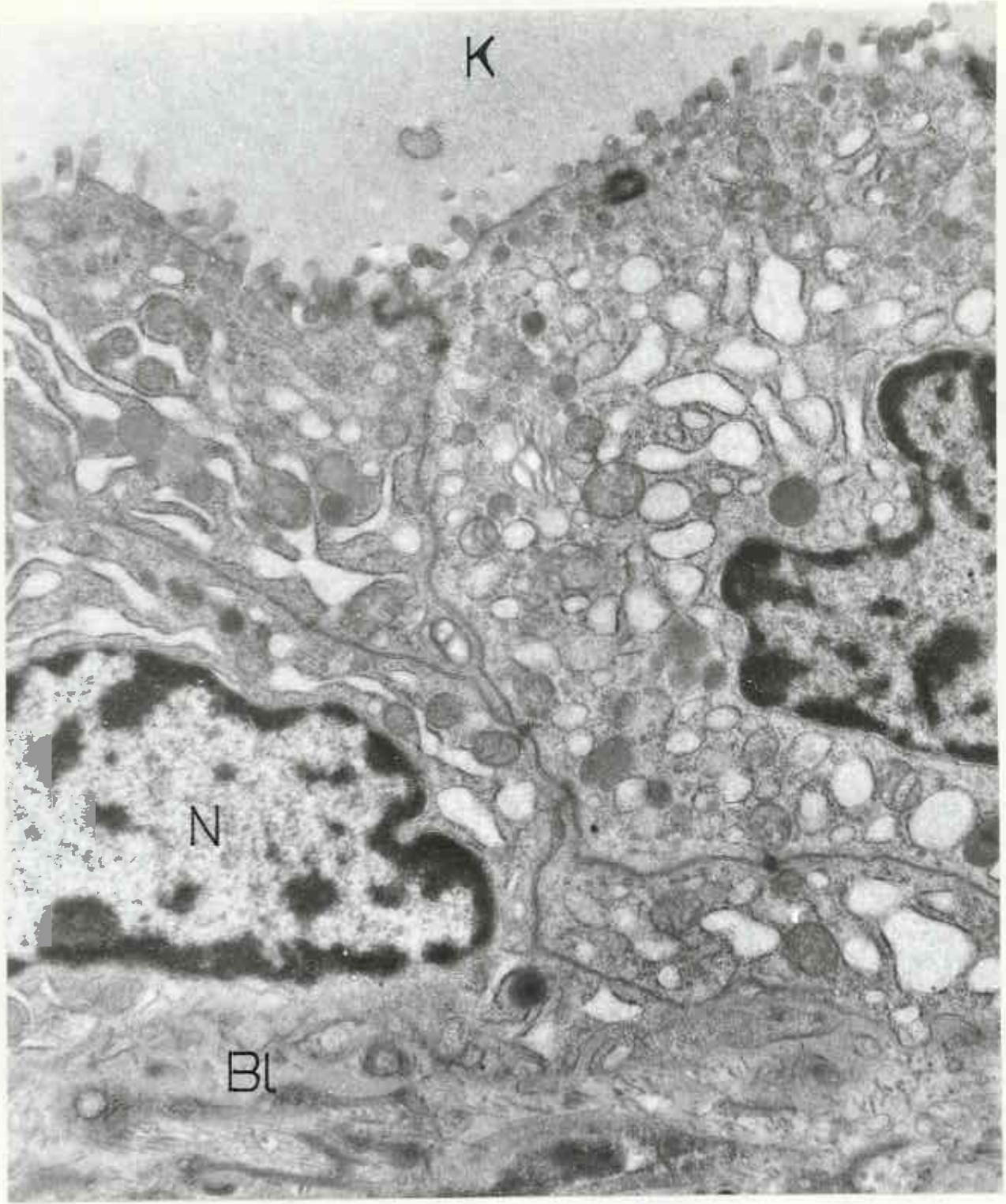
Şekil 22 - Normal sıçan tiroid bezi. Normal fonksiyonda sayılabilecek bir follikül hücresi yanında, genişlemiş granüllü endoplazma retikulumu sisternalarıyla belirli olan son derece aktif bir follikül hücresi. Üstte, solda, lümene atılan veya lümenden alınan bir vakuol. Vakuolun kolloid ile aynı görünüşe sahip olduğu dikkati çekiyor. X 24000.



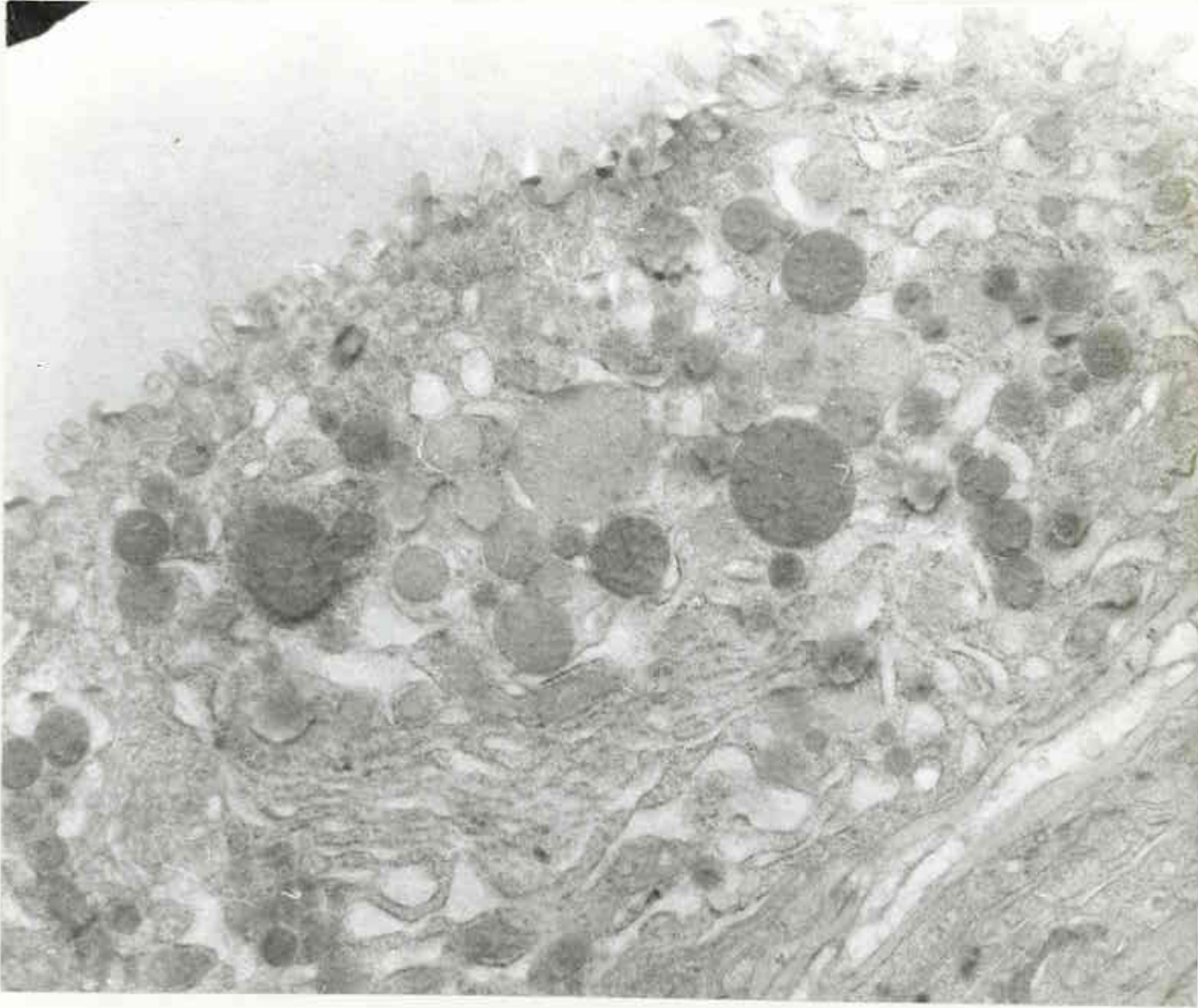
Şekil 24 - Şeklin sağındaki hücre parafoliküler hücredir (Pfh). Sitoplazmasında granüllü endoplazma retikulumu, mitokondrionlar ve sitoplazmanın her tarafını dolduran özel granüller dikkati çekiyor. Sol yanda bir follikül hücresi ve follikül lümeninin bir kısmı görülüyor. X 24000.



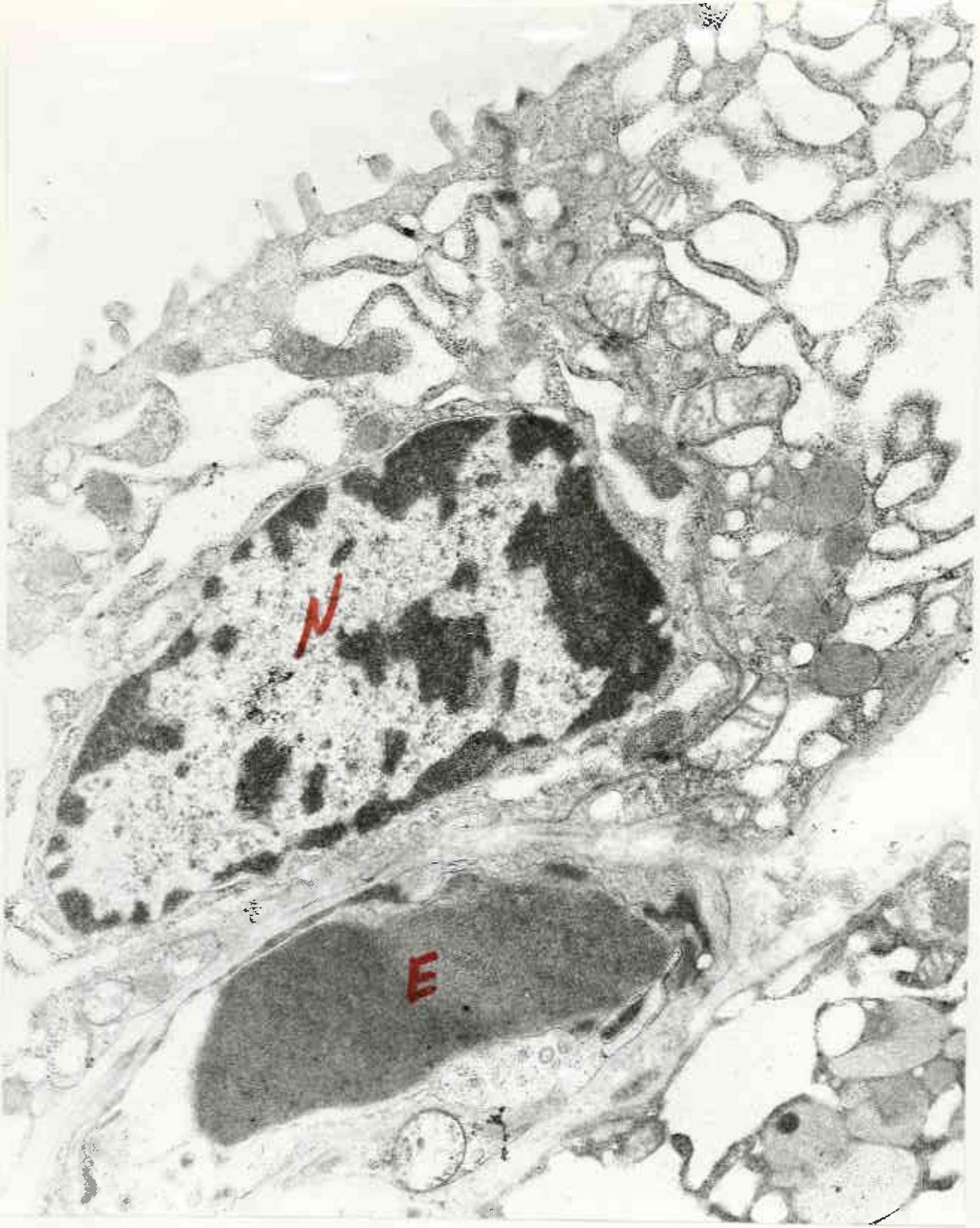
Şekil 26 - Bazal laminaya bizişik bir kapillerden geğmiş olan kesitte çekirdek yapısı ve sitoplazma açıkça görölüyor. X 24000.



Şekil 27 - Soğukta bırakılmış sıçanın tiroid bezi. Komşu iki follikül hücresi bazallerinde yer alan çekirdekleriyle ve genel yapıları ile normal bir şekilde izleniyor. Apikalde, hücreler arası bölgede terminal bar görülüyor. N, nukleus; K, kolloid; Bl, bazal lamina. X24000.



Şekil 29 - Soğukta bırakılmış sıçanın tiroid bezi. Farklı densitede kolloid damlacıklarıyla dolu olan bir follikül hücresi. Üstte follikül lümenine doğru uzanmış mikrovillusların normale yakın bir görünümde olduğu izleniyor. X 24000.



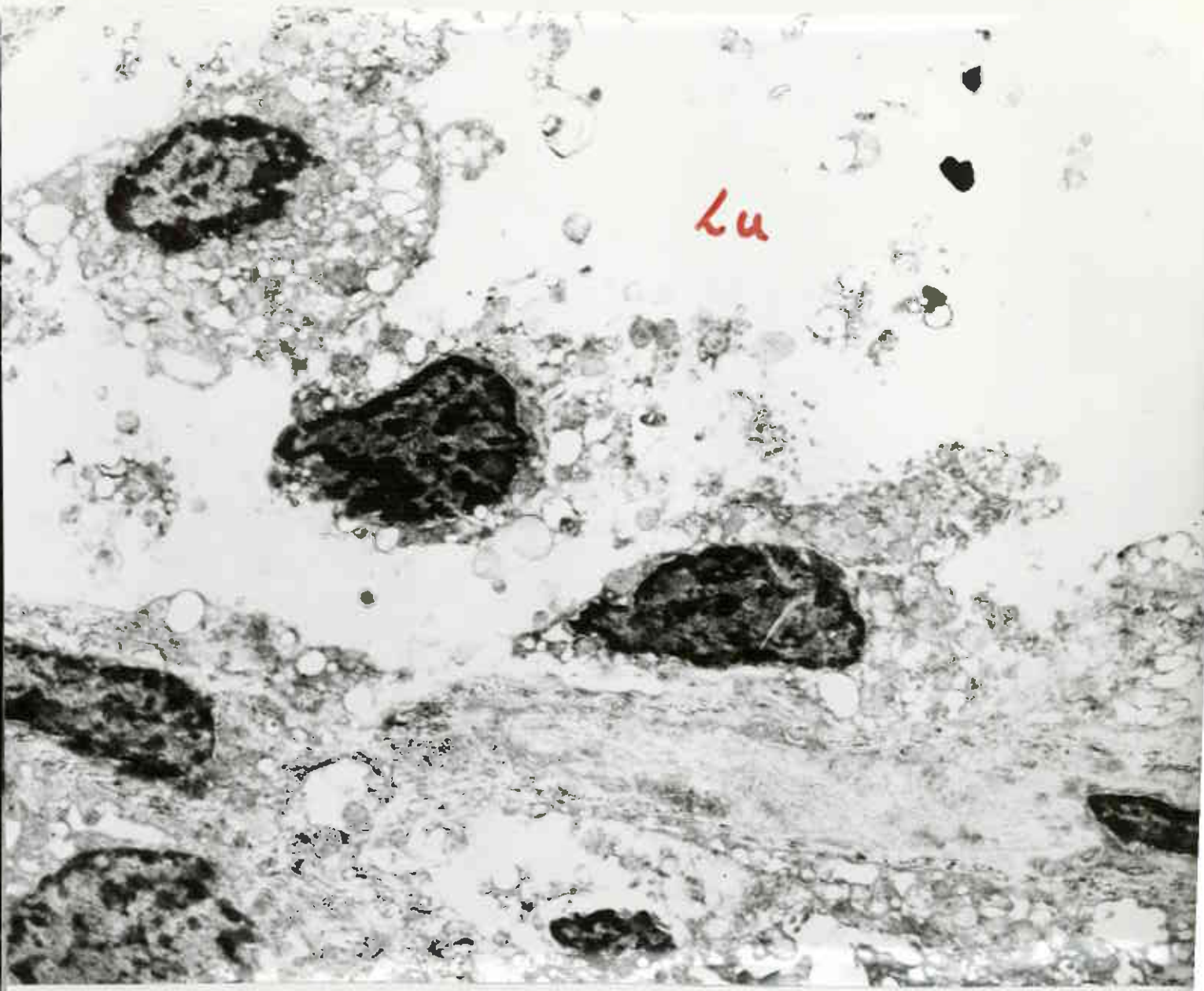
Şekil 31 - Soğukta bırakılmış sıçanın tiroid bezi. Genişlemiş endoplazma retikulumu sisternalarını kapsayan bir follikül hücresi. Bazalde, yakın komşulukta olan bir kapiller görülüyor. E, eritrosit. X 24000.



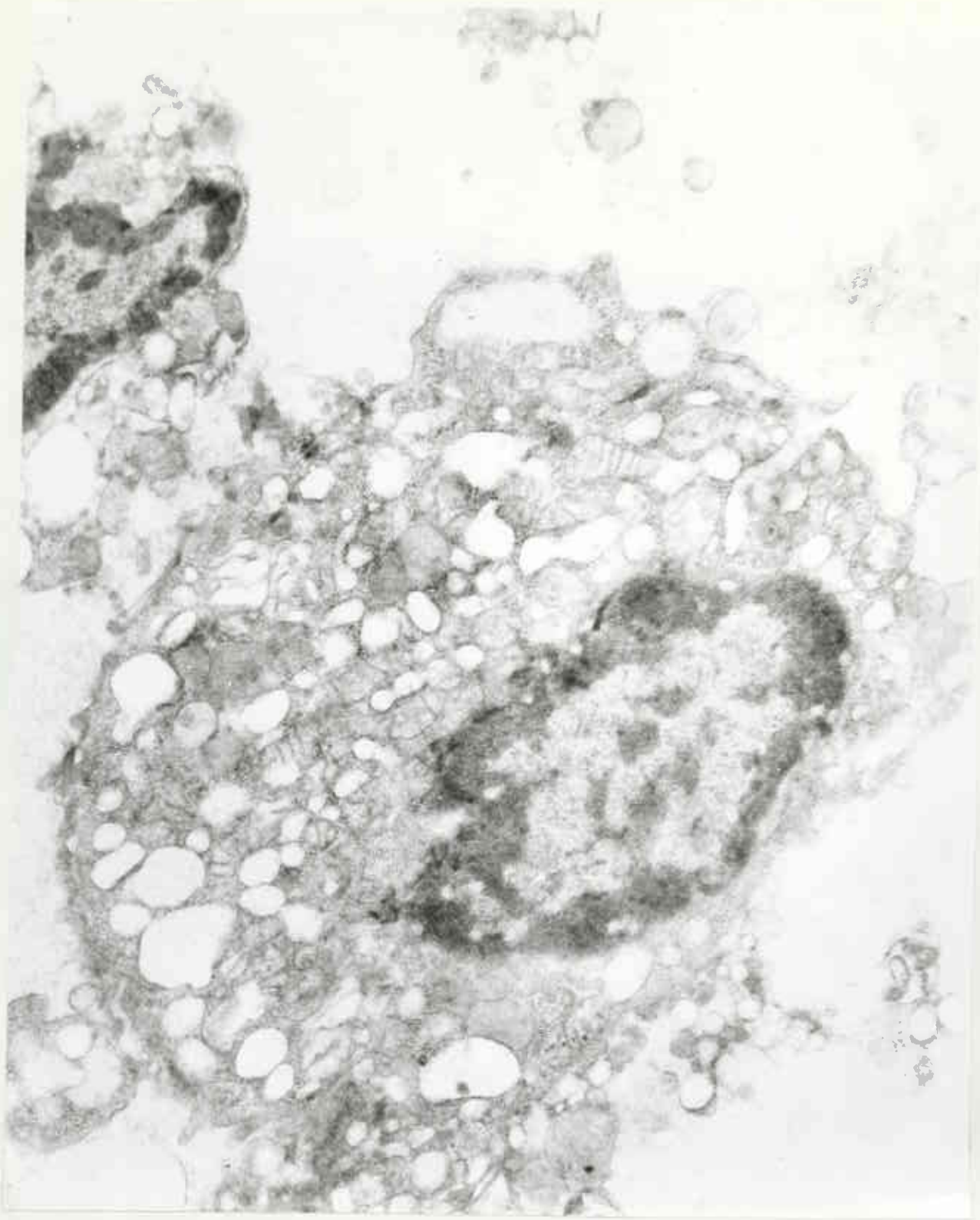
Şekil 34 - Soğukta bırakılmış sıçanın tiroid bezi. Follikül duvarı hücrelerinin apikal yüzde, kolloid içerisine doğru belirli kabarıklıklar yaptığı dikkati çekmektedir. X24000.



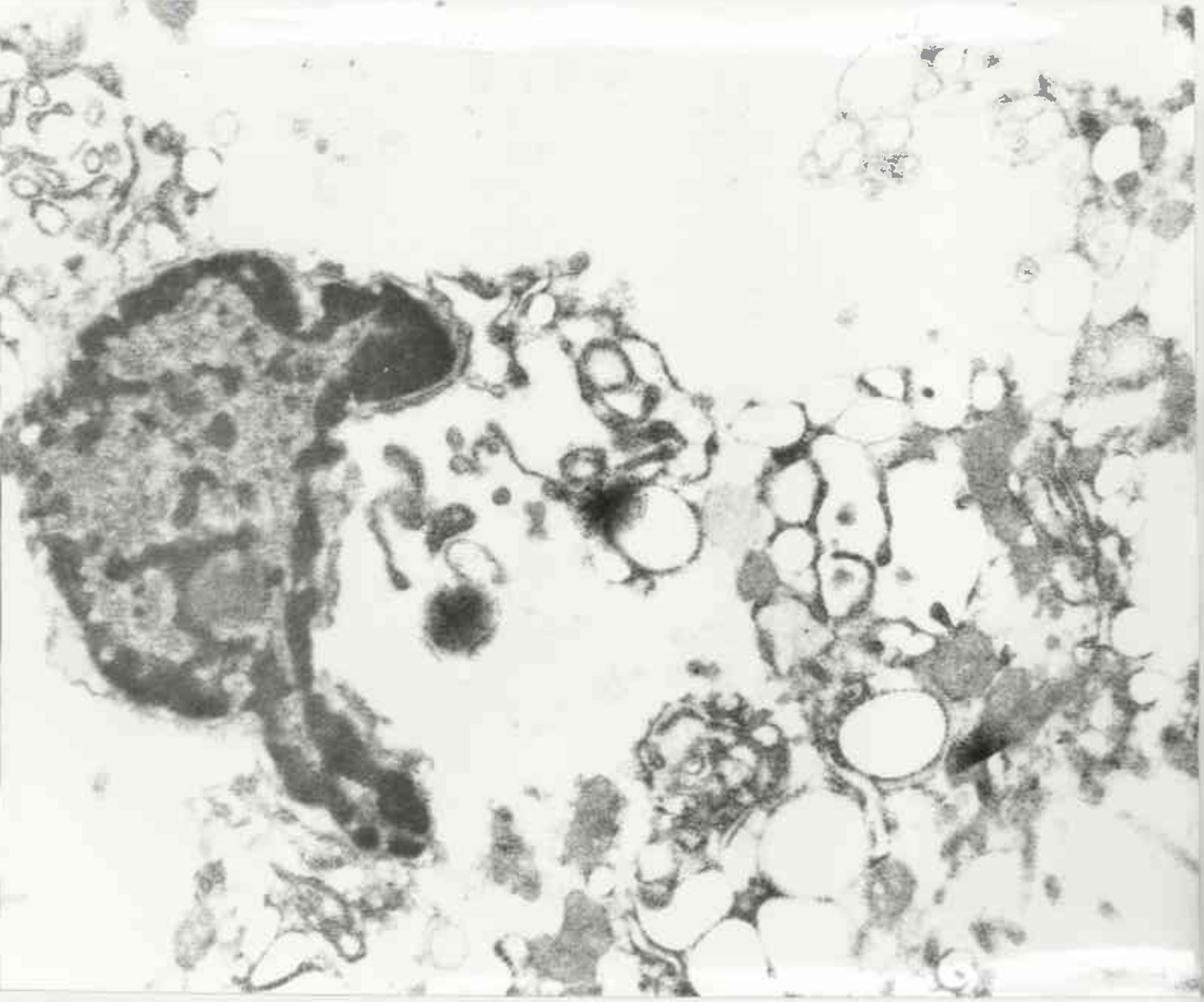
Şekil 36 - Soğukta bırakılmış sıçamn tiroid bezi. Granüllü endoplazma retikulumu sisternaları çok genişlemiş bir follikül hücresi. Altta bir kapiller kesiti (Ka) ve kollagen fibrillere ait kesitler görülüyor. X 24000.



Sekil 39 - Soğukta bırakılmış sıçanın tiroid bezi. Follikül lümeninde (Lu),
follikül hücreleri gözleniyor. X 8500.



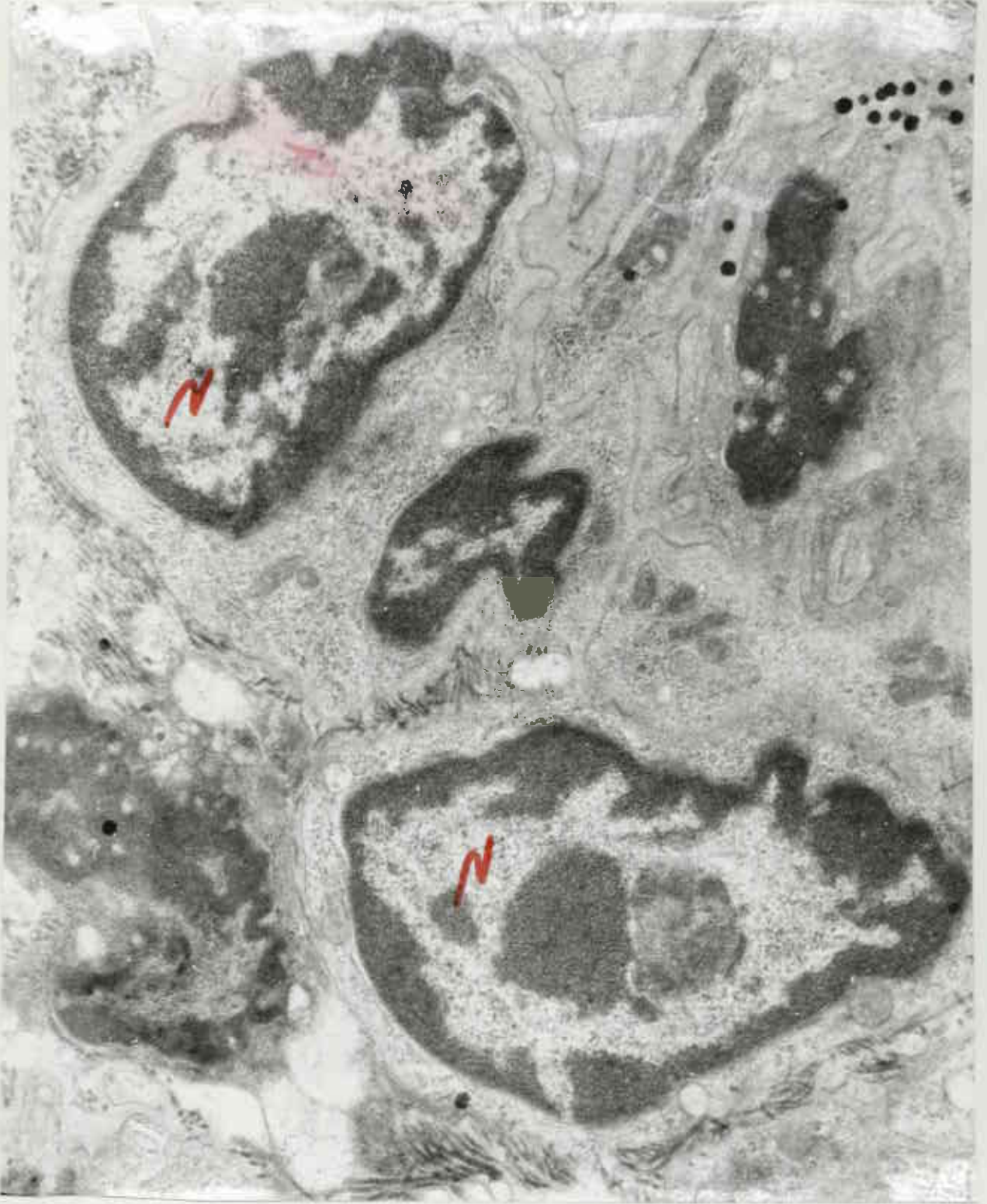
Şekil 41 - Soğukta bırakılmış sıçanın tiroid bezi. Follikül lümeninde bir follikül hücresi. Oldukça normal bir morfolojik görünümüne sahip. X 24000.



Şekil 43 - Soğukta bırakılmış sıçanın tiroid bezi. Follikül lümeninde dejenerere bir follikül hücresi ve hücre artıkları izleniyor. X 24000.



Şekil 44 - Soğukta bırakılmış sıçanın tiroid bezi. Yassılaştırmış bir follikül hücresi. Altta bir kapiller ile yakın komşuluk gösteriyor. Bazal lamina-nın (Bl) düz bir seyir gösterdiği dikkati çekiyor. X24000.



Şekil 48 - Soğukta bırakılmış sıçan tiroid bezi. İnterfolliküler sahada bol ribozom ve polizomlu interfolliküler hücreler. X 24000.