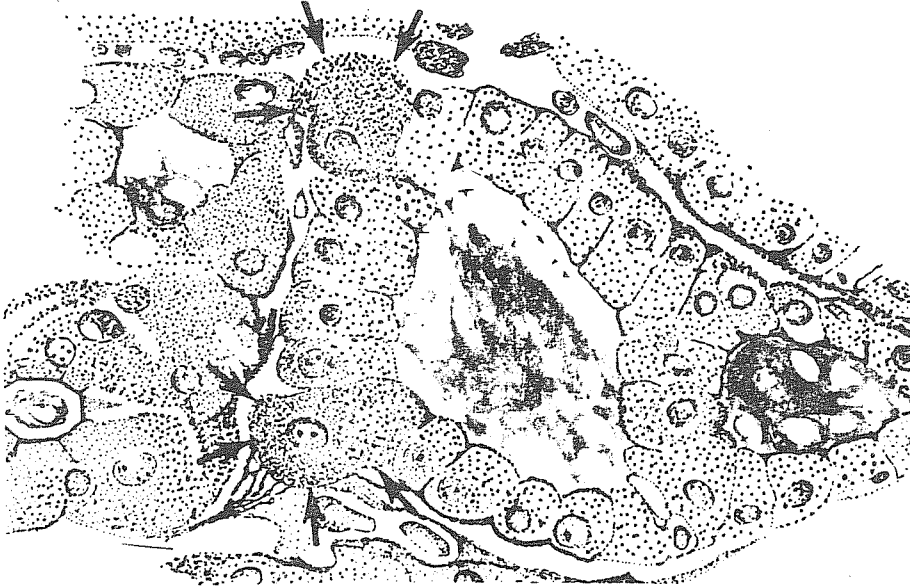


PARAFOLLİKÜLER HÜCRELER VE APUD SİSTEM

Dr. Alparslan Özyazıcı*

Tiroid bezinde ikinci tip bir epitel hücrelerinin bulunduğu ilk defa 1876 yılında, Baber adlı bir araştırmacı tarafından tarif edilmiştir¹. Baber, tiroid bezi parankimasında, ışık mikroskopunda follikül hücrelerinden daha parlak görünüşteki hücreleri, "Parankimatöz Hücreler" olarak adlandırmıştır.

1894 yılında Hürthle, köpeklerde yapmış olduğu bir çalışmada, bu hücreleri, protoplazmadan zengin hücre manasına gelen, "Protoplazma Reiche Zelle" diye isimlendirmiştir (Resim 1)². 1914'te Bensley, bu hücrelere, "ovoid hücre" adını vermiştir.



Resim 1. Hürthle'in yavru köpeklerin tiroid bezlerinde yapmış olduğu çalışmada; "protoplazmadan zengin hücreler" diye adlandırmış olduğu parafolliküler hücreler (Oklarla işaretli) (Hürthle'in çalışmasından alınmıştır)^{2,24}.

* Hacettepe Üni. Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Doçenti.

1932 yılında Nonidez tarafından, yavru köpeklerde ve kedilerde yapılmış olan araştırmanın neticeleri, bugün dahi klasik histoloji kitaplarında yer almaktadır^{3,4}. Nonidez, yavru köpeklerde tiroid bezlerindeki sinir liflerini göstermek için, Cajal'ın gümüş nitrat boyasını kullanmıştır. Araştırmacı bu çalışmalarında, bol miktarda argirofil granülalara sahip olan geniş sitoplazmalı hücreleri görmüş ve bu hücrelere, tiroid bezinde yer alan follikül hücrelerine göre buldukları yeri belirtmek için, "parafolliküler hücre" adını vermiştir⁴.

Bu hücrelerin üzerinde çalışan farklı araştırmacılar, bu hücreleri çok farklı isimlerle adlandırmışlardır. Fakat bu farklı isimlerden en çok kullanılanları, "parafolliküler hücre" ve kalsitonin (calcitonin) adlı hormonu salgıladığına işaret eden, "C hücresi" isimleridir^{5,6}.

Çalışılan Hayvanlar

Parafolliküler hücrelerin mikroskobik yapısı çok değişik hayvanlarda incelenmiştir. Mesela; siçan, fare, kobay, tavşan, kedi, köpek, tilki, at, inek, domuz, geyik, kanguru, kirpi, köstebek, civciv ve güvercin sayılabilir⁷⁻¹⁶. Hatta arslanda bile parafolliküler hücrelerin ince yapısı incelenmiştir¹⁴. Ayrıca yarasaya gibi, kış uykusuna yatan hayvanlarda da, farklı mevsimlerdeki parafolliküler hücrelerin ince yapısı araştırılmıştır¹⁷⁻¹⁹.

İnsanda da şüphesiz parafolliküler hücrelerin üzerinde çalışmalar yapılmıştır. İnsanda yapılmış olan çalışmalar için, genellikle biyopsi materyalleri veya ameliyatla alınmış guatrli tiroid bezleri kullanılmıştır²⁰⁻²⁶.

Ancak, birçok araştırmacıya göre, tiroid bezinde parafolliküler hücreler en bol olarak köpeklerde bulunmaktadır^{14,27-31}. Biz de kendi çalışmalarımızda köpekleri tercih ettik ve diğer laboratuvar hayvanlarına göre, parafolliküler hücreleri daha kolayca bulabildik³⁰. Parafolliküler hücrelerin tiroid bezinde diğer hücrelere nisbeti, insanda ve hayvanların çoğunda %1 kadardır. Bu oran köpeklerde %5'e kadar çıkabilmektedir¹⁶.

Tiroid Bezinde Parafolliküler Hücrelerin Dağılışı

Parafolliküler hücreler sadece tiroid bezinde görülmez. Paratiroid bezlerinde de timusta da hatta boyun bağ dokusunda da, azda parafolliküler hücreler gösterilmiştir^{14,32}. Ancak insanda, timusta parafolliküler hücreler gösterilememiştir²⁴.

Parafolliküler hücrelerin tiroid bezindeki dağılışı da homojen değildir. Tiroid bezlerinin enine kesitleri alınarak yapılan topografik çalışmalarda, parafolliküler hücrelerin istmus bölgesinde hiç bulunmadığı anlaşılmıştır. Yan loblarda da, daha çok, paratiroid bezlere ve ultimo-

bronşiyal cisimlere komşu olan tiroid dokusu bölgelerinde yoğunluk kazanmaktadır. Paratiroid bezlerden ve ultimobronşiyal cisimlerden uzaklaştıkça da sayısı düşmektedir^{14,16}. Hatta tiroid loblarının derin kısımlarında, yüzeysel bölgelere göre parafoliküler hücrelerin sayısı artmaktadır¹⁶.

Parafoliküler hücreler, tiroid bezinin parankiması içerisinde de, follikül duvarlarında, follikül hücrelerine göre periferde, follikül hücreleri ile bazal membran arasına adeta sıkıştırılmış gibidir (Resim 3), veyahutta folliküller arası sahada, interfolliküler bölgede, tek tek veya gruplar halinde parafoliküler hücreler görülebilmektedir³³. Hatta köpek tiroid bezlerinde, sadece parafoliküler hücrelerden meydana gelen folliküllerde mevcuttur^{31,34}.

Işık ve Elektron Mikroskopik Yapısı

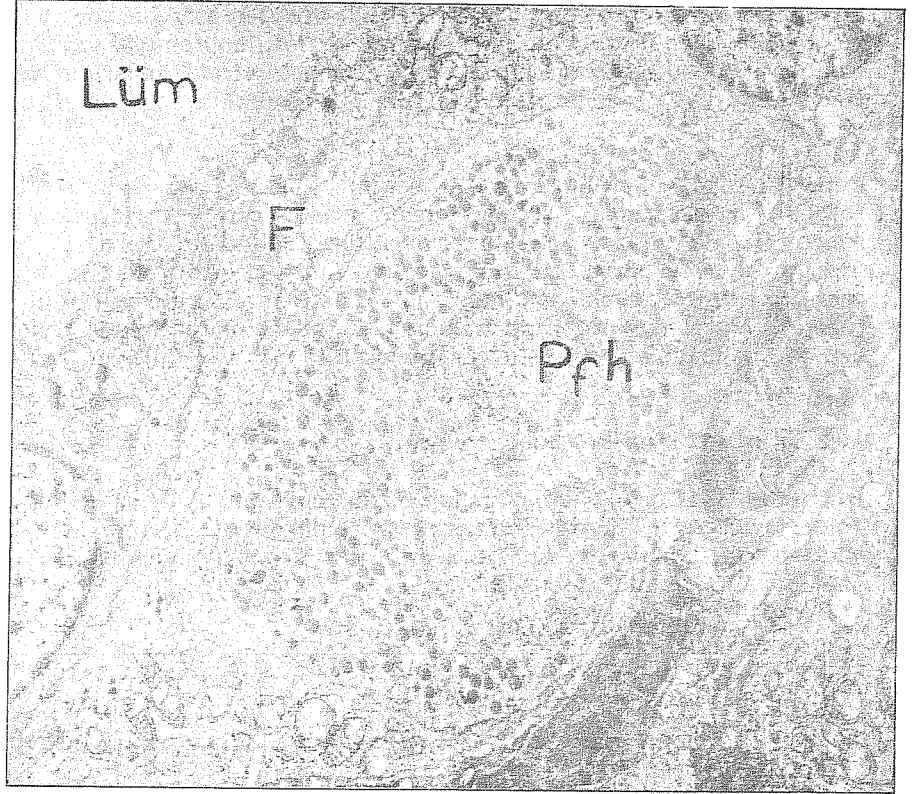
Işık mikroskopunda, hematoksilin-eozin boyasını kullanarak parafoliküler hücrelerin ayırt edilebilmesi oldukça zordur. Parafoliküler hücreleri ışık mikroskopunda kesin olarak ayırt edebilmek için, şu özel boyama metodları yapılır;

1. Özel gümüşleme metodları,
2. Asit hidrolizinden sonra, tolidin mavisi solusyonu kullanarak, gizli metakromazinin gösterilmesi,
3. Çeşitli immünohistokimyasal teknikler kullanarak parafoliküler hücrelerin gösterilmesi^{16,26,27,35}.

Gizli metakromazinin gösterilmesini, APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) sistemle alakalı bölümde anlatacağız. Gümüşlemede değişik metodlar olmakla birlikte, bugün en çok kullanılan metod, GPA (Gluteraldehit (1 kısım)+Pikrik Asit(3 kısım)) tesbitinden sonra, Grimeliusun gümüşleme metodu kullanılarak parafoliküler hücrelerin gösterilmesidir^{36,38}.

İmmünohistokimyasal teknikler kullanarak C hücrelerinin gösterilmesi metodu halen çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Meselâ kalsitonine karşı elde edilmiş, tavşan, domuz, at serumu kullanarak immünofluoresans metoduyla parafoliküler hücreler gösterilebilmektedir^{10,16,34,39,40,41}.

Parafoliküler hücreler elektron mikroskopunda bakıldığı zaman, sitoplazmalarında yer alan, 100-200 nm (nanometre) çapında olan, yuvarlak veya oval yapıdaki spesifik salgı granülleri ile kolaylıkla ayırt edilebilmektedirler (Resim 3)^{30,33}. Diğer organeller salgı granüllerinin aralarına adeta serpiştirilmiş gibidirler. Granüllü endoplazma retikulumu sisternaları oldukça dar ve birbirine paraleldirler. Bu özellikleri ile, granüllü endoplazma retikulumu sisternaları, normalde de son derece dilate olan follikül hücrelerinden kolaylıkla ayırt edilebilirler (Resim 3).



Resim 3. Köpek tiroid bezi follikül duvarında, follikül hücrelerinin periferlerinde yer almış bir parafolliküler hücrenin elektron mikroskoptaki görünüşü. Parafolliküler hücre spesifik salgı granülları ile follikül hücrelerinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. X18800

Lüm : Lümen, F : Follikül hücresi, Pfh: Parafolliküler hücre.

Kalsitonin, Serotonin ve Somatostatin

Parafolliküler hücreler önceleri fonksiyonsuzdur, hatta follikül hücrelerinin fonksiyonunu kaybetmiş, istirahat dönemindeki tipleridir diye tarfi edilmiştir⁴². Ancak yapılan çeşitli çalışmalar, bu hücrelerin önemli fonksiyonları olduğunu göstermiştir^{5,11,26,35}. Copp ve arkadaşları, 1962 yılında köpeklerde yapmış olduğu bir çalışmada, kan kalsiyum seviyesini düşüren bir hormonu tarfi etmişler ve bu hormonu "kalsitonin" (calcitonin) diye adlandırmışlardır⁵. Hırsh 1963 yılındaki çalışması ile, bu hormonun ana kaynağının tiroid bezi olduğunu isbatlamıştır⁴³. Bu hormonun tarif edilmesinden sonra, tiroid bezi üzerindeki, bilhassa parafolliküler hücreler üzerindeki çalışmalar artmıştır.

Parafolliküler hücrelerle alakalı olarak yapılmış olan çalışmalar iki ana grupta incelenebilir. Birinci grupta, kanda sun'i olarak hiperkal-

semi yapılan deney hayvanlarında parafoliküler hücrelerin ince yapı özellikleri araştırılmıştır^{9,11,39,44,46}. İkinci grupta ise, kanda hipokalsemi yaptıktan sonra, parafoliküler hücrelerin ince yapısı incelenmiştir^{8,43,46}.

Deney hayvanlarında hiperkalsemi yaptıktan sonra parafoliküler hücreleri incelemiş olan bütün araştırmacıların ortak olarak vardıkları sonuç, bu hücrelerin hiperkalsemi şartlarında granüllerini kana boşaltmalarıdır. Bu salgılanma, şüphesiz hiperkalseminin kandaki seviyesi arttıkça ve müddeti uzadıkça daha da artmaktadır^{8,9,11,14,28,30,44-46}. Hipokalsemi şartlarında ise, hiperkalseminin aksine parafoliküler hücrelerde, salgı granüllerinde bir artma tarif edilmiştir^{8,43,46}.

Parafoliküler hücrelerde, bilhassa kış uykusuna yatmış olan hayvanlarda kalsitoninden başka ikinci bir maddenin daha bulunduğu belirtilmiştir²⁷. Normallerdekine göre hacimce büyük salgı granüllerine sahip olan bu hücrelerin salgı granüllerinde serotonin'in bulunduğu gösterilmiştir. Serotoninin parafoliküler hücrelerinde bulunduğu, sonradan yapılmış olan immünohistokimyasal çalışmalarla da gösterilmiştir^{7,12,22,35,41,47,48}.

Son yıllarda parafoliküler hücrelerde yapılmış olan çalışmalarda ise, bu hücrelerde, kalsitonin ve serotoninenden başka, somatostatini diye adlandırılan peptid yapısında olan bir üçüncü maddenin de bulunduğu gösterilmiştir^{49,50}.

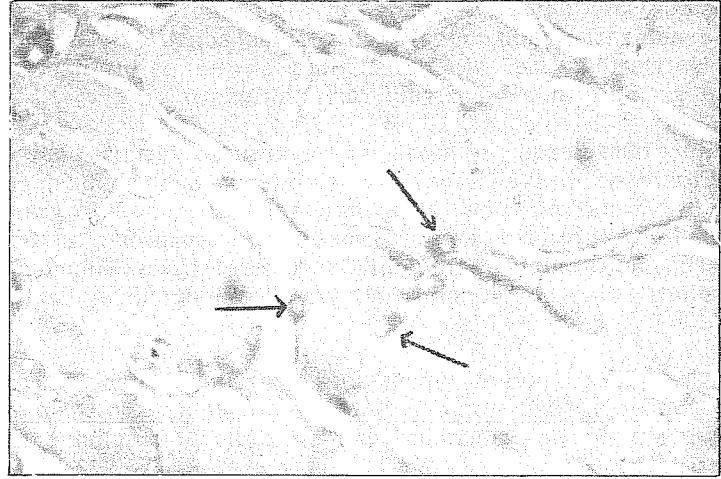
APUD Sistem ve C Hücreleri

APUD sistem son yıllarda ortaya atılmış olan ve vücudun farklı yerlerinde bulunan hücre sistemi olarak kabul edilir^{3,36,41,48,51}. APUD ismi, "Amine Precursor Uptake and Decarboxylation" kelimelerinin kısaltılmasından elde edilmiştir. Yani amin öncülerini alıp dekarboksile etme özelliği taşıyan hücreler grubudur. Bu sisteme dahil edilen hücrelerin benzer morfolojik ve fonksiyonel özellikleri vardır. Bu hücre grubu önceleri azdı. Zamanla bu gruba dahil edilen hücre sayısı artmıştır.

Bu yeni sisteme; "Diffüz Nöroendokrin Sistem" adı da verilmiştir. Bu sistem, nöropeptidler olarak adlandırılan kimyasal maddelerle hücrelerin aktivitelerini koordine etmekle vazifeli, sinir sistemi ve endokrin sistemden sonra, üçüncü ayrı bir sistem olarak düşünülmektedir^{3,36,47,48,51,52}.

C hücrelerinde aslı bir peptid olan kalsitonin adlı hormonun bulunuşunun anlaşılmasından sonra, bu hücrelerin APUD sistemle alakası olabileceği düşünülmüştür^{5,7}. Bu hücrelerde yapılan, ışık, elektron mikroskopik ve immünohistokimyasal çalışmalar olan diğer hücrelerle benzer özellikleri gösterdikleri anlaşıldığı için, APUD sisteme dahil edilmişlerdir^{5,53}.

Solcia ve arkadaşları, APUD sistemiyle alakalı olan hücreleri, "gizli metakromazi" diye adlandırılan histokimyasal metotla göstermişlerdir⁵³. APUD sisteme dahil olan hücreler, bu metotla mor veya mavi renkte boyanmaktadır. Aynı metodu, biz tiroid bezi parafoliküler hücrelerini göstermek için kullandık. C hücrelerini ışık mikroskopunda mor renkte, karakteristik yerleşimleri ile, follikül duvarlarında görebildik (Resim 2)³⁰.



Resim 2. 1,5 aylık köpek tiroid bezi. GPA (Gluteraldehit 1 kısım + Pikrik Asit 3 kısım) ile tesbit edilmiş olan parçaların kesitleri, 0,2 N HCl'de 60 C derecelik etüvde 8 saat hidrolize edildikten sonra, %0.02'lik toluidin mavisi ile 12 saat boyanmışlardır. Oklarla işaretli olan hücreler, follikül duvarlarında yer alan parafoliküler hücrelerdir. Parafoliküler hücrelerin çekirdeklerinin boyanmamış olması dikkati çekiyor. X800

Son yıllarda C hücrelerinde yapılmış olan çalışmalarda, bu hücrelerde, gene bir polipeptid karakterinde olan somatostatinin bulunduğu isbatlanmıştır. Pankreasın endokrin hücreleri ve sindirim kanalındaki endokrin hücrelerin bir kısmı gibi, APUD sisteme dahil olan hücrelerde de somatostatinin bulunduğu gösterilmiştir. Şüphesiz bu neticeler, parafoliküler hücrelerin APUD sistemiyle olan alakasını daha da kuvvetlendirmektedir^{3,36,49,50}.

KAYNAKLAR

1. Baber EC. *Proc R Soc Med*, 24, 240, 1876. "Alınmıştır" Leblond, CP, Young BA, *Endocrinology*, 73, 669-678, 1963.
2. Hürthle K. Beitrage zur kenntniss der secretionsvorgangs in der schilddrüse. *Arch Gesamte Physiol*, 56(1), 1-44, 1894.

3. Bloom W, Fawcett DW. Neuroendocrine cells, paraneurons. In *A Textbook of Histology*. 11th.ed., Philadelphia, WB Saunders Co, 108-110, 1986.
4. Nonidez JF. The origine of the parafollicular cells. *Am J Anat*, 49, 479-505, 1932.
5. Copp DH. Evidence for calcitonin-a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 70, 638-649, 1962.
6. Foster GV, Mc Intyre, I Pearse AGE. Calcitonin production and the mitochondrian rich cells of the dog thyroid. *Nature* (London), 203, 1029-1030, 1974.
7. Atack CV, Ercison DLE. Intracellular distribution of amines and calcitonin in the sheep thyroid gland. *J Ultrastructure Res*, 41, 484-498, 1972.
8. Biddulph DM, Maibenco HE. Responce of hamster thyroid light cells to plasma calcium. *Anat Rec*, 173, 25-43, 1972.
9. Blähser S, Schnorr B. Ultrastructural studies of C cells of the rat thyroid. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 134(1), 13-30, 1972.
10. Blähser S. Immunocytochemical demonstration of calcitonin containing C cells in the thyroid glands of different mammals. *Cell Tissue Res*, 186, 551-558, 1978.
11. Ericson LE. Degranulation of the parafollicular cells of the rat thyroid by vitamin D₂-induced hypercalcemia. *J Ultrastructure Res*, 24, 145-149, 1968.
12. Ercison LE. Subcellular localization of the 5-hydroxytryptamine in the parafollicular cells of the mouse thyroid gland an autoradiographic study. *J Ultrastructure Res*, 31, 162-177, 1970.
13. Kameda Y. Increased mitotic activity of the parafollicular cells of the dog thyroid in experimentally induced hypercalcemia. *Arch Histol Jap*, 32, 179-192, 1970.
14. Kameda Y. The occurence and distribution of the parafollicular cells in the thyroid gland, parathyroid Iv and thymus in some mammals. *Arch Histol Jap*, 33, 289-299, 1971.
15. Srivastav AK, Swarup K. Thyroid calcitonin cells and unusual follicles in the fox. *Acta Anat*, 112, 338-345, 1982.
16. Tsuchiya T, Shiomura Y. Immunocytochemical study on the "C" cells in pig thyroid glands. *Acta Anat*, 120, 138-141, 1984.
17. Kaissling B, Bucher O. Alterations of the mitotic index of the C cells and follicular cells of the rat thyroid the circadian rhythm and after exposure to cold, *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 146, 417-423, 1973.

18. Nunez EA, Gould RP. A study of granule formation in bat parafollicular cell. *J Cell Sci*, 5, 531-599, 1969.
19. Nunez EA, Gould RP. Seasonal changes in secretory granules and crystalloid inclusions of bat thyroid parafollicular cells. *J Cell Sci*, 6, 821-841, 1970.
20. Beskid M. Thyroid C cells in normal and goitrous gland: A histochemical study. *Acta Histochem (Jena)*, 54, 313-321, 1975.
21. Braunstein H, Stephens CL. Parafollicular cells of human thyroid gland. *Archives of Path*, 86, 659-666, 1968.
22. Englund NE, Nilson G. Human thyroid gland C cells: occurrence and amine formation studied by perfusion of surgically removed goitrous glands. *J Clin Endocrinol Metab*, 35, 90-97, 1972.
23. Mc Millan PJ, Hooker WM. Distribution of calcitonin containing cells in the human thyroid. *Amer J Anat*, 140, 73-79, 1974.
24. Roediger WEW. The oxyphil and C cells of the human thyroid gland. *Cancer*, 36, 1758-1770, 1975.
25. Teitelbaum SL, Moore KE, Shieber W. Parafollicular cells in the normal human thyroid. *Nature*, 230, 334-340, 1971.
26. Wolfe HJ, Voelkel EF. Distribution of calcitonin containing cells in the normal adult human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*, 38, 688-694, 1974.
27. Gershon MD, Belshaw BE. Biochemical, histochemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, parafollicular and follicular during development in the dog. *Amer J Anat*, 132(1), 5-20, 1971.
28. Kameda Y. Electron microscopic studies on the parafollicular cells and parafollicular cell complexes in the dog. *Arch Histol Jap*, 36, 89-105, 1973.
29. Nunez Ea, Hedhammer A, Gould RP. Ultrastructure of the parafollicular "C" cells and parathyroid cell in growing dogs on a high calcium diet. *Lab Invest*, 31, 96-108, 1974.
30. Özyazıcı A. Tiroid bezi parafolliküler hücrelerinin, normalde, hiperkalsemik şartlarda, ışık ve elektron mikroskopu düzeylerinde incelenmesi. *Hacettepe Tıp-Cerrahi Bülteni*, 12(4), 607-628, 1979.
31. Teitelbaum SL, Moore KE, Shieber M. C cell follicles in the dog thyroid. *Anat Rec*, 168, 70-76, 1971.
32. Zağyapan N, Zağyapan R. Yeni doğan, genç, ergin ve yaşlı kobay tiroid bezlerinde lokalize parafolliküler hücrelerinin, çeşitli histokimyasal metodlarla incelenmesi. *Fizyoterapi Rehabilitasyon* 5(2), 306-310, 1987.

33. Ekholm R, Ericson LE. The ultrastructure of the parafollicular cells of the thyroid gland in the rat. *J Ultrastructure Res*, 23, 378-402, 1968.
34. Kameda Y. Immunohistochemical study of the C cell follicles in dog thyroid glands. *Anat Rec*, 204(1), 55-60, 1982.
35. Bussolati G, Pearse AGE. Fluorescence metachromasia in polypeptide hormone producing of the APUD series and its significance in relation to the structure of the precursor protein. *Histochem J*, 1, 517-530, 1968.
36. Dalçık H. Yeni doğmuş tavşan akciğerinde, nöroendokrin hücrelerin histokimyasal yöntemlerle, ışık mikroskobu düzeyinde incelenmesi. *Hacettepe Ün. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi*, 1987.
37. Grimelius L. The argyrophil reaction in islet cells of adult pancreas studied with new silver. *Acta Soc Med Upsaliensis*, 73, 271-294, 1968.
38. Roediger WE. The nature of silver binding in the canine thyroid C cells. *S Afr Med Sci*, 38(1), 17-22, 1973.
39. Guillateau D. Immunocytological study of the distribution of C cells calcitonin in the thyroid gland of the normal adult gerbil. *Experientia*, 39, 876-878, 1983.
40. Pearse AGE, Bussolati G. Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C" cells of pig and dog thyroid. *J Endocr*, 37, 205-209, 1967.
41. Pearse AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polipeptide hormone producing cells of the APUD series. *J Histochemistry and Cytochemistry*, 17, 303-313, 1969.
42. Leblond CP, Young BA. The light cells as compared to the follicular cells in the thyroid gland of the rat. *Endocrinology*, 73, 669-686, 1963.
43. Hirsch PF. Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats. *Endocrinology*, 73, 244-252, 1963.
44. Nanba H, Fujita H. Fine structure of the thyroid parafollicular cells in normal, vitamin D and CaCl_2 treated mice. *Arch Histol Jap*, 30, 283-293, 1969.
45. Roszkiewicz J, Roszkiewicz A. Comparative studies on the behavior of C cells in the rat thyroid under conditions of hypercalcemia induced with vitamin D_3 and calcium gluconate. *Folia Morphol (Warsz.)*, 33, 247-259, 1974.
46. Zabel M. Parafollicular cells of the thyroid gland after treatment vitamin D, *Acta Anat*, 118(1), 18-22, 1984.

47. Pearse AGE. 5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid "C" cells and its possible significant in polypeptide hormone production. *Nature* (London), 211, 598-600, 1966.
48. Pearse AGE. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc B*, 170(1), 71-80, 1968.
49. Kameda Y, Oyama H, Endoh M. Somatostatin immunoreactive C cells in thyroid glands from various mammalian species, *Anat Rec*, 204, 161-170, 1982.
50. Zabel M, Schafer H. Ultrastructural localization of calcitonin and somatostatin in C cells of rabbit thyroid. *Cell Tissue Res*, 245, 667-672, 1986.
51. Pearse AGE. The diffuse endocrine (paracrine) system: Feyter's concept and its modern history. *Verh Dtsch Ges Path*, 61(1), 2-6, 1977.
52. Wheeler PR, Burkitt HG, Daniels VG. The APUD cell concept and diffuse neuroendocrine system. In *Functional Histology*, Hong Kong, Churchill Liv, 274-275, 1987.
53. Solcia E. Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis. *Stain Technology*, 43, 257-263, 1968.