

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

+ ANTALYA YÖRESİNDEKİ TİROİD KARSİNOMLARININ
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL (İmmünperoksidaz) YÖNTEMLE YENİDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

T281/1-1

Dr. Atilla KOCA
ANTALYA
1988

(281)

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No:

GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	38
BULGULAR	43
TARTIŞMA	61
SONUÇ	89
ÖZET	91
KAYNAKLAR	1

G İ R İ Ő

Gerek yurtdiŐı, gerekse yurtiçi merkezlerde yapılan araştırmalar gözden geçirildiğinde, epidemiyolojik olarak, endemik guvatr ile birlikte tiroid karsinomlarının, özellikle folliküller karsinomların çok sık görüldüğü gözlenmektedir. Birçok araŐtırıcıya göre, bu bölgelerdeki karsinomlar daha önce varolan multinodüler guvatrlarda gelişmektedir (3,40). Bu karsinomların çoğul odaklı olduklarını ve çevre dokularda dejeneratif değişiklikleri de içeren multinodüler guvatra ait yapılar taşıdığıının gösterilmesi bunun en iyi kanıtıdır. Ayrıca karsinom tanısı alan tiroidlerin ağırlıkları da fazladır.

Bu bölgelerde, folliküller karsinomların köken aldığı düşünölen folliküller adenomlar da sıklıkla görölmektedir. Zaten folliküller adenomlar zemininde gelişen iyi derecede differansiye karsinomların adenomdan ayrılması büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu ayırım yalnızca damar ve kapsül invazyonu gösterilerek yapılmaktadır.

Bilindiği gibi endemik guvatr genellikle kadınlar da görölmektedir. Bunun nedenleri ise ; bu bölgelerde az

olan iyodla birlikte, doğurganlığın fazla oluşu ve bu dönemde iyod gereksinmesinin daha artması ve de stresin hormonal durum üzerinde etkileridir (44,64,67).

Gerek multinodüler guvatr, gerekse tiroid karsinomlarının kadınlarda fazla oluşu ve genellikle doğurganlık dönemine rastlaması tiroid karsinomlarının endemik guvatrla ilişkili olduğu konusunu akla getirmektedir. Ayrıca iyod eksikliği nedeniyle TSH artmasına bağlı olarak tiroide hiperplazi, sonrada karsinom geliştiği de düşünülmektedir (67).

Papiller karsinomlar ise, özellikle endemik guvatr bölgeleri dışında yüksek bir orana sahiptirler. Bu yüksek oran bazı araştırmacılar tarafından iyod fazlalığına yorumlanmaktadır (1,5,31,41,66,67,71,75). Bu Türkiye için de geçerlidir. Fakat bu konuda henüz ayrıntılı bir çalışma yapılmamıştır.

Tiroid karsinomları için sağıtım ve prognozu açısından önemli olan diğeri bir nokta; histopatolojik düzeyde, özellikle ışık mikroskopunda ayrılamayan tiplerin ayırılmasına gitmektir. Bu ayırım, birçok ülkede patolojinin rutin çalışması içerisinde giren elektron-mikroskopik çalışmalar ve histokimyasal, immünohistokimyasal yöntemlerle yapılmaktadır. Fakat elektron-mikroskopik çalışma, gerek eleman gerekse maddi olanaksızlıklar nedeni ile birçok patoloji bölümünde yapılamadığından, diğeri yöntem olan immünohistokimyasal ve histokimyasal yöntemler yeğlenmektedir (12,32,64,69).

Bu tür çalışmalar patolojinin bir alanında immünpatolojik yapılmakta olup, klinikle uyumlu çok ince ayrıntılara kadar girilmektedir. Tiroidde özellikle dokuda antijenlere bakılarak karar verilemeyen karsinomların kökeni ortaya çıkarılmaktadır.

Tiroid üzerindeki ilk cerrahi girişimler basit guvatr olgularında uygulanmıştır. Hernekadar tiroid cerrahisinin babası olarak Bern'li cerrah meşhur Theodor Kocher biliniyorsa da, tarihte bilinen ilk guvatr ameliyatı Milattan sonra 952 yılında İspanya'daki bir Arap şehri olan Zahra'da Albucassis isimli bir Fas'lı cerrah tarafından yapılmıştır. Bu girişimi başaran Albucassis, zamanının tüm müslüman ülkelerinde ve bu arada en ileri gelen ilim merkezlerinden birisi olan Bağdat kentinde herkes tarafından bilinen bir cerrahı. Albucassis beceri sahibi ve cesur bir hekimdi. Tıp alanındaki fikirlerini daha sonra yazdığı Al-Tasrif isimli kitabında toplamıştır. Bu eser, Latince, Fransızca ve İbranice'ye çevrilmiştir. Bugün tıp tarihinin en değerli kitabı olarak bilinir. Albucassis'in cerrahi alanında birçok yenilikleri ilk kez uygulayan kişi olduğu sanılmaktadır. Örneğin ; katküt ve pamuk dikiş ipliğini ilk kez kullanması gibi.. Ayrıca incebarsak anastomozları da yapmıştır (65).

Albucassis'ten sonra yüzlerce sene tiroidektomi konusunda hiç bir temel gelişme kaydedilememiştir. Nitekim 19.yüz-

yılın ikinci yarısına ait cerrahi kaynaklar tiroid cerrahisinin sebep olduğu ölüm olgularıyla doludur. Bu ölüm olayları, genellikle yoğun ve kontrol altına alınamayan kanamalar nedeniyle ortaya çıkmaktaydı (65). Yine 19.yüzyılın tanınmış cerrahlarından Philadelphia'lı Samuel D.Gross 1866 da yayınladığı bir yazıda tiroidektomi konusundaki fikirlerini şu şekilde açıklamaktaydı. "Büyüme halindeki bir tiroid çıkarılabilir mi ? Edindiğimiz deneyimler, bu sorunun olumsuz bir şekilde yanıtlanmasını zorunlu kılmaktadır. Bir cerrah bu çeşit bir girişimde bulunabilmek için son derece akılsız olmalıdır. Bisturinin her darbesini şiddetli bir kanama izler ve eğer böyle bir cerrah iğrenç kasaplığının sonunda kurbanının yaşamaya devam ettiğini görebilirse, kendini şanslı saymalıdır. Şerefli ve makul hiçbir cerrah böyle bir ameliyata kalkışmaz" (65).

Wharton ilkdefa 1646 yılında tiroid glandını, kalkanaya benzemesi nedeniyle "Thyreos" olarak tanımlamıştır. Hipertiroidizm veya egzoftalmik guvatrın klasik tanımlamaları ise 1786 da Ferri, 1835 de Graves ve 1840 da Von Basedow tarafından yapılmıştır (65).

Neşerus 1800 de total tiroidektomiyi uygulamış ise de mesleki ve teknik açılardan tüm olanakların bulunduğu bir ortamda, Bern kentinde, cerrahi profesörü olan Theodor Kocher'in çalışmaları tiroid cerrahisinin ilenlemesini

sağlayan neden olmuştur. Dağlık bir ülke olan İsviçre'de iyod eksikliğine bağlı guvatr, son derece yaygın bir hastalıktı ve Kocher'in kliniğinde, yaklaşık 4000 i bizzat kendisi tarafından olmak üzere, 5000 e yakın hasta tiroid ameliyatı geçirmişti. O yıllarda % 50 den fazla olan cerrahi mortalite oranı, Kocher tarafından hemen hemen günümüzdeki rakam olan % 0.2 ye düşürülmüştü. Daha da önemlisi, Kocher total tiroidektomiden sonra miksödem geliştiğini bulmuş ve subtotal tiroidektomi yapıldığı takdirde bu komplikasyonu önlenebileceğini ortaya koymuştur. İlk ameliyatını 1878 yılında yapan Kocher'e, çalışmalarından dolayı 1909 da Nobel ödülü verilmiştir.

20.yüzyılın başlagıcında A.B.D. de bilimsel tıp gelişmeye başladığında Amerika'lıların ilgisi, İsviçre ve Alman Üniversitelerindeki klinikler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Cerrahi profesörü olan William S.Halsted, Almanya ve İsviçre'deki Tıp Fakültelerine birçok ziyaretler yapmıştır. Halsted, Kocher örneğinden etkilenerek tiroid cerrahisinin tarihçesi üzerinde araştırmalar yapmış ve kendi tiroidektomi yöntemini geliştirmiştir. Yaptığı araştırmaların sonuçlarını " Guvatran cerrahi öyküsü " isimli eserinde kaleme almıştır (65).

Bir İngiliz hekimi olan Murray, miksödemli bir hastaya koyun tiroidinin gliserinle elde edilmiş ekstresini ver-

diğinde hastalığın gerilediğini görmüştür. Baumann, 1896 da tiroid dokusuna ait hidroliz ürünlerini bulunduran asit çözeltilerde, yüksek miktarda iyod olduğunu saptamış ve bundan sekiz sene sonra Oswald tarafından iodotiroglobulin'in hazırlanması ; iyodun büyük oranda serbestleşebilir bir protein maddesine bağlı olduğu fikrini doğurmuştur (65).

Tiroksin ise Kendall tarafından 1915 de izole edilmiş, Harrington ve Barger 1927 de bu maddelerin sentezinde başarılı olmuşlardır. 3,5 , 3 -triiodotironin ise Gross, Pitt, Rivers, Roche, Lissitsky ve Michel tarafından 1953 yılında hemen hemen aynı zamanda bulunmuştur. Bu maddenin, birçok etkileri bakımından tiroksinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (65).

Mac Kenzies, Astwood ve arkadaşları tarafından 1943 senesinde, Thiouracil, kullanım alanına sunulmuştur. Daha başka ve daha gelişmiş antitroid ilaçların bulunması, ameliyat öncesinde hipertroidizmin kontrol altına alınabilmesini sağlamıştır.

Genel cerrahi tekniğindeki ilerlemelere paralel olarak, tiroid cerrahisi de son yıllarda çok gelişmiştir. Ameliyat mortalitesinin çok düşük oluşu cerrahi girişim olanaklarını arttırmıştır. Tıbbi sağıtım için elde tiroid ekstraları, antitroid ilaçlar ve radioaktif iyod gibi çok değerli yöntemlere karşın cerrahi girişim sonuçları kesin ve yüz güldürücü olmaktadır. Tiroid bezinde yapılan cerrahi girişimler, sıklıkla

multinodüler guvatr, tiroid tümörleri ve tıbbi sağıtıma yanıt vermeyen selektif toksik guvatr olguları üzerinde olmaktadır (5,10,65).

Embriyoda tiroid önce bir dış salgı bezi olarak gelişmeye başlar. Embriyoda 4. haftada faringeal kanalda Tuberkulum İmpar ve Kopula arasında, daha sonra Foramen Çeküm adını alan yerde (dilın ön ve arka taslaklarında), ağız boşluğu zeminini döşeyen endoderm yaprağından köken alan bir epitelial tomurcuk şeklindedir. Daha sonra bu tomurcuk, altındaki mezoderme penetre olur ve divertikül oluşturur. Troglosal Duktus adı verilen dar bir kanalın tabanına bağlı bir şekilde aşığıya doğru göç eder. Daha sonra Hyoid kemiğın ve larengial kıkırdakların önünde yer alır. Sonuçta, trakeanın önünde yerleşti 7. haftaya rastlar. Bu dönemde taslakta sağlı sollu birer çıkıntı olur. Bunlar tiroidin yan loplarını oluşturur. Ortasından da istmus meydana gelir.

Daha sonra da tiroid taslağının başlangıçta köken aldığı ve kendisini ağız boşluğu zemininde birleştiren boru (Duktus-tiroglossus) körelir. Endodermal epitelin kordonları çoğalıp birbiri ile anastomozlaşarak bir ağ yaparlar. Sonuçta bu kordonlar, aralarında gelişen bol damarlı bağ dokusu ile folliküller yapacak olan küçük adacıklara parçalanırlar. Küçük bez kalıntıları, yani ikincil tiroidler, dilde, hyoidde ve tiroid kıkırdığında görülebilirler. Üçüncü ayın sonuna

doğru tiroid fonksiyon yapacak şekilde gelişir. Bu zamanda kolloidle dolu folliküller de görülür (17,38).

Tiroid, paratiroid ve timus bezleri iç salgı yapan bezlerdendir. Tiroid bezi, çoğunlukla iki yan lop ve önde yan lopları birbirine bağlıyan istmus parçası olmak üzere üç parçadan oluşur. Bazı olgularda (%25-30) piramidal lop denilen dördüncü parçası da bulunur.

İstmus, trakeanın üçüncü ve 4.kıkırdak halkaları önünde bulunur. Bazan istmus 2. ve hatta 1.trakeal halkaya kadar çıkabilir. Çok az olguda ise istmus bulunmayabilir. Önden arkaya basık olup açıklığı arkaya bakar.

Tiroid bezinin dokusu yumuşaktır. Normal durumda deri altında ele gelmez. Yutma sırasında tiroid bezi de larinks ile beraber hareket eder ve bir miktar yukarıya çıkar. Tiroid bezi şekil ve ağırlık bakımından kişiye göre çok değişiklikler gösterir. Bezin ağırlığı normalde 0.35 gr/kg dır. Yani doğanlarda ise 1,4-4 gr. arasındadır.

Tiroid bezi, vücutta oksidasyon olayını ve bazal metabolizmayı düzenler. Tiroid dokusunun ön mediastene göğe sık sık görülen bir olaydır. Bu bölgede substernal guvatr gelişebilir. Arka mediasten guvatrları ise oldukça ender görülür.

Tiroid glandı, önde boyun derisi, Fascia Servikalıs, M. Sternohyoideus, M. Sternothyreoideus ile örtülüdür.

Arkada, damar sinir paketi ile komşuluk yapar.

Arka iç yüz, aşağıda trakea, larinks ile ve sol tarafta daha fazla olmak üzere özofagus ve larinksin alt bölümü ile Nervus larengius inferior ve dalları ile komşudur.

Arka iç yüz, yukarıda tiroid ve krikoid kıkırdakların yan kısımları ile komşuluk yapar.

Tiroid bezi arterlerden çok zengindir. Her iki taraftan A. Tiroidea Superior ve inferior olmak üzere başlıca dört arterden kan alır. Bu arterler arasında geniş anastomozlar vardır. Tiroid bezine ait arterler ile trakea ve özofagus arterleri arasında da anastomozlar görülür. A. Carotis Eksternanın bir dalı olan A. Tiroidea Superior bezin üst kısmından girer ve bez içerisinde küçük dallara ayrılır. Arteria Subklaviadan çıkan Trunkus Tireoservikalın bir dalı olan A. Tiroidea inferior ise arka iç yüzün alt kısmında beze girer ve dallara ayrılır. Bu arter, N. Laringius inferior ile yakın komşuluk yapar.

Tiroid venlerden de oldukça zengindir. Bezin çevresinde ve kapsül üzerinde yaygın bir ven ağı vardır. Venleri de aynı arterlere gibi isim alır. V. Tiroidea Superior ve V. Jugularis Internalara, V. Tiroidea Inferior'lar kendi tarafındaki V. Brakiosefalikalarla açılırlar.

Sinirleri de oldukça zengindir. Parasempatik sinirlerini N. Vagus'tan alırlar. N. Larengius Superior ve inferior adı verilir. Sempatik sinirlerini ise boyun sempatik gangli-

onlarından alırlar. Bez içine giren sinir lifleri, myelinlerini kaybederler, sempatiklerin uyarısı troksin salgısını artırır. Çıkış merkezi sentrum Siliospinale'de bulunur (5,10,55,59,65).

Tiroid yapısı nedeniyle diğer endokrin bezlerden ayrılır. Çünkü gelişime ekzogrin bir bez olarak başlayan tiroid de boşaltma kanalının körelmesi ile ekzogrin bez gibi follikül boşluğuna salgı yapımı, kolloid birikmelerine neden olur. Ancak, bu salgının folliküllerden alınıp tekrar hücreler aracılığıyla kana aktarılması ise endokrin bir bez gibi çalıştığını gösterir.

Dıştan kompakt bağ dokusundan yapıllı gevşek bir kapsül ile sarılmıştır (Kapsula Fibroza). Bu kapsülü dıştan saran servikal bir fasiada vardır. Kapsülden organın içine giren bağ dokusu bölmeleri (septalar), parankimin farklı büyüklükte düzensiz bölümlere (lobulus) ayırır. Kapsula Fibroza dışta gevşek ve içte daha kompakt yapı gösterir. Parankim, yuvarlak, oval bazen de küre şeklinde 0.02-09 mm çapında kolloid içeren keseciklerden yapılmıştır. Bunlara tiroid follikülleri adı verilir. Folliküllerin duvarları tek katlı epitel tabakasından ve hemen bunun altında yer almış bazal membrandan oluşmuştur.

İnsanda tiroid follikülleri çok değişik büyüklükte olmalarına karşın hayvanlarda daha üniformdurlar. Sığan ve koyunlar bez periferisindeki folliküller merkeze göre daha bü-

yüktür. İnsan periferisindeki tiroidinde folliküller birbiri ile bağlantı yapmazlar. İnce interstisyel bağ dokusu ile birbirinden ayrılmış bulunurlar. Bu bağ dokusu içerisinde çok sayıda penetre tipte kapillerler, fibroblastlar, kollagen fibriller ve sinirler görülür. Her follikül retikulum lifleri ile çevrilidir. Ayrıca ışık mikroskobu ile görülemeyen 500 \AA kalınlıkta bir bazal laminayla sarılıdır. Her follikülün çevresini tamamen kapalı bir kapiller ağ çevreler ve kapiller ağ arasında kör olarak sonlanan lenfatik kanal vardır.

Follikül epiteli, normal tempo ile çalışan organda kübik şekildedir. Genel olarak epitel, aktif olmayan bezler yasası, aktif bezde ise yüksek, apikal yüzü lümene doğru kabarık ve kolloid damlalarından zengindir.

Epitel hücrelerinin sitoplazmaları bazı boyalar ile bazofili gösterir. Sitoplazmada bol miktarda Ribonükleik asit bulunduğu, ultraviyole ışınları spektrumu ile gösterilmiştir. Mitokondriler ince, kısa çomak şeklinde olup hücrenin apikalinde, uniform olarak dağılırlar. Golgi cismi çoğu zaman subranükleerdir. Sitoplazmada lipid damlaları görülür. Bunlar yuvarlak ve merkeze oturmuştur. Ayrıca berrak damlalar birçok araştırmacı tarafından tanımlanmış ve bunlara kolloid globulinleri ismini vermişlerdir. Bunlar PAS ve Anilin Blue özel boyası ile görülürler.

Asit Fosfotaz ve Esteraz ile boyanan ve bu nedenle Lizozom olarak düşünölen, sitoplazma apikalinde bulunan, değişik büyüklükte granüller izlenir. Nükleus hücrenin ortasında veya bazal kısmında yer almıştır, yuvarlak ve kromatinden fakirdir, bir veya daha fazla olabilir. Epitel hücrelerinin lümenine bakan kısmında mikrovilluslar bulunur. Sitoplazmanın en belirgin yapısını Granüler Endoplazmik Retikulum oluşturur. Bunun keseleri yer yer vezikül ve vakuoller şeklinde genişlemeler oluşturur.

Follikül lümeninde toplanan salgı maddesi "Kolloid" adını alır. Follikül epiteli tarafından salgılanır, saydam, kuvvetli ışık kırıcı olduğundan parlak, jele kıvamında, homojen görünüştedir. Eozin, asit fuksin, azokarmin ile boyanır. İyodlu bir protein olan troglobulin ile nukleoproteinlerden yapılmıştır. Ayrıca bir proteolitik enzim, katepsin ve peroksidaz da taşır. Kolloid asidofili ve bazofili gösterir. Bu durum follikülün fonksiyon durumuna göre, protein konsantrasyonunun değişmesi ile ilgili olabilir. Kolloid, PAS (Periodik-Asit-Schiff) boyası ile pozitif yanıt gösterir. Kolloidin PAS pozitif olması glikoprotein yapısında olan troglobulinden ileri gelir. İçinde % 2-4 Heksosamin, Galaktoz, Mannoz, Fukoza ve diğer karbonhidratları içerir.

Kolloiddeki troglobulin çeşitli iyodize olmuş aminoasitleri taşır. Bunlar Tiroksin ve Triiodotironin dir ve kana

3
bırakılan tiroid hormonlarıdır. Kolloid içerisinde bunların varlığı mikrokimyasal analiz, ultraviyole absorpsiyonu yapan spektrometre ve radyoaktif iyod kullanılarak gösterilmiştir. Tiroksin % 65 oranında iyod içerir.

Bazen kolloidin periferisinde, kolloid ile epitelin serbest yüzü arasında vakuoller görülür. Bunlar kolloidin koagülasyonu ve büzülmesinden ileri gelir. Tiroid folliküllerinin epitel hücreleri arasında intersellüller aralıklarda yer yer de parafolliküller hücreler (C.hücreleri) bulunur. Bu hücreler Baker 1877, Hürthle 1894, Nonidez 1931 de tarafından tanımlanmışlardır. Bunlar mitokondriden zengin olup polarite göstermezler. Sitoplazmalarında kolloid damlacıkları bulunmaz, soluk olduğu içinde şeffaf hücreler olarak da isimlendirilir ve follikül epiteli içinde tek tek veya follikül dışında gruplar halinde bulunurlar. Sitoplazmalarında salgı granülleri vardır. 1000-1800 A° çaplı granüller, membran ile sarılı olup ince granüler bir iç yapı gösterir. Bu hücreler kanın kalsiyum seviyesinin düşürülmesinde rol oynayan bir hipokalsemik faktör olan Kalsitonin salgırlarlar. Bu hormon bir polipeptittir.

C.hücreleri Krista Nöralisten köken aldığı için Katekolamin içeriği adrenal medüllası ile biyokimyasal yakınlık gösterir. Bu hücrelerden genellikle medüller karsinomlar gelişir. Kajal'ın Silver Nitrat ve Grimelius özel boyası ile

kahverengi veya siyah granüller şeklinde görülürler. Bu granüller Trikróm boyası içindeki Anilin mavisine de bağlantı yaparlar. Bunların kenarları lümenle ilişkili değildir (2,5, 9,16,17,30,59,63).

Tiroid bezinin fonksiyonel görevi ; metabolizma için gerekli olan tiroid hormonunu sentezlemek ve salgılamaktır. Bu fonksiyon ; iyod metabolizması,tiroid tarafından tiroid hormonunun oluşturulması,depolanması ve salgılanması ve de bu hormonun değişik organ sistemleri üzerindeki etkilerini kapsayan çeşitli olaylar arasında karşılıklı etkileşmeye bağlıdır.

Genelde bütün endokrin bezler etkilerini aynı şekilde gösterirler. S.S.S. (Santral Sinir Sistemi),hipofizden geçen nörohümorale yol ile hipofiz ön lobuna etki eder ve buradan Tropik hormon salgırlar,bu hormon hedef bezi uyarır,bu da dokuya tesir edecek olan hormonu salgılar ve dokunun gerekli gereksinimini sağlar. Dokunun gereksinimi de S.S.S. ni yeniden uyarır.

Normal miktarda tiroksin sentezi için her yıl yaklaşık 50 mg veya herhafta 1 mg iyodun besinlerle alınması gerekir. Ağız yoluyla alınan iyodürler sindirim kanalından klordür'lere benzer şekilde emilerek kana geçmekte,fakat böbreklerin gayet yüksek oranda iyodürü plazmadan temizlemesi nedeniyle dolaşım sisteminde uzun bir süre alamamaktadır.Böbreklerin

iyodür klerensi dakikada 35 ml.dir. İlk üç gün içerisinde alınan iyodürlerin 2/3 ü normal de idrarla kaybolmakta ve geriye kalan 1/3 ünün hemen hemen tamamı tiroid bezinin hücreleri tarafından kandan selektif olarak alınmakta ve follikül içinde "tiroglobulin" şeklinde depo edilen ve daha sonra, Tiroksin şeklinde kana salgılanan tiroid hormonları yapımında kullanılmaktadır.

Tiroid hormonlarının oluşumundaki ilk dönem, iyodürlerin ekstrasellüler sıvıdan tiroid bezi hücrelerine ve buradan follikül içine gelişidir. Hücre membranları iyodürleri aktif şekilde follikül içerisine nakletmeye özel bir yetenek gösterirler ; buna "iyodür pompası" veya "iyodür yakalama" adı verilir. Tiroidi stimule eden hormon (TSH) tiroidin hem anatomik hem de fizyolojik bakımlardan optimal koşullar altında bulunmasını sağlayan en önemli düzenleyicidir. Adenohipofiz tarafından salgılanan bu hormon bir protein yapısındadır. Molekül ağırlığı yaklaşık 25.000 civarındadır. TSH tiroid bezinden Tiroksin (T_4) ve Triiodotiroxin (T_3) salgılanmasını artırır. Etkisi şöyledir :

1. Folliküller içindeki tiroglobulin'in proteolizini ;
2. İyodür yakalama aktivitesini ;
3. Tirozin'in iyodlanması ve bunların tiroid hormonu oluşturmak üzere birleşmelerini ;
4. Tiroid hücrelerinin büyüklüklerini ve salgı aktivitelerini

arttırır.

5. Tiroid hücrelerinin salgılarını arttırdığı gibi, hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle geçmesini, follikül içindeki epitelin ileri derecede çoğalmasını sağlar.

Tiroid hücreleri tipik protein salgılayan glandüler hücrelerdir. Molekül ağırlığı 660.000 olan "Tiroglobulin" denilen büyük bir glikoprotein molekülünü sentez edip folliküllerin içine salgılamaktadır. Her bir tiroglobulin molekülü 25 tirozin aminoasidi içermektedir ve bunlar tiroid hormonlarını oluşturmak üzere, iyod ile birleşen başlıca maddelerdir. Bu hormonlar tiroglobulin molekülü içinde yapılmaktadır.

Tiroglobulin salgılanmasına ek olarak, bez hücreleri, tiroid hormonu sentezi için gerekli iyodu, enzimleri ve diğer maddeleri de temin etmektedir. Bu sentezin küçük bir bölümü, tiroglobulin folliküllerin içine salgılanmadan önce oluşmaktadır. Ancak, bu maddelerin hepsi tiroglobulin ile birlikte follikül içine salgılanmakta, burada; iyod, enzimler ve tiroglobulin karışımı, daha sonraki günlerde tiroid hormonlarının yapılacağı ortamları oluşturmaktadır.

İyonize iyod, tiroid bezi içerisinde tutulup ve oksidasyonla birlikte son derece aktif olan daha yüksek değerlerdeki bir şekle dönüştürülür. Tirozin iyodlanarak önce moniodotirozin (MIT) ve sonra diiodotirozin (DIT) şekline dönüşür. Daha sonra iki molekül diiodotirozin, alanin kaybederek

birleşir veya bir molekül monoiodotirozin bir molekül diiodotirozin ile birleşir ve triiodotironin oluşur. Böylece T_3 ve T_4 oluşturulur.

Tiroid hormonu sentezi tamamlandıktan sonra her tiroglobulin molekülü iki ile üç tiroksin molekülü içerir. Ortalama her üç ile dört tiroglobulin molekülünde bir triiodotironin molekülü vardır. Yani ortalama her bir triiodotironin molekülüne dokuz tiroksin molekülü düşmektedir. Bu şekilde tiroid hormonları, follikül içinde çoğunlukla birkaç ay depo edilmektedir. Depo edilen bu miktar, bir insanın 3 aylık gereksinimini karşılayabilmektedir. Tiroglobulin normal olarak dolaşma katılmaz. Bunun yerine tiroglobulin molekülünden önce tiroksin ve triiodotironin ayrılır ve sonra bu serbest hormonlar salınırlar. Tiroid hücrelerinin apikal yüzü psodopod şeklinde çıkıntılar yaparak pinositik veziküller oluşturacak şekilde, küçük kolloid parçalarını kuşatır. Daha sonra lizozomlar bu veziküller ile hemen kaynaşarak kolloid ile birleşen lizozomlardan çıkan ve sindirim enzimleri taşıyan sindirim veziküllerini oluştururlar.

Proteinazlar tiroglobulin moleküllerini sindirmekte ve buradan tiroksin ve triiodotironin'i serbestleştirmektedirler. Bunlar daha sonra tiroid hücresinin tabanına doğru, diffüze olarak bazal membrandan geçer ve sonunda hücreyi çevreleyen papiller içine boşalır. Böylece, tiroid hormonları kan

içine salınmış olur. Tiroglobulindeki iyotlanmış tirozin'in ise yaklaşık $2/3$ ile $3/4$ ü asla tiroid hormonları haline geçmemekte, fakat moniodotirozin veya diiodotirozin şeklinde kalmaktadırlar ve kana salınmazlar.

Tiroid bezinden salınan tiroid hormonunun % 90 ı Tiroksin, % 10 u ise Tiriodotironin'dir. Her gün dokulara 90 mikrogram tiroksin 40 mikrogramda Tiriodotironin salınır. Kanda, küçük bir miktar dışında, Tiroksin ve Tiriodotironin'in hepsi kan proteinlerinin bazı fraksiyonları ile birleşirler. Birleşme oranları şöyledir : Bir glikoprotein olan "Tiroksin-bağlayan globulin" (TBG) ile $3/2$ si ; "Tiroksin-bağlayan prealbumin" (TBTA) ile yaklaşık $4/1$ i ; ve serum albumin ile ise $10/1$ idi. Kanda tiroksin bağlayan globulin miktarı sadece % 1-1,5 mg.dir. Tiroksin ancak % 0.1 kadarı kanda serbest şekildedir. Halbuki Tiriodotironinin ise % 1 kadarı serbest şekilde bulunur, yani bu on misli fazla demektir. Hücrelere giriş sırasında her iki hormon tekrar intrasellüler proteinlere bağlanmaktadır. Bu nedenle hormonlar tekrar depo edilmektedir.

Tiroid hormonlarının başlıca etkisi, vücudun pekçok dokusunun metabolik aktivitelerini arttırmaktadır.

1. Protein sentezini artırıcı etkisi : Bir hayvana T_3 ve T_4 verildiğinde bütün dokularda protein sentezinin arttığı görülür.

2. Hücre enzim sistemleri üzerine etkisi : İntrasel-
lüler enzim miktarında artma izlenir.

3. Mitokondrilere etkisi : T_3 ve T_4 bir hayvana veril-
diğinde hücrelerin çoğunda mitokondrilerin büyüklük ve sayı-
ları artmaktadır. Tiroksinin başlıca fonksiyonunun, mitokondri-
lerin sayı ve aktivitelerinin, bunun da hücrede enerjiyi art-
tırmak üzere ATP (Adenozin Tirifosfat) yapım hızının artışı-
na bağlı bulunabileceği sonucu çıkarılabilir. Hormon fazla
ise mitokondriler ileri derecede şişmekte ve oksidatif fosfo-
rilasyon olayı bozulmaktadır.

4. Hücre sel siklik AMP (Adenozin Monofosfat) nin artı-
şına etkisi : Tiroid hormonları özellikle kas hücreleri hariç,
hemen hemen bütün hücrelerde siklik AMP artışına neden olabil-
mektedir. Bazı fizyologlar tiroid hormonlarının primer etkile-
rinin sadece adenil siklazı aktive ettiğine siklik AMP yapımı-
na neden olabileceğine inanırlar.

5. Protein metabolizması ve büyüme üzerine etkisi :
Proteinin hem anabolizma hem de katabolizma oranı tiroid hor-
monu ile artmaktadır, böylece hücrelerin enzim aktiviteleri
artmıştır. Karbonhidrat ve yağların hızla oksidasyonuna ne-
den olmaktadır. Hücre dışı sıvısı içinde aminoasitlerin ser-
bestleşmesine de neden olmaktadır.

6. Kemik büyümesi ve kalsiyum metabolizmasına etkisi :
Kemik büyümesini arttırır, epifizlerin hızla kapanmasına yar-

dımcı olur. Tiroid hormonu kemiklerdeki osteoklastik aktiviteyi de arttırmaktadır. Kemikten kalsiyum ve fosfat kolaylıkla ayrılır.

7. Karbonhidrat metabolizmasına etkisi: Hücrelerde glikoz tutulması, glikoliz, glikoneogenez, sindirim kanalından glikozun emilmesi ve bu nedenle de insülin salgılanması artmaktadır.

8. Yağ metabolizmasına etkisi : Hücrelerde oksidasyonu arttırır.

9. Kana ve karaciğer yağlarına etkisi : Artmış tiroid hormonu kanda kolesterin, fosfolipid ve tirigliserid miktarını azaltmakta, serbest yağ asitleri düzeyini arttırmaktadır. Buna karşılık tiroid salgısının azalması kolesterol, fosfolipid ve tirigliserid konsantrasyonunu arttırmakta ve karaciğerde aşırı yağ birikmesine neden olmaktadır.

10. Bazal metabolizmayı artırır.

11. Başlangıçta vücut ağırlığını azaltır, iştahı arttırarak tekrar kilo artışına neden olur.

12. Büyüme üzerine etkisi : Hipotiroidi olan çocuklarda büyüme hızı ileri derecelerde gerilemektedir. Hipertroidili çocuklarda ise aşırı iskelet büyümesi oluşmaktadır.

13. Kan akımını arttırır, dolayısıyla kalp debisi de artar.

14. Tiroid hormonu beyin fonksiyonlarında azalmaya sebep

olmaktadır. Hipertiroidili kişi ağırı sinirli olur (Anksiyete, ağırı endişe ve paranoyak reaksiyonlar olabilir).

15. Hipertiroidizmde ince kas tremoru olur. Bu olay medulla Spinalis bölgesindeki aktivite artmasından ileri gelmektedir.

Vücutun metabolik gereksinimleri ile orantılı olarak tiroid salgısını kontrol için Hipotalamus ve Önhipofiz arasında spesifik bir Feedback mekanizma işlemektedir. Burada önemli rol oynayan TSH daha önce anlatılmıştır. TSH nin verilmesinden sonra en önemli erken etki tiroksin ve tiroiodotiroinin 30 dakika içinde kana salınmasına neden olan tiroglobulin molekülünün proteolizidir.

TSH nin uyarıcı etkisinden siklik AMP nin rolü : Tiroid uyarıcı hormonun tiroid hücreleri üzerindeki etkisi yıllarca araştırılmıştır. Bu etki tiroid hücre membranlarındaki "Adenylcyclase", aktive etmektir. Bu da hücrede, tiroid hücresindeki bütün sistemleri uyarmak üzere bir "ikinci haberci" olarak görev alan siklik AMP yapımına neden olmaktadır. Sonuç, hem tiroid hormonunun ani salgılanması ve hem de tiroid dokusunun kendisini devamlı büyütmesidir.

Hipotalamusun bazı bölgelerinin, özellikle paraventriküler alanın elektrikle uyarılması, ön hipofizden TSH salgısını ve buna uygun olarak tiroid bezinin aktivitesini arttırmaktadır. Bu önhipofiz salgısının kontrolü, hipotalamustaki

"Tirotropin serbestleştirici faktör"(TRF) ile sağlanmaktadır. Bu, hipotalamusun median bölgesindeki sinir sonlarından salınmakta ve buradan hipotalamus ve hipofizer portal kan yoluyla ön hipofize taşınmaktadır. Ön hipofiz hücreleri üzerine, tiroid uyarıcı hormonun miktarını, doğrudan etkiyle arttırır. Hipotalamus ile önhipofiz arasındaki portal sistem tamamen bloke edilirse önhipofizden TSH salgısı büyük ölçüde azalır, fakat hiçbir zaman sıfıra inmez. Önhipofizden TSH salgısını arttıran uyarılardan birisi de soğğun etkisidir. Sağanların 1 hafta süre ile soğğa maruz bırakılmaları tiroid hormonlarının % 100 ve bazal metabolizmanın % 50 den fazla artışına neden olmaktadır.

TSH salgısı üzerine tiroid hormonunun ters etkileri (tiroid salgısının feedback kontrolü) : Vücut sıvılarında artmış bulunan tiroid hormonu önhipofizden TSH salgılanmasını azaltmaktadır. Tiroid hormon salgı oranı normalin 1,75 katı kadar yükselirse, TSH salgısı sıfıra düşmektedir. Artmış tiroid hormonunun, önhipofizin TSH salgısını inhibe etmesi iki ayrı yolla mümkündür.

1. Önhipofizin kendisi üzerine, doğrudan bir etki ile
2. Hipotalamus yoluyla işleyerek, dolaylı bir etki ile

Hücreesel metabolizma düzeyi düşerse, metabolik aktiviteyi normal düzeye yükseltmeye yeterli tiroid hormonu bulunca-ya kadar, TSH tiroid sistemi uyarılmaya devam edilir. Hipotale-

musun ısı ayarlayan merkezi hücrelerinde, ısı yapımının artması Tirotropin Serbestleştirici Faktör'ün debisini düşürmekte, böylece TSH ve tiroid hormon debisi azalarak hücrelerdeki metabolik aktivite normale dönmektedir.

Artmış olan tiroid hormonu diğer endokrin bezlerin çoğunun salgısını, ayrıca dokuların hormonlara gereksinimini de arttırmaktadır.

1. Adrenakortikal Hormonların salgılanması üzerine tiroid hormonunun etkisi : Önhipofizden fazla ACTH'nin salgılanmasına neden olur. Bu da adrenalkorteksten glikokortikoid salgılanmasını hızlandırır.

2. Gonatlar üzerine tiroid hormonu etkisi : Erkeklerde tiroid hormonu yokluğu libidonun tam kaybına neden olmakta, halbuki hormon fazlalığı çoğunlukla impotans yaratmaktadır. Kadında, tiroid hormonu yokluğu menoraji ve polimenore meydana getirmekte, bazende amenore'ye neden olmaktadır. Hipertiroidizm de libido kaybı, oligomenore olur. Tiroid hormonunun gonatlar üzerindeki etkileri kesin olarak belirlenmemiştir(27,65).

Tümörlerin etyolojisi, bu yüzyılda yapılan en önemli araştırmalar alanını oluşturmaktadır. Kanser yapan etkenlere kanserojen adı verilir, bunlar ekzojen veya endojen olabilirler. Bu maddeler organizmaya girer girmez tümör oluşturmaz, aradan uzun yılların geçmesi gerekir, bu süreye laten periyod adı

verilir.

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin % 1 ini oluşturur (22,33). Guvatrın epidemik olduğu bölgelerde bu oran daha yüksek olmaktadır. Tiroid karsinomu olan vakaların yaklaşık % 25 inde zeminde multinodüler bir guvatr vardır. Tiroid karsinomlarının etyopatogenezini aydınlatmak için yapılan çalışmalarda ; genetik ve hormonal etkenler, radyasyon, tümöre eşlik eden tiroid hastalıkları, coğrafi bölge farklılıkları, ırk farklılıkları üzerinde durulmuştur.

Yapılan çalışmalar, bazı hormonların tiroid karsinomu oluşturduğunu göstermiştir. Axelrad ve Leblond isimli araştırmacılar iyodtan fakir gıda ile beslenen Sherman türü sığınlarda tiroid karsinomlarının yüksek oranda ortaya çıktığını göstermişlerdir (35). Yine bazı araştırmacılar farelere fazla miktarda Thiouracil vermişler ve bu hayvanları iyottan fakir bir diyetle beslemişlerdir. Neticede tiroid karsinomunun ortaya çıktığını görmüşlerdir (35). Thiouracil, guatrojen madde ya da I^{131} verilen bu hayvanlarda, hipofizden fazla miktarda FSH salgılanmakta, bu da tiroid karsinomunu oluşturmaktadır. Guatrojen madde ile birlikte karsinojen bir madde de verilecek olur ise karsinomun daha çabuk oluştuğunu da gözlemişlerdir.

Avrupa'nın Alp dağı bölgelerinde bulunan ülkelerde endemik guvatr oranı fazladır. Yapılan araştırmalarda bu bölgelerde yıllar sonra malign Hemanjiocendotelyoma geliştiği

izlenmiş olup, iyodize tuz verilmesi halinde bu oranın azaldığı da bildirilmiştir (64). Yine Portekiz'in kuzeyinde 1931-1975 yılları arasında bir araştırma yapılmış olup, düşük iyod alımı ve yüksek prevalans gösteren endemik guvatrikların yıllar sonra karsinoma dönüşebileceği bildirilmiştir. Aynı seride folliküler karsinomun oranının diğer tiroid karsinomlarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (67).

Bazı araştırmacılar da radyasyonun tiroid karsinomu oluşmasında büyük bir etken olduğunu bildirmişlerdir. Nitekim Duffy ve Fitzgerald 1950 de yaptıkları bir çalışmada timuslarına radyasyon verilen çocuklarda yıllar sonra tiroid karsinomu oluştuğunu görmüşlerdir. Çocukluk devrelerinde boyun bölgesine uygulanan uzun süreli radyasyon uygulamaları da tiroid karsinomlarının insidansını arttırmaktadır (20,58,61). Hiroşima, Nagasaki de Atom bombasından yıllar sonra papiller tiroid karsinomlarının arttığı görülmüştür. Radyasyon iki şekilde etkili olmaktadır. Radyasyonun kendisi nüve hasarı meydana getirmekte, ayrıca hücrenin metabolik fonksiyonlarını aksatarak azaltmaktadır. Böylece hücrenin yaşam süresi kısaltmakta, hormon sentezi^{ve} sekresyon azalmaktadır. TSH Feedback mekanizma ile artmaktadır (58). 500 rad radyasyona maruz kalan insanlarda karsinom gelişme riski diğerlerine göre iki katıdır. Yine aynı seride baş ve boyunlarına radyasyon verilen hastalarda özellikle 35 yaşın altındakilerde uzun yıllar sonra

tiroid karsinomu geliştiği gözlenmiştir (15).

Malign tümör oluşumunda hereditenin de rolü olduğunu gösteren pekçok gözlemler mevcuttur. Herediter tümörler genellikle genç yaşlarda ortaya çıkarlar ve multipl olurlar. Bazı ailelerde sık görülen tümörlerin çevre faktörleri veya bazı alışkanlıklarla ilgisi olabileceğini de unutmamak gerekir. Bazı araştırmacılar medüller karsinomların hereditör ve sporadik bir vaka olduğunu ifade etmektedirler (8,69). Hatta bazı serilerde medüller karsinomla birlikte feokromasitoma, nöroma, kemik displazileri de görülmüştür. Yine Boston'da yapılan bir çalışmada medüller karsinom tanısı konmuş bir olguda beraberinde Hashimoto tiroiditi izlenmiştir (77).

Birçok bilgilere göre de kadınlarda tiroid karsinomlarının üreme hormonları ile ilişkileri olabileceği bildirilmiştir. Bir çalışmada, tiroid karsinomlarının, kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla olduğu, Amerika'da evlenmiş ve evlenmemiş kadınların doğurganlık yıllarında bile farklı yüzdeler ortaya çıkmıştır. Tiroid kanseri evli kadınlarda evlenmemişlere göre % 60 daha fazladır.

Gebe kadınlarda ve östrojen ile yapılan sağıtımlardan dolayı östrojen seviyesinin yüksek olması nedeniyle ESW seviyeside yükselmektedir. Bu nedenle de karsinom gelişme oranı artmaktadır (44).

Coğrafi özellikler de karsinom gelişmesine etkilidir.

Örneğin güneş ışınlarının kuvvetli olduğu bölgelerde deri karsinomları daha sıktır. Toprakta ve suda iyod yetersizliği olan bölgelerde de tiroid karsinomları sıklık gösterir. Diyarbakır Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir araştırmaya göre Folliküler karsinom en fazla Kastamonu, Papiller karsinom da İstanbul bölgesinde görülmüştür. Aynı çalışmada Türkiye deki endemik bölgeler, Doğu Karadeniz, Batı Karadeniz, Akdeniz, Orta Anadolu, Doğu Anadolu'dur (58). Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinin yapmış olduğu bir araştırmada da Doğu Karadeniz bölgesinin endemik guvatr bölgesi olduğu ve bu bölgede en sık folliküler karsinomların bulunduğunu göstermişlerdir (81). İstanbul Vakıf Guraba Hastanesinin yapmış olduğu bir araştırmada ise bölgede en fazla papiller karsinom vakası görülmüştür (1).

Tiroid karsinomlarının etyopatogenezinde rol oynayan bir diğer faktörde cinsiyet farklılığıdır. Örneğin, akciğer, larinks, ağız, özofagus, mide, kalın barsak karsinomları erkeklerde, safra kesesi ve tiroid karsinomları kadınlarda daha sıktır. Tokyo'da yapılan bir çalışmada papiller ve folliküller karsinomlarının seks ve yaş ile ilişkisi olduğu, bu bölgede papiller karsinom olgularının daha fazla görüldüğü, erkek hastalarda prognozun daha kötü seyrettiği görülmüştür (66).

Değişik serilerde yapılan çalışmalarda folliküler karsinomların kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğu

saptanmıştır (1,14,37,67,73,81). Papiller karsinomlarda yapılmış olan bir diğer çalışmada da kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmüştür (67,68).

İtalya'da ve Japonya'da indifferansiye karsinomlarda yapılan iki çalışmada kadınlarda erkeklere oranla, karsinomlar daha fazla bulunmuştur (12,66). 49 olgulu bir seride ise kadın erkek oranı eşit olup, follikül yapı üstünlüğü gösteren papiller karsinomlarda oran kadınlar lehine artış göstermekteydi (19).

Bazı araştırmacılar da tiroid karsinomlarının tiplerini araştırmış olup, bölgelerinde folliküler karsinomun diğer tiplere göre daha fazla olduğunu ve bunun da bölgenin endemik guvatr bölgesi olmasından kaynaklandığını ifade etmişlerdir (3,40,42,68,81).

Bazı bölgelerde ise papiller karsinomların folliküler karsinoma oranla daha fazla bulunduğu, bunun da iyot fazlalığından kaynaklandığı bildirilmiştir (1,5,31,41,66,67,71,75).

1960-1977 yılları arasında yalnızca otopsiler üzerinde yapılan bir çalışmada indifferansiye karsinomların daha fazla olduğu görülmüştür (13).

Kaynaklara dönüp olarak yapılan çalışmalarda, tiroid karsinomlarının bir kısmının önceki benigne nodül, ya da adenom zemininden köken aldığını düşündürmektedir (60). Bazı geniş serilerde, papiller karsinomun, dejenerere, kistik benigne

nodüllerden başladığı gözlenmiştir. Kapsülü aşmamış folliküller karsinomların adenomlardan çıktığı düşünülmektedir. Hatta bazı sınıflandırmalarda, bu lezyonlar kapsüllü folliküler karsinom olarak değerlendirilmektedir (5,36).

M.M.Kapur ve arkadaşları 1979 ve 1983 yılları arasında, 163 tiroid karsinomu incelemişler, bunlardan papiller karsinomların % 33 ünün soliter nodüllü, % 43.4 ünü ise multinodüler olarak tesbit etmişlerdir. Folliküler karsinom ise % 33 ü soliter nodül, % 27.1 i ise multinodüler, indifferansiye karsinomların % 14 ü soliter, % 9.7 si ise multinodüler, Medüller karsinomların % 5.6 sı soliter nodüllü, % 19.5 i multinodüler idi. Toplam değerlendirmede ise tiroid karsinomlarının % 44 ü soliter nodüllü, % 56 sı ise multinodüler olarak görülmüştür (31,68,75).

Değişik serilerde yapılan araştırmalarda, papiller karsinomların ortalama 1,5-3 cm çapta genellikle kapsülsüz, lastik sertliğinde gri-beyaz renkte olduğu izlenmiştir. Bunların kesit yüzleri ise homojen sarı-beyaz renkte olup yer yer fokal fibröz odaklara taşımaktadır. Bazı olgularda ise kistik yapılar da görülmüştür (5,26,29,39,46,50,59,63,71,75).

Folliküler karsinomların ise değişik çap farkı gösterdiği, genelde kapsülsüz olduğu, kesit yüzlerinde soliter ve multipl nodüllerin bulunduğu, kistik, kalsifiye ve hemorajik alanların varlığı gösterilmiştir (5,19,26,46,59,63,68).

İndifferansiye karsinomların ise, ortalama 3-4 cm lik çap gösterdiği, dokunun kolay parçalanabilir nitelikte, kesit yüzlerinin granüllü, nekrotik ve hemorajik olduğu bildirilmiştir (5,12,18,26,46,51,59,63).

Hürthle hücreli karsinomların ise genelde kapsüllü, kırmızı kahverengi renkte, kesit yüzleri ; kistik, nekrotik, yer yer hyalinize olduğu dikkati çekmiştir (5,11,26,46,63).

Berrak hücreli karsinomlar farklı ağırlıkta, genelde kapsüllü, kırmızı-kahverengi renkte, kesit yüzleri gri-sarı granüler olup, fokal, hemoraji alanları göstermektedir (23).

Medüller karsinomlar genelde kapsüllü, bol damarlı, sert, grimsi renkte, kesit yüzlerinde multipl nodüller vardır. Ayrıca bu tümörlerde belirgin özellik olarak kesit yüzlerinde müsinöz kıvamda bir madde toplanışında izlenmektedir. Bunlar genelde 2-3 cm lik çap göstermektedirler (5,26,46,59,63,77).

Tiroid karsinomları, değişik serilerde, mikroskopik olarak incelenmiş olup farklı serilerde değişik bulgular elde edilmiştir.

Papiller karsinomlarda ; genelde papiller yapıların varlığı, bu yapıların içerisinde yer yer küçük folliküllerin de bulunduğu görülmüştür. Hücreler genellikle kübik şekilde olup, soluk sitoplazmalı ve iri nüvelidir. Nüveler çoğunlukla buzlu cam görünümünde ve kaba kromatinlidir. Tümörlerde farklı tiplere oranla daha sıklıkla psammom cisimciği izlenmiştir.

Ayrıca geniş granüller eozinofilik sitoplazmalı Hürthle hücrelerine ,bağ dokusu bantlarına,kanama alanlarına,hemosiderinle yüklü makrofajlara ve lenfosit tipinde yavaş hücrelerine de rastlanılmıştır (5,15,26,29,39,46,48,52,63,66,68,70,71,73,75).

Değişik serilerde yapılan çalışmalarda bu tümörlerin lenf düğümü metastazı ve pulmoner metastaz yaptığı da gösterilmiştir. Aynı çalışmada papiller karsinomların,foliküler karsinoma oranla daha fazla metastaz yaptığı ifade edilmiştir (1,37,39,44,52,68).

Bazı çalışmalarda da bu tümörlerde kapsül ve damar invazyonu (5,26,32,46,52,59,63,68,75).Hashimoto tiroiditi,Graves hastalığı ve hipokalsemi de görülmüştür (70).

Foliküler karsinomlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise dokunun küçük folliküllerden ve hücrelerin yaptığı kordondan oluştuğu,hücrelerin ; oval,yuvarlak şekilli,nüvelelerin hiperkromatik olduğu,arada solid hücre grupları yaptığı, nekroz,kanama alanları, hemosiderinle yüklü makrofajlar,kalsifikasyon ve yavaş hücrelerinin bulunduğu bildirilmiştir. Bazı olgularda Hashimoto tiroiditi geniş granüller eozinofilik sitoplazmalı Hürthle hücreleri'nin varlığı da dikkati çekmiştir. Bu çalışmalarda kapsül,damar invazyonu,lenf düğümü metastazı da saptanmıştır (5,14,15,19,26,32,44,46,59,63).

Bazı araştırmacılar da tiroid karsinomlarında, tiroglobulin düzeyini araştırmış ve iyi differansiye karsinomlarda diğer türlere oranla en yüksek düzeyi tesbit etmişlerdir (3,40, 42,47).

İndifferansiye karsinomlarda hücreler oldukça pleomorfik olup, iğ hücreler, şekilsiz dev hücreler şeklinde dirler. Bunlar düzensiz, hiperkromatik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalıdır. Ayrıca skuamöz hücrelerde vardır. İğ hücreler ; kümeler, guruplar ve paralel bantlar yaparlar. Çok nüveli dev hücreleri osteoklast'a benzerler. Bazı olgularda da Hürthle hücrelerine rastlanmıştır. Atipik mitoz diğer türlere oranla en fazla bu tümörlerde görölmüştür. Nekroz, kanama ve kalsifikasyonda izlenmiştir (5,13,14,15,18,26,34,41,46, 57,63,68).

Araştırmaların bir kısmıda medüller karsinomlar üzerinde yapılmış olup, bunlarda papiller ve folliküler yapıların bulunmediği fibröz bantlar arasında tümör hücreleri guruplar ve yuvarlar yapımaştır. Hiperkromatik oval veya poligonal hücrelerin bulunduğu da gösterilmiştir. Bunların geniş granüler eozinofilik sitoplazmaları ve küçük nüveleri vardır. Karakteristik yapıları ise stromalarında amiloid depolanması, ayrıca lenfosit infiltrasyonuda görölmüştür (4,15,52,68,73).

Değişik serilerde bu tümörlerin PAS pozitif reaksiyon verdiği de gösterilmiştir (49,66).

Bir diğ er kaynakta ise karaciğ er metastazı (69) ve Haşimoto tiroiditi izlenmiştir (77) ,

Hürthle hücreli karsinomlarda ise, tümör hücreleri ; büyük, granüler eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfik, hiperkromatik, iri, ekzantrik nüvelidir. Nükleoluslar bazen belirgindir. Damar, kapsül invazyonu, nadiren psammom cisimciğ i ve atipik mitoz görülmüştür (5,11,25,26,46,59,63).

Yassı hücreli karsinomlarda glandüler yapıların az olduğunu, genellikle intersellüler köprülerin bulunduğ unu göstermişlerdir. Hücrelerin, oval, yuvarlak şekilli, geniş eozinofilik sitoplazmalı, hiperkromatik nüveli olduğunu ve bu hücrelerin keratinizasyon (glop korne) ve tek hücre keratinizasyonu da yaptığını izlemişlerdir. Arada yangı hücreleri nekroz kanama alanları görmüşlerdir (5,7,26,46,48,50,59,63). Yayınlarından birinde ise intrasitoplazmik müsin damlaları bulunmuştur (7).

Tiroidin malign lenfomalarında ise, germinal merkez yapacak şekilde lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, oksifilik ve skuamöz metaplazi gösteren hücreler görülmüştür (5,6,26,46,54,59,63).

Berrak hücreli karsinomlarda ise yuvarlak, poligonal, sitoplazmaları berrak hücreler vardır. Nüve küçük, piknotik ve pleomorfiktir. Atipik mitozu ender olarak izlemişlerdir. Fokal fibrozis, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu, PAS

pozitif reaksiyon veren glikojen damlalarını bulmuşlardır.
(5,23,26,46,59,63,78).

Ayrıca Lubomir J. Valenta California'da yapmış olduğu berrak hücreli bir karsinomda kemik metastazı izlemiştir (78).

Tiroid karsinomları,elektron-mikroskopik olarak da farklı türlerde çalışılmıştır.

7 olguluk indifferansiye karsinomlarda hücrelerin sitoplazmalarının oldukça yoğun olduğu,nüvelerin büyük,nükleolusların ise kromatinden zengin olduğu izlenmiştir. Hücrelerde Granüler Endoplazmik Retikulum,çok sayıda mitokondri,libozom,polilibozom,nadirende vakuoller görülmüştür (12,18,57).

Papiller karsinomların incelenmesinde ise,çeşitli büyüklük ve şekilde hücreler ve bunların yüzeyinde çok sayıda mikrovilluslar izlenmiş olup nükleoluslar büyük Granüler Endoplazmik Retikulum ise yoğundur. Golgi aparatı oldukça küçük olup,hücrelerde çok az sayıda atipik mitoz bulunmuştur (28,57,79).

Foliküler karsinomlarda ise,oval,yuvarlak,iri,düzensiz hiperkromatik nükleus ile nükleolus,sitoplazmalarında Granüler Endoplazmik Retikulum,hipertrofik Golgi ve libozomlar görmüşlerdir (18,79).

Ayrı bir çalışmada da bazal membranın korunup korunmadığına bakılmış,follikül etrafında laminin kaybı olduğu,bununda bazal laminanın ultrastrüktürel yetersizliğe neden

olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ; lâminin ve tip IV.kollagen,bazal membran ve vasküler endoteller için işaretleyici olarak kullanılmıştır (32).

Berrak hücreli karsinomlarda ise yuvarlak,poligonal, membranları seçilemeyen hücreler görmüşlerdir. Nükleus kromatin içermekte ve bir veya birkaç nükleolus bulundurmaktadır. Sitoplazmada PAS pozitif reaksiyon veren glikojen yapısında birtakım granüllerin varlığını göstermişlerdir. Mitokondrilerin normal yapıda olduğu, Granüler Endoplazmik Retikulum'un az geliştiği,seyrek veziküler sisternaların bulunduğu,libozomların tam olarak gelişmediği polizomlar halinde kaldığı, Golgi aparatının hipertrofik olduğu, bazı vakalarda lipid ve lipofusin damlalarının varlığında gösterilmiştir (23,78).

Bir diğer çalışmada ise,mukoepidermoid karsinomlar çalışılmış ve hücrelerin poligonal şekilli,granüler sitoplazmalı olduğu,mukus salgıladığı görülmüştür. Hücrelerin yüzeyinde kısa mikrovilluslar vardır ve sekretuar granüller bulunmaktadır (48).

Araştırmaların bir tanesinin de malign hemanjiyendotel-yomalar üzerinde yapılmıştır ve 13 vakadan bir tanesinde endotel hücrelerine spesifik olan Weibel-Palade cisimcikleri görmüşlerdir (64).

Bazı araştırmacılar da medüller karsinomlar üzerinde çalışmışlar bu tümörlerin C.hücrelerinden köken aldığına,

sitoplazmalarında yoğun granüllerin bulunduğunu , bunların da Kalsitonin salgıladığını göstermişlerdir (69,72,77).

Son yıllarda tiroid ile ilgili antijenlerin,formalin le fikse edilmiş ve parafine gömülmüş dokularda gösterildiğine ait yayınlar vardır (3,4,12,24,32,40,42,47,53,56,62,64,69).

Bu immünohistokimyasal yöntemlerin amacı,ışık mikroskobu düzeyinde,özellikle indifferansiye tümörlerin köken aldığı hücreyi belirlemeye çalışmak,yani tümör follikül hücrelerinden mi,yoksa parafolliküler hücreler (C.hücreleri) den mi kökenlidir ? Bu ayırım elektron mikroskoba gerek görülmeden immünohistokimyasal yöntemlerle yapılmaktadır (12,32,64,69).

Ayrıca primer odağı için karar verilemeyen olgularda , metastazların,hücre differansiyasyonu,rekürrenslerin değerlendirilmesinde immünohistokimyasal yöntem çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu özelliklerin belirlenmesi, hastanın sağıtımı ve prognozu açısından da önemlidir. Bazı araştırmacılar ise dokudaki tiroid antijenlerinin yanısıra plazma antijenleri düzeyine bakarak bunları karşılıklı değerlendirmişlerdir. Bunun dışında plazma antijen değerlerinin,metastaz ve rekürrensi belirtmede önemi olduğunu vurgulamışlardır (24,40,56,62).

Tiroid antijenleri için,follikül kökenli tümörlerde tiroglobulin (3,40,42,47) medüller karsinomlarda ise, bu tümörlerin salgıladığı Kalsitonin,karsinoembriyonik antijen (CEA). Histamin,gastrin-releasing peptide benzer madde,adrenokortikotropik hormon (ACTH),somatostatin,alfa-necendorphine

benzer maddeler araştırılmıştır (4,12,21,24,42,53,56,62,69).

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin % 1 ini oluşturur. Guvatrın epidemik olduğu bölgelerde insidans daha yüksektir ve folliküler karsinom sıklığı daha fazladır (1,3,5,14,15,22,31,33,35,37,40,41,42,58,66,67,68,71,73,75,81).

Bu nedenle guvatr için endemik olan bölgemizdeki tiroid kanserlerinin durumu gözden geçirildi ve bu kanserlerin histopatolojik ve klinik özellikleri araştırıldı.

Ayrıca bu çalışmada başvurulan "immünohistokimyasal (İmmün-peroksidaz) yöntem" Anabilim Dalımızda ilk defa uygulandı. Bu yöntemle tiroid kanserlerinde tiroglobulin bakılarak, kanserin, özellikle indifferansiye olanlarda hücre kökeni araştırıldı. Bunun dışında genellikle berrak hücre tipinde olan karsinomlarda primer tümörün tiroid olup olmadığına bakıldı. Bunlar tanıya yönelik amaçlardı. Bu amaçta hastanın sağıtımı ve prognozu açısından önemliydi. Çalışmamızda üzerinde durduğumuz diğer bir immünohistokimyasal özellik, hücre boyanmasının kanser tipleri ile ilişkisiydi.

G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına Mart 1981 ile Aralık 1987 yılları arasında Antalya ili ve çevre kazaları ile Burdur, Isparta, Ankara, Konya illerinden gelen 1083 tiroid biyopsi ve ameliyat materyali içerisinde, tiroidin malign tümörü tanısı alan 63 olgu, histopatolojik ve immünperoksidaz yöntemlerle yeniden ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirildi. Tiroidin malign tümörlerinin sınıflandırılması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ne göre yapıldı (26).

Çalışmalarımızda formalinle tesbit edilmiş, rutin histopatolojik işlemlerden geçtikten sonra hematoksil-eozin (H.E) ile boyanmış doku kesitleri incelendi, gerek duyulduğunda arşive dönük olarak parafin bloklar çıkartıldı, yeniden H.E boyanarak incelendi veya dokularda damar kapsül invazyonunu göstermek için Retikulum, Elastik, Medüller karsinom olasılığı taşıyan tümörlere ise Gyrimelius ve Amiloid özel boyaları uygulandı. Bazı olgularda H.E boyamada mukus izlenimi alandağı için Müsi-karmen özel boyası yapıldı.

Ayrıca tüm olgular immünperoksidaz tekniği ile boyandı. Geleneksel boyama yöntemleri dokuların morfolojik değerlendirilmelerine olanak sağlar, fakat sıklıkla fonksi-

yonel durum ve lezyonların doku kaynağı hakkında bilgi veremezler. Bugün immünperoksidaz boyalar, hücre sel antijenlerini spesifik gösterilmesini sağlamaktadırlar. Bu nedenle fonksiyon veya anormal dokuların histogenezisi hakkında bilgi verirler. Bu boya sayesinde antijen-antikor kompleksi ışık mikroskopunda görünür hale gelmektedir.

Bu çalışmada Ortho Diagnostic Systems Inc'e ait "Ortho Immunostaining Sistem " kullanıldı. Bu immünperoksidaz boyama kiti doku kesitlerinde ve yayma preparatlarda ışık mikroskopu düzeyinde insan viral antijenlerini göstermektedir. Her primer antibadi (antikor), ayrı spesifik bir antijene karşı hazırlanmıştır.

Dokuda antijen bölgelerinin görülebilmesi için kombine boyama kiti kullanıldığında, geriye kalan boyama tekniğinin fonksiyonel immünolojik prensipleri aynıdır.

Doku kesitleri deparafinize ve dehidrate edilir. İki "Blocking reagent " (Hidrojen peroksit ve bir normal serum) ile inkübe edilerek nonspesifik zemin boyanması azaltılır. Dokular daha sonra üç antikor (Antibadi) ile işlenebilir. Bu antibadiler şunlardır :

1. Primary antibody : Spesifik antijene karşı olup, dokuda antijene bağlanarak lokalize olur. Bu çalışmada primer antikor olarak tiroglobulin kullanılmıştır. (Bağlayıcı antikor)

2. Linking antibody : Primer antibodiye bağlanarak köprü oluşturur (nitelendirici antikor).
3. Labeling antibody : Peroksidaz-antiperoksidaz immünokompleksidir, antijenin lokalizasyonunu gösterir.

Tüm antibody kompleksi " chromogenic substrate " solusyonunun eklenmesi ile görünür şekle dönüşür. Bu reaksiyonda peroksidaz, dokuda antijen lokalizasyonunun olduğu bölgede kırmızıdan kahverengi- kırmızıya kadar değişen renk değişimi oluşturur. Burada pozitif kontrol grubu olarak normal tiroid dokusu alındı, aynı işlemler uygulanarak ışık mikroskobu düzeyinde incelendi. İmmünperoksidaz yöntemle ise tümörlerin tiroglobülin yapıp yapmadığı araştırıldı.

İmmünperoksidaz pozitif hücrelerde boyanma iki farklı şekilde görüldü. Birincisi hücre sitoplazması içerisinde dağınık, yani diffüz boyanma, diğeri ise üç şekilde değerlendirildi: Şiddetli, orta ve zayıf.

Kanser tanısı alan olgularda, histopatolojik tiplerin yanı sıra tümörün makroskopik olarak çap büyüklüğü, özellikleri, çoğul odaklı olup olmadıkları , tiplerdeki farklılıkları, sex farklılıkları, mikroskopik olarak tümör tiplerini özelliklerini, kapsül, damar, çevre kas dokusu, lenf düğümü veya uddi organ metastazlarına , tiroiditle ilişkisi olup olmadığına bakıldı.

Kanser hasta ilişkilerinde ise, yaş ortalaması, yaş dağılımı, seks oranları araştırıldı.

Ayrıca tiroid kanserlerinin, Anabilim Dalımıza bu süre içerisinde gelen, diğer organlardan, kanser tanısı alan olgular arasındaki ilişkiye bakıldı. Bulgular Türkiye'de ki diğer yörelerle karşılaştırıldı.

Çalışmamızda, tiroid karsinomlarının sınıflandırılmasında WHO sınıflandırılması kullanıldı (26).

TİROİD KARSİNOMLARININ SINIFLANDIRILMASI

I. EPİTELİYAL TÜMÖRLER

A. Benign

1. Folliküler adenom.
2. Diğerleri (papiller adenom ve diğerleri).

B. Malign

1. Folliküler karsinom
2. Papiller karsinom
3. Skuamöz karsinom
4. İndifferansiye (anaplastik) karsinom
 - a. Spindle cell (iğ hücreli) tip
 - b. Giant cell (dev hücreli) tip
 - c. Small cell tip
5. Medüller karsinom

II-NON-EPİTELİYAL TÜMÖRLERİ

A. Benign

B. Malign

1. Fibrosarkom
2. Diğerleri

III- KARIŞIK TÜMÖRLER

1. Karsinosarkom
2. Malign Hemanjiocendoteliyoma
3. Malign lenfomalar
4. Teratomlar

IV- SEKONDER TÜMÖRLER

V- SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER

VI- TÜMÖRE BENZER LEZYONLAR

B U L G U L A R

Çalışmamızda, 63 hastaya ait 63 tiroid dokusu incelen-
di. Bulguların tümü tiroidin primer karsinomu niteliğinde idi.

Anabilim Dalımıza gelen 1083 tiroid materyalindeki his-
topatolojik tanılar gözden geçirildiğinde, birinci sıklıkta
796 olgu (% 73.50) multinodüler guvatr, ikinci sıklıkta fol-
liküler adenom 124 olgu (% 11.45), üçüncü sıklıkta 101 olgu
(% 9.33) ile tiroidin yangısal hastalıkları, dördüncü sıklık-
ta ise 63 (% 5.82) olgu ile tiroidin karsinomları görülmekte-
dir (Grafik-I). MNG kadınlarda % 80.75, erkeklerde ise % 19.25
oranında görüldü. Yaş dağılımı ise en çok 3. en yılda idi.

Anabilim Dalımıza 1981 yılında 1522, 1982 yılında 2720,
1983 yılında 2434, 1984 yılında 2953, 1985 yılında 3872, 1986
yılında 4901, 1987 yılında ise 3705 olmak üzere toplam 22.108
biyopsi ve ameliyat materyali gelmiş olup bunlardan 1447 olgu
malign tümör tanısı almıştır. Bunların görülme sıklığı aşağı-
daki tabloda (Tablo-I) gösterildiği gibidir. Toplam 22.108
olguda kanser görülme oranı ise % 6.55 dir. Bizim yapmış ol-
duğumuz çalışmada tiroid karsinomlarının tüm kanserler başlı-
sındaki yeri % 4.35 ile 9. cu sırayı almaktadır.

<u>Gönderilen Dokü</u>	<u>Olgu Sayısı</u>	<u>Görülme sıklığı %</u>
1. Deri	411	28.40
2. Akciğer	174	12.02
3. Gastrointestinal Sistem	173	11.96

4. Üriner sistem	136	9.40
5. H.P.E	107	20.39
6. İnförëtiküler Sistem	88	6.08
7. Meme	80	5.53
8. Kadın Genital Sistem	66	4.56
9. Tiroid	63	4.35
10. Karaciğer, Safra kesesi	46	3.18
11. Sinir Sistemi	40	2.76
12. Kemik Sistemi	31	2.14
13. Yumuşak doku	27	1.87
14. Pankreas	5	0.35
T O P L A M	1447	% 100

Tablo I : Anabilim Dalımıza 1981-1987 yılları arasında gelen 1447 malign tümörün dağılımları.

Olguların bölgesel dağılımı ise şu şekilde idi. (Tablo 2, Grafik - 2) Antalya merkez (% 43.91) ile ilk sırayı almaktadır. Buna % 9.76 ile Korkuteli, Alanya, % 7.32 ile Burdur, Bucak, % 4.88 ile Ankara, son sırayı ise % 2.44 ile Manavgat, Güneşli, Kaş, Finike, Afyon, Serik, Konya almaktadır.

Arşive örnek olarak yapılan çalışmalarda olguların daha önce Anabilim Dalımızdan hiçbir tanı almadığı görüldü.

Tablo -3 de görüldüğü gibi tiroid karsinomları, görülme sıklığına göre incelendiğinde birinci sırayı % 61.90 ile fol-

liküler karsinom, ikinci sıklıkta % 25.40 ile papiller karsinom, üçüncü sıklıkta % 6.35 ile indifferansiye karsinom, dördüncü sıklıkta ise medüller, Hürthle hücreli, yassı hücreli karsinom ve karsinosarkom (%1.59) almaktadır.

<u>Histopatolojik Tanı</u>	<u>Olgu Sayısı</u>	<u>Görülme Sıklığı %</u>
Foliküler karsinom	39	61.90
Papiller karsinom	16	25.40
İndifferansiye karsinom	4	6.35
Medüller karsinom	1	1.59
Hürthle hücreli karsinom	1	1.59
Yassı hücreli karsinom	1	1.59
Karsinosarkom	1	1.59
T O P L A M	63	% 100

Tablo- 3 : Tiroid karsinomlarının görülme sıklığı

Tiroid karsinomlarının sekse göre dağılımları incelendiğinde (Tablo-4, Grafik-3) % 76.19 ile kadınların birinci sıklıkta olduğu (48 olgu), erkeklerin ise % 23.81 ile (15 olgu) ikinci sırayı aldığı görüldü. Kadın-erkek oranı ise 3.2 : 1 idi. Cinsse göre ise (Tablo-5, Grafik-4), folliküler karsinom tanısı almış 39 olgudan 30 u kadın (% 76.92), 9 u erkek (% 23.08) kadınlardan 1 tanesinin yaşı bilinmiyordu. Kadın-erkek oranı ise 3.3 : 1 idi. Papiller karsinom tanısı

almış 16 olgudan 10 u kadın (% 62.50) 6 sı erkek (% 37.50), Kadın-erkek oranı ise 1,67.1 idi. İndifferansiye karsinomlar ise 3 ü kadın (% 75), 1 i erkek (% 25), kadın-erkek oranı ise 3:1 idi. Hurthle hücreli karsinom 1 olgu kadın, medüller karsinom 1 olgu kadın, karsinosarkom 1 olgu kadın, yassı hücreli karsinom ise 1 olgu kadın olarak görüldü.

Çalışmalarımızda yaş dağılımı da dikkate alındı. Yine aynı tablo ve grafiklere bakıldığında ,folliküler karsinomlarda yaş dağılımı kadınlarda 14-65 olup ortalama yaş 40.10, erkeklerde 15-58 olup ortalama yaş 37.89 dur. Bu durumda kadınlarda 40-50, erkeklerde ise 30-40 yaşlar arasında sıklık göstermektedir. Papiller karsinomlarda yaş dağılımı kadınlarda 5-60 olup ortalama yaş 34.60, erkeklerde 14-70 olup ortalama yaş 40.20 dir (Tablo-6, Grafik 5). Kadınlarda 20-30, erkeklerde 30-40 yaşları arasında sıklık göstermektedir. İndifferansiye karsinomlarda 1 tanesinin yaşı belli değildi. Diğer 3 olgudan 2 si 32 ve 43 yaşlarında kadın, 1 i ise 50 yaşında erkek hasta idi. Hurthle hücreli karsinom 33 yaşında kadın, yassı hücreli karsinom 66 yaşında kadın, karsinosarkom ise 57 yaşında kadın hasta idi.

İncelemeye alınan folliküler tipte tiroid karsinomlarında 14 olguda (% 35.90) soliter tek nodül, 25 olguda (64.10) multipl nodül tesbit edildi. Papiller karsinomlarda ise 3 ol-

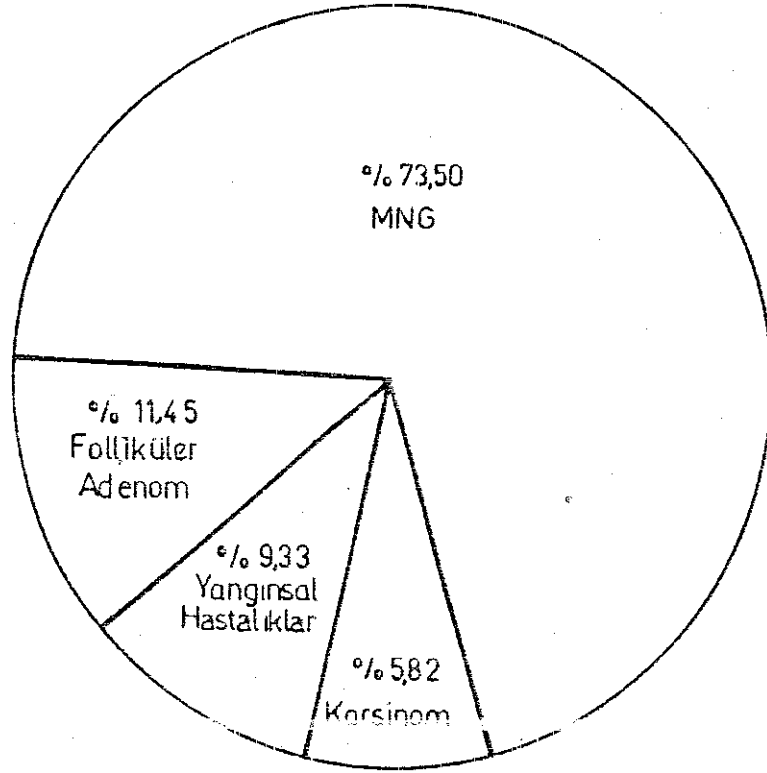
guda (% 31.25) soliter tek nodül, 11 olguda (% 68.75) multipl nodül mevcut idi. Yassı hücreli karsinom olgusunda ise kesitte istmuse oturan sarımsı-kahverengi renkte soliter tek bir nodül vardır. Yan loblarda ise farklı çaplarda çok sayıda nodüller vardı. Hürthle hücreli karsinom multipl nodüllü, karsinosarkom ise homojen, lifsi ve beyaz renkte idi. Nodüler yapı görülmedi.

Yine olgularımızda, folliküler karsinomlarda nodül çapı 1-4,5 cm olup ortalama çap 3 cm idi. Papiller karsinomlarda 1-3 cm olup ortalama çap 2 cm idi, indifferansiye karsinomlar ise 4-6 cm çaplarında olup ortalama 5 cm lik çap gösteriyordu.

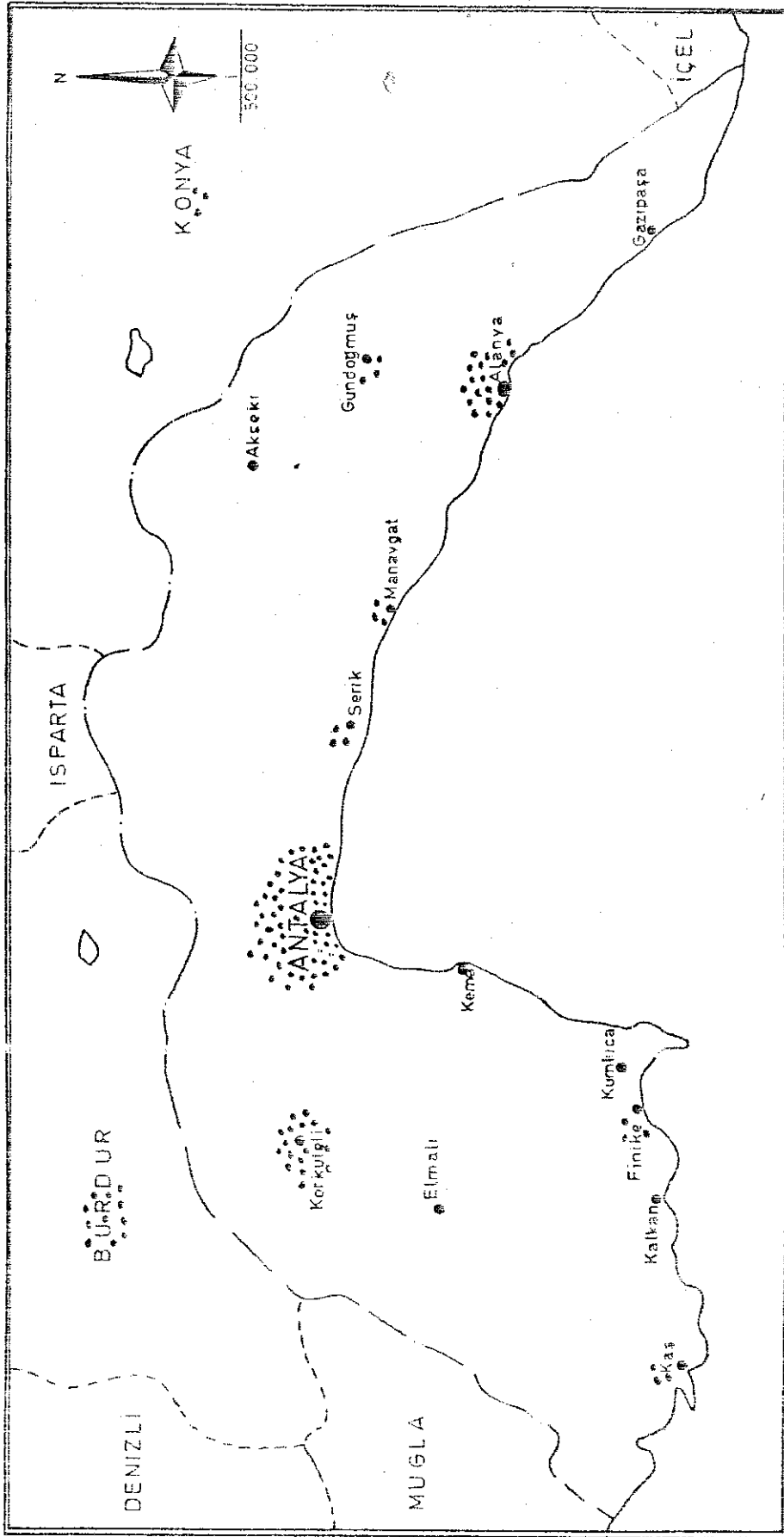
Yassı hücreli karsinom olgusunda ise tek nodülün çapı 3 cm olarak tesbit edildi. Kadınlardaki tümör çapının erkeklere oranla daha büyük olduğu da görüldü.

Folliküler karsinomlar ortalama 99.29 gr, papiller karsinomlar 75 gr, indifferansiye karsinomlar 405 gr. olarak değerlendirildi. Diğer olgular medüller karsinom 30 gr, yassı hücreli karsinom 160 gr, karsinosarkom 330 gr, Hürthle hücreli karsinom ise 25 gr ağırlıkta idi.

Folliküler, papiller, medüller, yassı hücreli karsinomlar genellikle lastik sertliğinde, kahverengi-beyaz renkte, karsinosarkom ve indifferansiye karsinomlar ise orta sertlikte ve



Grafik-1) 1083 Tiroid mataryelinin histopatolojik incelenmesi



Gratik-2) Antalya ili ve çevres: tiroid kansinomu dagılım oranını gösterir harita.

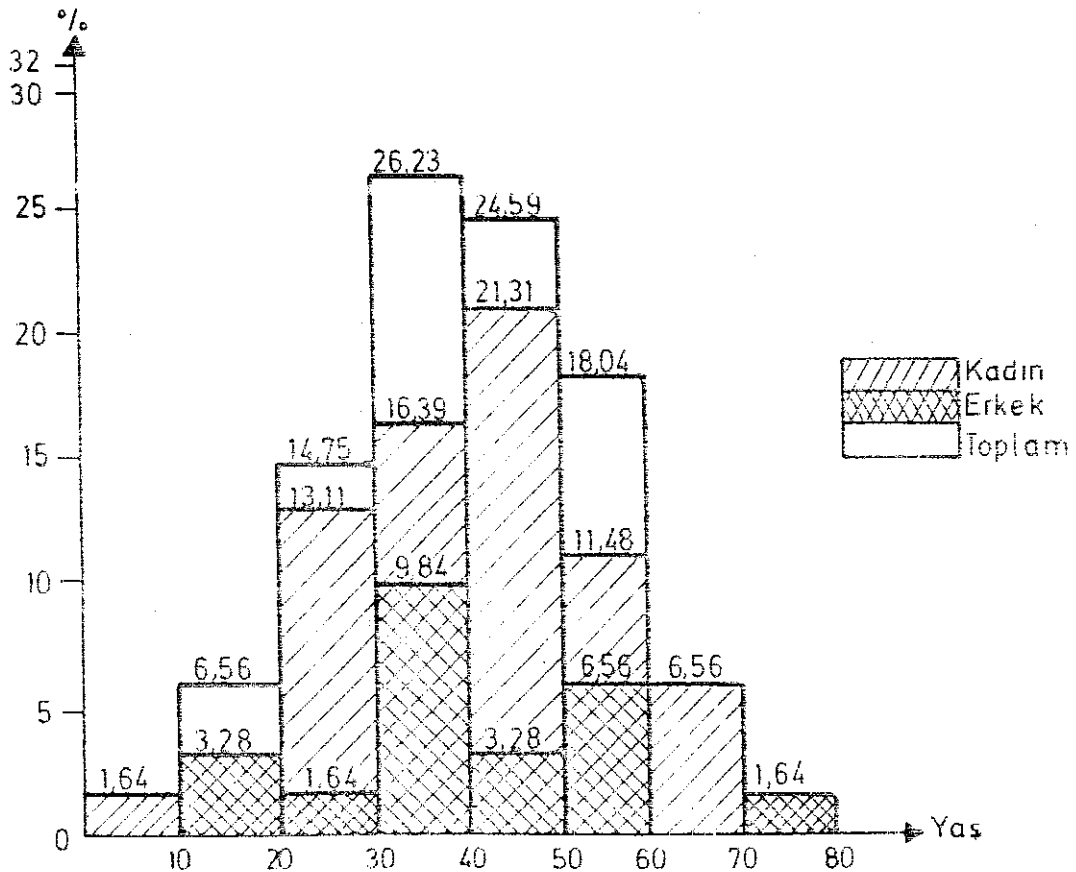
COGRAFI BÖLGE	KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Antalya	14	34,15	4	9,76	18	43,91
Korkuteli	3	7,32	1	2,44	4	9,76
Alanya	3	7,32	1	2,44	4	9,76
Burdur	2	4,88	1	2,44	3	7,32
Bucak	2	4,88	1	2,44	3	7,32
Ankara	2	4,88	—	—	2	4,88
Serik	1	2,44	—	—	1	2,44
Kaş	—	—	1	2,44	1	2,44
Gündoğmuş	1	2,44	—	—	1	2,44
Finike	1	2,44	—	—	1	2,44
Manavgat	—	—	1	2,44	1	2,44
Afyon	1	2,44	—	—	1	2,44
Konya	1	2,44	—	—	1	2,44
TOPLAM	31	75,63	10	24,40	41	% 100

Tablo 2) 63 Tiroid karsinomu olgusunun İl, İlçelere ve cinse göre dağılımı:
22 Olgunun coğrafi bölgesi belli olmadığı için bu çalışma 41 olgu üzerinde yapılmıştır.

YAŞ GRUBU	KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0-9	1	1,64	-	-	1	1,64
10-19	2	3,28	2	3,28	4	6,56
20-29	8	13,11	1	1,64	9	14,75
30-39	10	16,39	6	9,84	16	26,23
40-49	13	21,31	2	3,28	15	24,59
50-59	7	11,48	4	6,56	11	18,04
60-69	4	6,56	-	-	4	6,56
70-79	-	-	1	1,64	1	1,64
TOPLAM	45	73,77	16	26,24	61	%100

Tablo-4) Tiroid kansinomlarının yaş ve cinse göre dağılımı

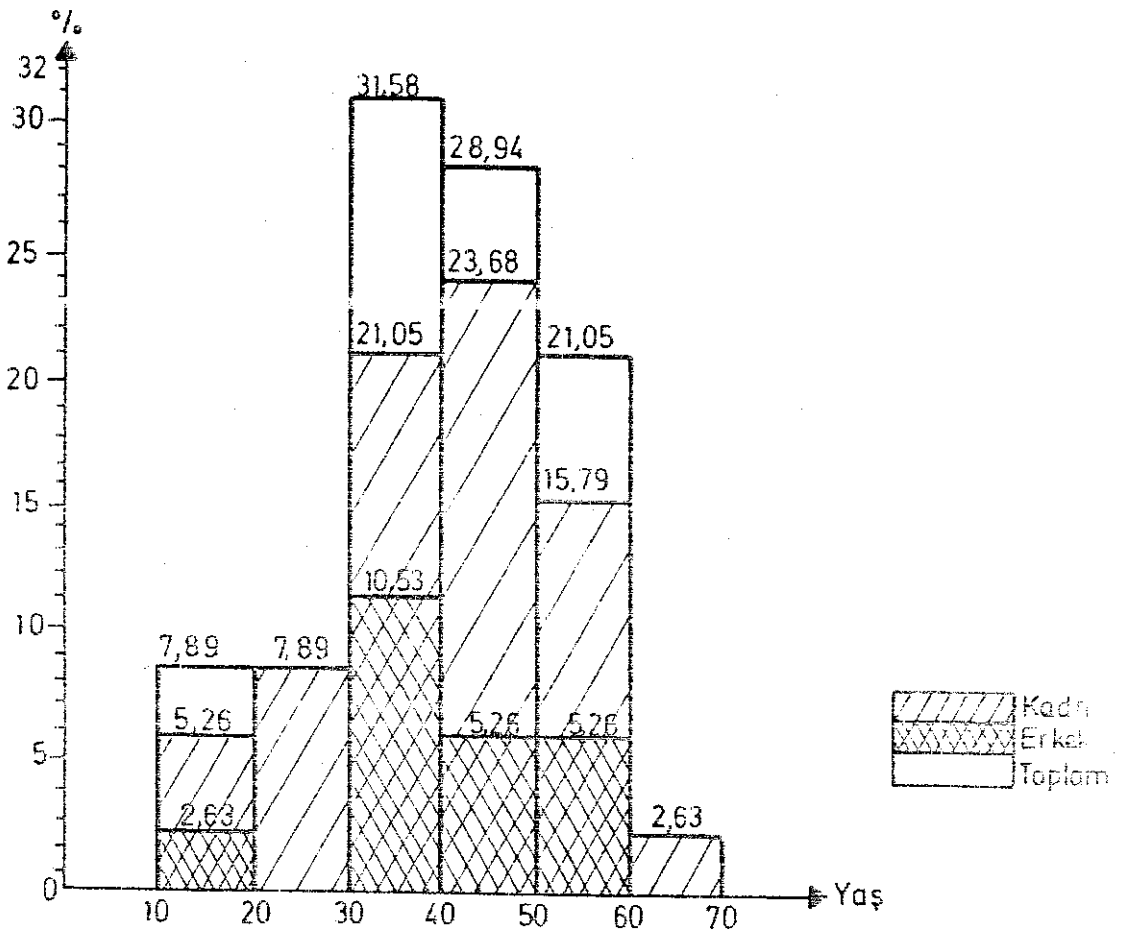
2 olgunun yaşı tespit edilemediği için, bu çizelge 61 olgu üzerinden yapılmıştır



Grafik-3) Tiroid kansinomlarının yaş ve cinse göre dağılımı.

YAŞ GRUBU	KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0-9	—	—	—	—	—	—
10-19	2	5,26	1	2,63	3	7,89
20-29	3	7,89	—	—	3	7,89
30-39	8	21,05	4	10,53	12	31,58
40-49	9	23,68	2	5,26	11	28,94
50-59	6	15,79	2	5,26	8	21,05
60-69	1	2,63	—	—	1	2,63
TOPLAM	29	76,30	9	23,68	38	100

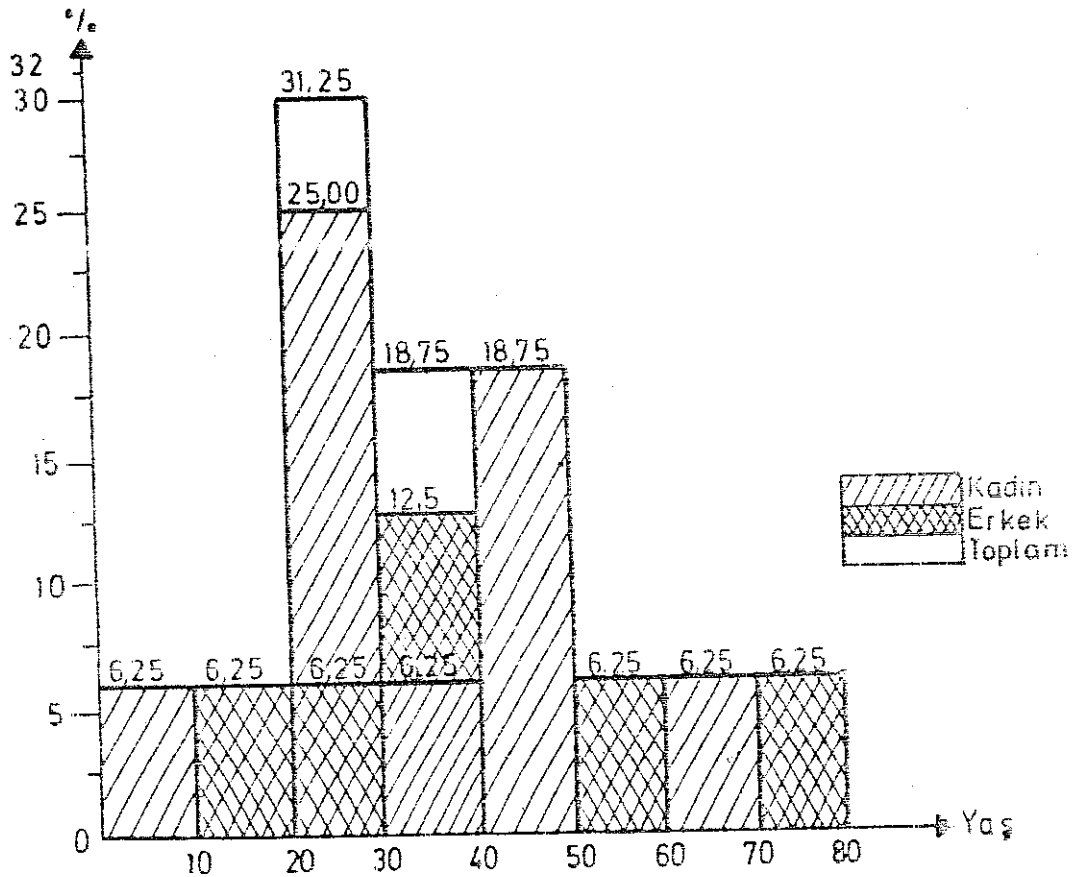
Tablo 5) 39 Folliküler karsinom olgusunun yaş ve cinse göre dağılımı:
Kadınlarda bir olgunun yaşı tespit edilemediği için, bu çizelge 38 olguda yapılmıştır.



Grafik-4) Folliküler karsinomların yaş ve cinse göre dağılımı.

YAŞ GRUBU	KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0-9	1	6,25	—	—	1	6,25
10-19	—	—	1	6,25	1	6,25
20-29	4	25,00	1	6,25	5	31,25
30-39	1	6,25	2	12,50	3	18,75
40-49	3	18,75	—	—	3	18,75
50-59	—	—	1	6,25	1	6,25
60-69	1	6,25	—	—	1	6,25
70-79	—	—	1	6,25	1	6,25
TOPLAM	10	62,50	6	37,50	16	% 100

Tablo-6) 16 Papiller karsinom olgusunun yaş ve cinse göre dağılımı



Grafik-5) Papiller karsinomların yaş ve cinse göre dağılımı

yer yer küçük folliküller veya kripriform yapılar yapmakta idi. Arada ise atipik mitoz gösteren hücrelerin yapmış olduğu girdaplaşmalar mevcut idi. Stromada ise miksoid dejenerasyon vardı.

Tümör dokusu kolloidden oldukça fakir olup, immünperoksidaz ile orta şiddette bir boyanma göstermektedir (Resim 17).

Uygulanan retikulum özel boyasında bazı alanlarda retikulum lifleri hücreleri tek tek sarmakta idi. Bu da bize bu tümörün mezenkimal kökenli olduğunu göstermekte idi. Masson Trikrom özel boyasında da bu alanlar kırmızı boyandı (Resim-16).

Uygulanan gyrimelius ve amiloid özel boyasında ise negatif sonuç aldık.

Bu çalışmamızdaki medüller karsinom bir kadın hastaya ait idi. Hiperkromatik oval veya poligonal hücreler görüldü. Nüve iri olup sitoplazma geniş granüller ve eozinofilikti. Stroma amiloid benzer bir madde toplantısı vardı. Hücreler karsinonlar ve küçük adenoid yapılar yapmakta idi. Arada seyrek olarak atipik mitozlar gördük. Stroma fibrotik olup ince kordlar şeklinde idi (Resim-18).

Dokuya gyrimelius özel boyası uygulandığında hücrelerde kalsitonin varlığını gösteren koyu kahverengi-siyah boyanan granüller görüldü (Resim-19). Bu durum hücrelerin

C hücrelerinden lökenli olduğunu gösteriyordu.

İmmünperoksidaz boyasında ise hücrelerin hiç boya almadığını izledik (Resim-20).

Kongo-Red özel boyasında pozitif sonuç aldık. Bu da bize medüller karsinomlarda amiloidin mevcudiyetini gösterdi. Uygulanan Müsin özel boyasında ise negatif sonuç tesbit ettik.

Yassı hücreli karsinom tanısı alan olgu 66 yaşında bir kadın hastaya aitti. Mikroskopik olarak birbirinden farklı çapta, oval, yuvarlak lümenlerinde kolloid bulunduran folliküllerin yanı sıra çoğu alanlarda oval, yuvarlak, geniş sitoplazmalı, nükleolusu belirgin, nükleolusu iri hiperkromatik, kaba kromatinli hücrelerin yaptığı epiteliyal adalar görüldü. Dokuda çok sayıda atipik mitoz yaygın keratinizasyon (Glob Kornea yapıları)^{ve} tek hücre keratinizasyonu izlendi (Resim- 24).

Damar invazyonu ve gönderilen 12 adet lenf düğümünün 3 tanesinde tümör metastazi bulundu. Ayrıca tümör hücreleri kas dokusu içinde de izlendi.

Bazı alanlarda papiller yapılar vardı ve bunları döşeyen epitel hücrelerinin nüveleri buzlu cam görünümünde idi.

Olguda yapılan Alsiyan Blue özel boyasında negatif sonuç verdi.

Hürthle hücreli karsinom olgumuz 29 yaşında bir kadın hasta idi. Yapılan mikroskopik incelemede geniş, poligonal, granüler eozinofilik sitoplazmalı, kaba kromatinli nüve taşıyan hücreler görüldü (Resim-21). Bu hücreler genellikle trabeküler dizilim yapmaktaydı. Yer yer de silindirik, hafif köşeli, bazen çift nüve taşıyan hücreler görüldü. Bazı alanlarda da gruplar yapan bazofilik hücreler de izlendi. Stromada kanama, hemosiderinle yüklü makrofajlar yanı sıra, kolloid yapımı orta derecede idi.

Bu olgumuzda kapsül ve damar invazyonu da tesbit edildi (Resim-22).

İmmünperoksidaz ile boyanma oldukça zayıf olup hücrede diffüz ve genellikle apikalde mevcut idi (Resim-23),

T A R T I Ő M A

Çalışmamızdaki tiroid ameliyat materyallerinde % 73.50 oranında multinodüler guvatr birinci sırada,folliküler adenom ise % 11.45 ile ikinci sırada görölmektedir. Multinodüler guvatr kadınlarda (%80.25) en çok 3.onyıda izlendi.Erkeklerde multinodüler guvatr oranı ise (%19.75) idi.(Grafik-1). Türkiye'de yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde endemik guvatr bölgeleri olan Doğu Karadeniz de multinodüler guvatr oranı % 87,Diyarbakır'da ise bu oran % 90 a yaklaşmaktadır (35). Ankara ve çevresinde yapılan diğer bir çalışmada ise % 87.2 oranında saptanmıştır(58).

M.M.Kapur ve arkadaşları tarafından Hindistan'da yapılan çalışmada multinodüler guvatrlarda karsinom oranının arttığını vurgulamışlardır. Fakat bu çalışmada papiller karsinomların görölme oranı % 43.4, folliküler karsinomların ise % 25 dir. Üçüncü sırayı ise medüller karsinomlar almaktadır (31).

Anabilim Dalımıza 1981-1987 yılları arasında gelen 1447 kanser olgusunda, deri kanserleri % 28.40 ile birinci sırayı almaktadır. İkinci sıklıkta ise % 12.02 ile akciğer kanserleri gelmekte idi. Tiroid kanserleri ise % 4.35 ile dokuzuncu sırada izlenmektedir (Tablo-1). Tiroid kanserle-

rinin Türkiye genelinde görülme sıklığını belirten herhangi bir yayın bulamadık.

Türkiye'de ise deri kanserleri % 7.11, akciğer karsinomları ise % 13.81 oranında görülmektedir (22). Deri kanserlerinin görülme sıklığı güneş ışınları ile yakından ilgili olduğu için bölgemizdeki bu yüksek oranın görülme nedeni iklime bağlandı. Genelde tiroid kanserlerinin görülme yüzdesi tüm kanserler içerisinde % 1 dir (22,33). Fakat bu görülme yüzdesi endemik guvatr bölgelerinde çok yükselmektedir.

Bölgesel yapılan çalışmada görülme oranı Doğu Karadeniz'de % 3.3 (70), Diyarbakır bölgesinde % 6.5, Ankara'da yapılan bir çalışmada ise % 6.9 dur (35,58).

Bu çalışmalara göre bizim bulduğumuz oran Doğu Karadeniz'den daha yüksek fakat Ankara ve Diyarbakır'da yapılan çalışmalardan düşüktür.

Dünya genelinde ise Türkiye'deki oran çok yüksektir. Dış kaynaklı çalışmalarda özellikle endemik guvatr bölgelerinde bu oran yükselmektedir.

Antalya iline karsinomların dağılımı yönünden görülecek olursa en yüksek oranda merkez % 43.91, en düşük olarakta Manavgat % 2.44 görülmüştür (Tablo-2) Bu dağılım daha çok tiroid materyallerinin gelişi ile bağıntılı olarak düşünülmüştür.

Anabilim Dalımızda yaptığımız araştırmada 63 tiroid karsinomu izledik. Bunların tiplere göre dağılımı ise ; folliküler karsinomlar 39 olgu (%61.90), papiller karsinomlar 16 olgu (%25.40), indifferansiye karsinomlar 4 olgu (% 6.35), medüller karsinom, Hürthle hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom ve karsinosarkom 1 olgu (% 1.59) idi.

Biz çalışmamızda, bölgemizde en fazla folliküler karsinomu gördük. Gerek Türkiye'de gerekse dış ülkelerde, guvatr'ın yaygın olarak görüldüğü bölgelerde yapılan çalışmalarda folliküler karsinomların görülme oranları birinci sırayı almaktadır.

Yurdumuzda Kuzey Anadolu, özellikle Doğu Karadeniz'de yapılan bir çalışmada da folliküler karsinomlar oldukça fazla olup % 66 oranında görülmüştür (70). Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada % 27.8, Ankara'da ki bir seride % 14.52 olarak saptanmıştır (1,35).

Fakat Diyarbakır ve Ankara'da yapılan çalışmalarda multinodüler guvatr oranı % 27.2, % 30 gibi çok yüksek olup bu bölgelerdeki papiller karsinom oranı da Diyarbakır'da % 65.6, Ankara'da % 69.35 ,Doğu Karadeniz'de % 36.67 bulunmuştur(1,35,75).

Dış kaynaklı serilerde ise ; J.Abbot, Meksika'da yapmış olduğu bir çalışmada folliküler karsinomların % 35, papiller karsinomlar ise % 15, A.R.Leche İsviçre'deki çalışmasında

folliküler karsinomları % 47, papiller karsinomları ise % 36, Sonja J. Logmans'ın Amsterdam'daki serisinde folliküler karsinomlar % 29.31, papiller karsinomlar % 27.57, Golda Selzer'in Cape-Town'daki serisinde % 30.7 folliküler karsinom, % 26.8 ise papiller karsinom bildirilmiştir (3,40,42,68).

Farklı serilerde ise folliküler karsinomların oranı papiller karsinoma göre daha düşük idi.

Dış kaynaklı bir seride folliküler karsinomlar % 7, papiller karsinomlar % 46, G. Hor-el'in İsrail'de yaptığı bir çalışmada folliküler karsinomlar % 22.2, papiller karsinomlar ise % 26.2 bildirildi. M.M. Kapur'un bir diğer serisinde folliküler karsinomlar % 25 papiller karsinomlar % 33 idi. Tung-Kwang Lee'nin serisinde folliküler karsinomlar % 33, papiller karsinomlar % 56.7, A. Sakamoto'nun serisinde folliküler karsinomlar % 11.2, papiller karsinomlar % 74.4, M. J. Sarcade'nin Portekiz serisinde folliküler karsinomlar % 14.4, papiller karsinomlar ise % 76.5, Golda-selzer'in Cape-Town'daki serisinde folliküler karsinom % 26.8, papiller karsinom % 30.7, Jose Torbes'in serisinde ise folliküler karsinomlar % 39.9, papiller karsinomlar % 60 idi (5,25,31,41,66,67,68,75).

Bizim, folliküler karsinomları diğer araştırmacılara göre daha fazla görüşümüzün anlamı bölgemizin gıvatr için endemik olduğunu desteklemektedir. Nitekim dış kaynaklar da

kendi serilerine göre daha fazla görülen folliküler karsinomların nedeni coğrafi bölge özelliğindedir. Guvatr için endemik olmayan bölgelerde ise papiller karsinomlar ilk sırayı, folliküler karsinomlar ise ikinci sırayı almaktadır.

Çalışmalarımızda tanı koyduğumuz 16 papiller karsinom tüm tiroid karsinomlarının % 25.40 ını meydana getirmekte idi. Bu oran guvatrın sık görüldüğü yerlerde düşük oranlarda olup endemik olmayan bölgelerde ise yüksek oranlara tirmanıyordu.

Bazı dış kaynaklı ve Türkiye'de Ankara, Diyarbakır 'da yapılan çalışmalarda, multinodüler guvatr yüksek oranda görülmekle birlikte, papiller karsinomlar, folliküler karsinomlardan daha sık izlenmiştir. Ayrıca bazı yayınlarda iyod fazlalığı olan bölgelerde papiller karsinomların yüzdesinin fazla olduğu bildirilmektedir (31).

Bu konuda hiç çalışılmamış olup yurdumuzda ve dış ülkelerde yapılan çalışmalar ise yetersizdir. Bu çalışmalar birbiri ile ilişki oluşturmaktadırlar. Çünkü multinodüler guvatrlar iyod eksikliğinde oluşur. Bizim çalışmamız ise diğer yayınlarla uyum içerisindedir. Multinodüler guvatrın yüksek oluşu bu bölgenin endemik guvatr bölgesi olduğunu desteklediği gibi folliküler karsinomun yüksek oranda oluşuda bunu kanıtlamaktadır.

Olgularımızdaki 4 indifferansiye karsinom ise tüm

olgularımızın % 6.34 idi.

Yurdumuzda Ankara Onkoloji Hastanesinin serisinde bu oran % 1.61 olarak bildirilmiştir (1).

J.Albores'in serisinde bu oran % 17.50,G.Harel'in İsrail'deki serisinde % 8.9, M.M.Kapur'un serisinde % 14, Leche'nin serisinde % 11.11, Tung-K.Lee'nin serisinde % 8.66 diğer bir seride % 9.7, M.C.Sambade'nin Portekiz'deki serisinde % 4.7 olarak bildirilmiştir (3,25,40,41,66,67).

İki ayrı seride de % 22.77 , % 10.2 gibi yüksek değerler bildirilmiştir (42,68).

Diğer tip tümörlerimiz birer olgu olduğu için bu şekilde bir karşılaştırma yapamadık.

Çalışmamızda,yaş dağılımlarını kaynaklardaki yaş oranları ile karşılaştırdık

Foliküler karsinomlarda yaş dağılımı,kadınlarda 14-65 olup ortalama yaş 40.10,erkeklerde ise 15-58 olup ortalama yaş 37.89 idi. Bu durumda kadınlarda 40-50,erkeklerde ise 30-40 yaşlarında sıklık göstermektedir. Erkeklerde en sık görülme yaşı 3.onyılıda en yüksek orana varmakta idi. 4. ve 5.onyillarda ise azalarak devam etmektedir (Grafik-4).

George Crile'nin Ohio'daki bir serisinde folliküler karsinom oranı kadınlarda 14-81 olup ortalama yaş 53,erkeklerde 28-73 olup ortalama yaş 55 idi (14). M.J.Sambade'nin

Portekiz'de yaptığı bir araştırmada ise bu oran kadınlarda 43.7, erkeklerde ise 41.8 idi(67). Portekiz'de yapılan bu araştırma bizim bulgumuzu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda kadınlarda, erkeklerde daha ileri yaşlarda ve 4.onyılıda görüldü.

Bulgularımızın % 91.81 i 60 yaşın altında hastalar idi. Değişik serilerdeki ortak özellikli hastaların çoğunun bizim olgumuzdaki gibi 60 yaşın altındaki kişilerden olması idi (40,42,68). Papiller karsinom bulgularımızda yaş ortalaması kadınlarda 34.60, erkeklerde ise 40.20 olup olguların % 89.56 sı 60 yaşın altında idi. Yalnız 1 olgumuz 1.onyılıda görüldü. M.J.Sambade'nin Portekiz'deki serisinde kadınlarda ortalama yaş 40.3, erkeklerde ise 42.3 olarak bildirilmişti /67). Diğer bir seride ise ortalama yaş 48 olarak bildirildi. Burada cinsiyet ayrımı yapılmamıştır. Bulgularımızda papiller karsinomlarda en çok görülen yaş 2.onyılıda olup, diğer bir deyişle folliküler karsinomlardan daha genç yaşta izlenmektedir. 2.sıklıkta ise 4.onyılıda görüldü.

Folliküler karsinomlarla karşılaştırıldığında, papiller karsinomların kadınlarda daha küçük yaşlarda ortaya çıktığı görülmektedir. Erkeklerde ise folliküler karsinomlardan farklı olarak ileri yaşlarda 7.onyılıda görülmektedir. Yani papiller karsinomun yaş dağılımı daha geniştir.

İndifferansiye karsinom tanısı alan 4 olgumuzdan birininin yaşı bilinmiyordu. Bilinenler ise 32 ve 43 yaşlarında kadın, 50 yaşında erkek idi. Her üç olgumuzda 55 yaşın altında idi. İtalya'da yapılan bir seride indifferansiye karsinomlarda yaş ortalaması 66.5 saptanmıştır (12).

Cornelius J.C.Nel'in Afrika'da 82 vaka üzerinde yapmış olduğu araştırmada, olguların 18-87 yaşları arasında olduğu ortalama yaşın ise 65 olduğu bildirilmektedir. Her iki seriye oranla bizde daha küçük yaşlarda ortaya çıkmıştır.

M.C.Sambade'nin Portekiz'deki bir çalışmasında ortalama yaşın kadınlarda 60.8 erkeklerde 63.5 olduğu saptanmıştır (67).

Çalışmamızdaki karsinomların kadın-erkek oranı 2,8:1 olarak bulundu.

Foliküler karsinom tanısı verdiğimiz 29 olgudan 20 u (%76.92) si kadın, 9 u (%23.08) erkek olup kadın-erkek oranı 3,3:1 olarak saptadık. Farklı serilerde bu oran 2.1:1, 3.35:1, 4.1:1 , 3.5:1, 7.1:1, 5.6:1, 3.6:1, 4.9:1 idi (14,19,37,40,66, 67,68,75). Yaklaşık olarak bulgularımızı destekliyor idi.

Papiller karsinom tanısı alan 16 olgudan 10 u kadın (%62.50), 6 sı erkek (%37.50) olup, kadın-erkek oranı 1.67:1 olarak tesbit ettik.

Papiller karsinomlarda yapılan çalışmalarda; A.R.Lече'nin serisinde bu oran 4.7:1, M.C.Sambade'nin serisinde 6.8:1

Gold Seizer'in serisinde 3.2:1, Diğ er bir seride 4:1, J.Torres'in Santiyago'daki serisinde 4.2:1 bildirilmiştir (40,67,68,71, 75). Bizim bulgumuz bütün ^{bu} değerlerin altında idi. Çünkü, papiller karsinom olgularımızın sayısı folliküler karsinomlardan daha azdı.

İndifferansiye karsinom tanısı alan 4 olgumuzdan 3 tanesi kadın (% 75), 1 tanesi ise (%25) erkek olup kadın -erkek oranı 3:1 idi. İtalya'daki bir seride 3:1 olarak bildirildi(12). Bu da bizim bulgumuzu destekledi. Diğ er serilerde ise 2.88:1 , 1.9:1, 6.5:1 olarak saptandı (40,42,67). Yukarıda sözü edilen her üç tümörde de kadınlarda karsinom görölme oranının yüksek olduğu izlendi.

Folliküler karsinom tanısı alan olgularımızda nodül çapı 1 cm ile 4,5 cm arasında değışmekte olup ortalama çap 2,5 cm idi. Harry J. Evans Texas'da 44 folliküler karsinom vakası incelemiş,nodül çaplarının 0.17 cm ile 6,5 cm arasında değıştiğini ortalama çapın 3 cm olduğunu bildirmiştir (19). Farklı serilerde de aynı bulguları gördük (5,59).

Papiller karsinomlarda nodül çapının 1 cm ile 3 cm ortalama çapın ise 2 cm olduğunu izledik.

L.W.B.Baskin'in Maryland'da yaptığı bir seride ve Jose Torres'in Santiago'da yaptığı bir çalışmada da tümör çapı 1,5 cm olarak bildirilmiştir (39,75). Sören Schröder'in

Almanya'daki bir serisinde ise nodül çapının 3.1 cm olduğu bildirilmiştir (71). Bizim serimizde ve tüm serilerde kesit yüzü gri-beyaz, yer yer kanamalı ve nekrotik idi. Buradan şöyle bir sonuca gidebiliriz. Papiller karsinomlarda nodül çapı, folliküler karsinomlardaki nodül çapından daha küçüktür.

İndifferansiye karsinom olgularımızda nodül çapı 4, cm ile 6 cm arasında olup, ortalama çap 5 cm idi.

Maria Luisa Carcanquiu'nin İtalya'daki serisinde indifferansiye bir vakada ortalama 7 cm lik bir nodül bildirilmiştir (12).

Jaleh H. Esmaili'nin 85 yaşındaki kadın olgusunda ise 4 ve 8 cm lik iki nodül bildirmiştir (18). Cornelius J.C. Nel'in Afrika'daki bir serisinde ise nodül çapı 5 cm saptanmıştır (51).

Bu durumda indifferansiye karsinomların nodül çapının folliküler ve papiller karsinomlardaki nodül çapına oranla daha büyük olduğunu izledik.

Folliküler karsinom tanısı alan olgularımızdan 14 ünde (835-90) soliter nodül 25 olgumuzda ise (% 64.10) multipl nodül tesbit ettik. Dış kaynaklı serilerimizde de folliküler karsinomların daha çok multinodüler bir yapı gösterdiği bildirilmiştir (5,19,44). M.M.Kapur'un India'daki bir serisinde ise olgular daha çok soliter tek nodüllü olarak bildiril-

miştir (31). Walte Lang ise Almanya'daki bir serisinde olguların genelde soliter tek bir nodülde geliştiğini yayınlamıştır (37).

Papiller karsinom serimizde ise 5 olguda (%31.25) soliter tek nodül, 11 olgumuzda (%68.75) multipl nodül izledik.

M.M.Kapur'un İndia'daki serisinde 163 olgu incelenmiş % 46.4 soliter tek nodül, % 53.6 ise multinodüler olarak saptanmıştır (31). Santiago'da yapılan 148 olguluk bir seride ise % 22 soliter nodüllü olduğu yazılmıştır (75). Gerek yukarıda sözü edilen yayınlarda gerekse bizim çalışmamızda papiller ve folliküler karsinomların çoğul odaklı oldukları görülmektedir.

İndifferansiye karsinom tanısı alan olgularımız ise genelde soliter tek nodüllü idi. M.M.Kapur'un serisinde de bulguların daha çok soliter nodüllü olduğu yazılmıştır (31).

Cornelius J.C.Nel'in Afrika serisinde ise % 38 soliter nodül % 62 multipl nodül bildirilmiştir (51).

Böylece indifferansiye karsinomların çoğunlukla soliter nodüllü olduğu görüşüne varabiliriz.

Folliküler karsinomlu olgularımız genellikle kapsülsüz, gri-beyaz renkte papiller yapılar göstermeyen, kesit yüzleri yer yer kalsifiye, kanamalı ve kistik alanlar göstermektedir.

Papiller karsinomlar ise sınırları belirsiz, kapsülsüz gri-beyaz renkte, orta sertlikte kesit yüzü granüler, kanamalı, nekrotik idi.

Makroskopik olarak papiller karsinomlar folliküler karsinomlara oranla daha sert, nodül çapları daha küçük, kesit yüzleri ise granüler ve bağ dokusundan zengin olup, yer yer papiller yapılar yapmaktaydı. Farklı serilerde bizim bu bulgularımızı desteklemekteydi (5,19.39.59.75).

Mikroskopik görüntü olgudan olguya farklar göstermekteydi. İyi derecede differansiye folliküler karsinomlarda bizde diğer araştırmacılar gibi tanıya varmada güçlük çektik.

Folliküler karsinomlara ait olgularımız ışık mikroskopu düzeyinde tek tek incelendi. Tüm olgularımızda matür veya immatür follikül döşeyici hücrelere benzeyen hücrelerin oluşturduğu, farklı büyüklükte folliküllerden, kordonlar ve kümelerden oluşmakta idi. Nüveler oval, yuvarlak, genellikle hiperkromatik, kaba kromatinli olup follikül yapıları yapmaktaydı. Arada ise yer yer hücrelerin yaptığı solid yapılar da mevcut idi.

Differansiyasyonuna göre iyi derecede differansiye ve orta derecede differansiye olmak üzere iki tipe ayrılıyordu. İyi derecede differansiye karsinomları, folliküler adenomdan ayırmak için oldukça güçlük çektik. Burada genellikle kapsül

ve damar invazyonuna baktık, bu da bize tanıda yardımcı oldu. Folliküler karsinomlarda yayılım genellikle kan damarları yolu ile dir. Halbuki papiller karsinomlar çoğunlukla lenfatik yayılım gösterirler.

Benzer serilerde yapılan çalışmalarda bizim bulgularımızı desteklemekte idi. İyi derecede differansiye karsinomların, adenomlardan ayrılmasının oldukça güç olduğunu, bu durumlarda kapsül ve damar invazyonunun aranması gerektiğini vurgulamışlardır. Ayrıca yazarlar papiller karsinomların follikülere oranla genellikle lenfatik yayılım gösterdiği ve daha çok lenf düğümü metastazı yaptığını da bildirmişlerdir (5,14, 15,19,26,32,44,46,59,63).

Çalışmamızda 24 olguda (%61.54) damar, 23 olguda (%58.97) kapsül invazyonu, 2 olguda (% 5.13) çevre doku invazyonu tespit ettik. Dış kaynaklı serilerde bizim bulgularımızı destekler niteliktedir (14,15,19,32,37,44,68,75).

George Crile'nin serisinde kapsül damar invazyonu, lenf düğümü metastazı, ayrıca akciğer ve kemik metastazı da bildirilmiştir (14). Biz olgularımızda akciğer ve kemik metastazı görmedik.

Harry L. Evans'ın Texas'da 44 olguda yaptığı bir çalışmada kapsül, damar invazyonu dışında bir olguda lenf düğümü metastazı bildirmiştir. Aynı çalışmada papiller karsinomların

folliküler karsinomlara göre daha çok lenf düğümü metastazi yaptığıda vurgulanmıştır (19).

Walter Lang'in Almanya serisinde de mediasten lenf düğümü metastazi bildirilmiştir (37).

Gregor Mc Gregor Kanada'da yaptığı bir çalışmada da papiller karsinomların folliküler karsinomlara oranla daha çok lenf düğümü metastazi yaptığı bildirilmiştir (44). Bizde çalışmamızda folliküler karsinomlarda lenf düğümü metastazi görmedik, halbuki papiller karsinomlarda % 6.25 oranında lenf düğümü metastazi tespit ettik.

Golda Selzer'in 254 olgulu serisinde kapsül invazyonu folliküler karsinomlarda % 91, papiller karsinomlarda % 77.3 saptanmıştır. Bizde folliküler karsinomlarda kapsül invazyonunu daha büyük oranda bulduk. Aynı seride vasküler invazyon folliküler karsinomlarda % 6.4, papiller karsinomlarda ise % 9.1 bildirilmiştir. Halbuki bizde vasküler invazyon folliküler karsinomlarda daha fazla idi. Aynı seride lenf düğümü metastazi papiller karsinomlarda % 23.5 folliküler karsinomlarda ise % 12.8 bildirilmiştir (68).

Mikroskopik incelememizde folliküler karsinomlu olgularımızın hiçbirinde psammom cisimciği görmedik. Golde Selzer'in serisinde (%64) Harry L. Evans'in bir serisinde folliküler karsinomlarda bu cisimcikler gösterilmiştir (19,68). Halbuki

papiller karsinomlarda bu cisimcikler daha sık görülmektedir. Biz kendi papiller karsinom olgularımızın % 25 inde bu cisimcikleri izledik.

Foliküler karsinomlarda beklenen normal hücre tipinin dışında da hücreler görmek mümkündür. Bunlardan biriside berrak hücrelerdir, bu hücrelerde sitoplazma içi boşmuş gibi görünüm verir. Bu hücrelerde olgularımızın % 64.10 unda mevcut idi. Bazı alanlarda ise tamamen bu hücre tipi hakimdi. Bu gibi durumlarda bu hücrelerin primer bir tiroid karsinomu mu , yoksa böbreğin berrak hücreli karsinomunun bir metastazı mı gibi olasılıklarda düşünülmüştür. Bu tür olgularımızda immünperoksidaz teknikten yararlandık. Çünkü Bu teknikte metastaz ise boyanma negatiftir. Halbuki berrak hücrenin hakim olduğu primer bir tiroid karsinomunda ise çok az da olsa boyanma mevcuttur.

George Crile'nin Cleveland'daki, H.L.Evans'ın Texas'daki Edwin R.Fisher'in Pensilyvania'daki, CH.Kendall'ın serisinde ve G.Mc Gregor'un Kanada'daki serilerinde de folliküler karsinomlarda berrak hücrelerin varlığı saptanmıştır (14,19,23,32,44).

Olgularımızın % 20.51 inde stromada lenfosit tipinde yangı hücreleri izlendi. Fakat Hashimoto tiroiditisi ve lenfositik tiroiditis gibi yangısal olay tesbit edemedik. Halbuki farklı serilerde bu tip yangısal olaylarda folliküler karsinomlarla birlikte görülmüştür. George Crile'nin bir serisinde

Hashimoto tiroiditisi saptanmıştır (14). Golda Selzer'in serisinde ise % 7.7 oranında kronik tiroiditis bildirilmiştir (68).

Yapmış olduğumuz çalışmamızda 3 olguda (%7.69) Hürthe hücrelerini gördük. Bu hücreler poligonal olup sitoplazmaları geniş granüler eozinofilik idi. Benzer serilerde de aynı hücreler görülmüştür (14,15).

Bulgularımızın hiçbirisinde buzlu cam görüntüsünde nüve izlenmedi. Golda Selzer'in serisinde % 10.3 oranında buzlu cam görünümünde hücre saptanmıştır (68). Halbuki papiller karsinom olgularımızda % 81.25 oranında nüveler buzlu cam görünümünde idi. Bu da papiller karsinomlarda nüvelerin genellikle buzlu cam görünümünde olduğunu göstermiştir. Diğer bir seride bu oran % 51.5 papiller karsinomlarda, % 10.3 folliküler karsinomlarda idi (44).

Ayrıca olgularımızda görülen pleomorfizm, miksoid dejenerasyon, yabancı cisim granülasyon dokusu, hemosiderinle yüklü makrofajlar, nadiren de atipik mitoz izledik. Benzer serilerde de folliküler karsinomlarda aynı bulgular tesbit edilmiştir (5,14,15,19,27,44,75).

Çalışmalarımızda 5 olguda (%12.82) atipik mitoz görüldü. H.L. Evans'ın Texas'taki 44 olgulu bir serisinde de nadiren atipik mitoz görüldüğü bildirilmiştir (19).

Tung-Kwang, Lee'nin 127 olgulu serisinde ise folliküler

karsinomlarda % 29, papiller karsinomlarda % 17.3 ,enfazla-
da indifferansiye karsinomlarda atipik mitoz gösterilmiştir
(41). Biz de de indifferansiyeler % 100 lük oranla en faz-
la atipik mitoz gösteren tümörler olarak saptandı. Folliküler
olanlar % 12.82, papiller karsinomlar ise % 12.50 ile son
sırayı aldı.

Kolloid yapımı olgularımızda oldukça belirgin idi.
İyi differansiye türlerde orta derecede differansiye türle -
re oranla bu daha da belirgindi. Yapılan çalışmalarda da kol-
loid yapımının folliküler karsinomlarda diğer türlere oranla
daha fazla olacağı bildirilmiştir(3,27).

Yapmış olduğumuz çalışmamızda tüm olgularımıza immün-
peroksidaz tekniği de uyguladık. Folliküler karsinomlarda
boyanma oldukça şiddetli olup genelde diffüz idi, ayrıca ba-
zı hücrelerde apikalde de boyanma gördük. İyi derece diffe-
ransiye folliküler karsinomlarda, orta derecede differansiye
türlere oranla boyanma daha şiddetli idi. Tümörlerimizde ber-
rak hücrelerin, Hürthle hücrelerinin hakim olduğu alanlarda
biraz daha zayıftı. Papiller karsinomlarda ise boyanma orta
şiddette olup diffüz ve apikalde idi, indifferansiye karsinom-
larda ise çok zayıf olup sadece apikalde idi. Farklı seriler-
de bizim bu bulgumuzu destekledi.

George Albores'in Meksika'daki serisinde ise boyanma şu
şekilde idi (3).

<u>Tiroid karsinomları</u>	<u>Pozitif olgu</u>	<u>Negatif olgu</u>
Papiller karsinomlar	7	0
Foliküler karsinomlar	16	0
İndifferansiye karsinomlar	10	4
Medüller karsinomlar	0	5
Tiroidin metastatik karsinomları	0	38

Bu çalışmada folliküler karsinomların diğer türlere oranla daha şiddetli ve diffüz boyandığı, indifferansiye türlerin zayıf ve apikalde boyandığı metastazların ise boyanmadığı saptanmıştır. Ayrıca medüller karsinomların da boya almadığı gösterilmiştir (3).

Dış kaynaklı diğer serilerde de aynı bulgular saptanmıştır (40,42,47).

Bu teknikte tümörün follikül hücre kaynaklı mı yoksa C hücrelerinden mi köken aldığı, metastatik bir tümör mü olduğunu kolaylıkla anlayabiliriz.

Papiller karsinomlar mikroskopik olarak incelendiğinde bağ dokusa ve kapillerlerden zengin bir stroma içerisinde epitelial hücrelerle döşeli papiller yapılar izledik. Hüveler genellikle iri ve buzlu cam görünümünde olup, oksifilik veya berrak sitoplazmalı idi. Papiller olmayan alanlarda bile nüveleri büyük izledik. Ayrıca stromada psammom cisimcikleri denilen kalsifikasyonlar, nekroz ve kanama alanları, kistik

yapılar, miksoid dejenerasyon yangı hücreleri gördük.

Olgularımızın 13 ünde (%81.25) nüveler buzlu cam görünümünde idi. Golda Selzer'in Capa-Town'daki 254 olgudur bir serisinde nüvelerin % 51.5 oranında buzlu cam niteliğinde olduğu bildirilmiştir(68). Benzer serilerde de papiller karsinomlarda nüvelerin genellikle buzlu cam görünümünde olduğu gösterilmiştir (15,29,39,52,71,73,75).

Papiller karsinomlu olgularımızın 4 ünde (% 25) psammom cisimvığı adı verilen kalsifiye granüller izledik. Diğer serilerde bulgularımızı desteklemekte idi(15,29,39,41,52,68,71,73,75). Bu kaynaklarda nüvelerin oldukça pleomorfik olduğuda bildirilmektedir.

Golda Selzer'in serisinde psammom cisimciklerini papiller karsinomlarda % 45.6, folliküler karsinomlarda ise % 6.4 oranında olduğu bildirilmiştir (68). Bu da ^{bu} cisimciklerin papiller karsinomlarda diğer türlerine oranla daha fazla görüldüğünü gösterir.

Olgularımızın 7 sinde (%43.75), ise lenfosit tipinde yangı hücreleri izledik, fakat hiçbir olgumuzda Hashimoto tiroiditisi tespit etmedik.

Don Michael Schroder'in Detroit'deki serisinde 2 olguda Hashimoto tiroiditisi, 3 olguda Graves hastalığı bildirilmiştir (70). 2 olgumuzda da (%12.50) atipik mitoz tespit ettik.

Tung -Kwang Lee'nin 127 tiroid karsinomu olgusunda biyolojik davranışla mitoz oranı arasındaki ilişki araştırılmış olup mitoz oranlarının türlerde farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu seride en düşük oran % 17.2 ile papiller karsinomlardır. Yine aynı seride differansiyasyonun azalması ile mitotik akti itenin arttığı da gösterilmiştir (41). Bu çalışmada mitoz sayısının artışı ile hasta yaşı, cinsiyeti, tümörün çapı, kapsüller ve vasküler invazyon arasında bir bağlantı kurulamamıştır.

Farklı serilerde de atipik mitoz saptanmıştır (29,75).

Olgularımızın % 25 inde de stromada kalsifikasyon tesbit ettik. Dış kaynaklı iki ayrı seride bizim bu bulgumuzu destekledi (15,68).

Anabilim Dalımızdaki çalışmamızda olguların 8 inde (% 50) damar, 5 inde (%31.25) kapsül 1 inde (%6.25) lenf düğümü, 1 inde (%6.25) çevre kas dokusu metastazı izledik. Farklı serilerde de bu metastazlar tesbit edilmiştir (29,32,37,43, 52,71,73,75). Farklı bir seride ise lenf düğümü metastazlarının papiller karsinomlarda daha fazla olduğu saptanmıştır (43, 68).

William Laskin 58 yaşında erkek bir hastada pulmoner metastaz bildirmiştir. Biz hiçbir olgumuzda pulmoner metastaz görmedik.

Olgularımızda uygulamış olduğumuz immünperoksidaz teknikte boyanma orta şiddette olup, genelde hücrelerin apikalinde olup 5 olgumuzda ise oldukça zayıf idi. Değişik serilerde yapılan çalışmalarda bizim bulgumuzu desteklemektedir (3,40,42,47).

Papiller karsinomun ayırıcı tanısında, neoplastik yapıların bulunuşu, nüvelerin buzlu cam görüntüsünde, nükleolusu seçilemeyen, boşmuş izlenimi verişi aynı ve nüve ve özellikleri taşıyan follikül yapılarının ve solid alanların bulunuşu diğer yazarlar gibi bizimde kriterlerimizdi (15,39,41,52,68,73,75).

Papiller karsinomlarda diğer bir bulgu papiller yapıları döşeyen epitel hücrelerinin yüksek silindirik, çok sıralı ve nüvelerinin hiperkromatik oluşu idi.

İndifferansiyel karsinomlarda mikroskopik olarak izlediğimiz bulgular değişik serilerde yapılan bulgular ile aynı doğrultuda idi (12,15,18,34,51,53,57).

Olgularımızın 4 ünde (% 100) malign dev hücreleri, 4 ünde (% 100) pleomorfizm ve çok sayıda atipik mitoz 2 olguda (%50) skuamöz differansiyasyon, 2 olgumuzda da (%50) tek hücre keratinizasyonu tesbit ettik. Değişik serilerde yapılan çalışmalarda bizim bulgularımızı destekledi (12,18,41,53,57,68).

Tung-Kwang Lee'nin 127 olguluk serisinde atipik mitoz en fazla indifferansiye karsinomlarda görüldüğü bildirilmiştir (41). Bizde çalışmamızda en çok indifferansiye - karsinomlarda atipik mitozu gördük. O halde tümörün differensiyasyonu azaldıkça, mitotik aktivite artmaktadır.

Bazı çalışmalarda indifferansiye karsinomlarda, osteoklast tipinde dev hücrelerinin varlığında gösterilmiştir. Biz kendi çalışmamızda olgularımızın hiçbirinde bu tipte dev hücresi görmedik.

Jaleh H. Esmail'lı 85 yaşındaki bir kadın hastasında bu tipte dev hücresi tesbit etmiştir (18).

Liana Luisa Carcangiu İtalya'daki 70 vakalık serisinde de osteoklast tipinde dev hücrelerini tespit etmiştir (12).

İndifferansiye karsinom olgularımızda bazı alanlarda papiller, bazı alanlarda ise folliküler karsinom bölgelerini tesbit ettik. Bizim bu bulgularımız iki ayrı çalışmada da saptanmıştır (12,13).

Ayrıca iki olgumuzda (50) kapsül ve damar invazyonu, 1 olgumuzda çevre yumuşak doku invazyonu, 1 olgumuzda da Hürthle hücrelerine geçişim görüldü. Dış kaynaklı serilerde de aynı bulgular bildirilmiştir (12,15,18,41,53,57,68).

Cornelius J.C. Nel Afrika'da 82 olguda çalışmış, 1 olgusunda pulmoner metastaz saptanmıştır (51).

Olgularımız immünperoksidaz teknikte çok zayıf olarak boyandı, bu boyanma hücrelerin apikalinde idi.

Jorge Albores'in Meksiko'daki serisinde de boyanmanın zayıf olduğu ve ancak apikalde olduğu bildirilmiştir (3).

C.D.Micco'nun Fransa'daki serisinde de immünperoksidaz boyanmanın zayıf ve % 17 oranında olduğu bildirildi (47).

İki ayrı çalışmada da aynı bulgular gösterilmiştir (40,42).

Dış kaynaklı serilerde olduğu gibi bizim çalışmamızda da da indifferansiye karsinomlar papiller ve folliküler karsinomlardan daha zayıf boyanmış idi.

İndifferansiye olgularımızda gyrimelius boyası uyguladık, tüm olgularımızda negatif sonuç aldık.

Çalışmamızdaki 63 olgudan 1 tanesi medüller karsinom tanısı aldı. Bu da tüm tiroid karsinomlarının % 1.59 u idi.

Doğu Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada ise bu oran oldukça yüksek olup, % 16 olarak bildirilmiştir (81).

Ankara Onkoloji Hastanesinin 62 olguluk serisinde medüller karsinomlar % 3.2 olarak saptanmıştır (1).

Dış kaynaklarda ise, Tung-Kwang Lee'nin serisinde bu oran bizim serimize oldukça yakın olup 1.57 idi (41).

Farklı serilerde ise % 6.25, % 5.6 , % 3.49, % 11.88, % 2.3, % 3.2, % 3.5 olarak bildirilmektedir (3,31,40,42,66,67,68). Buradan da bu tümörlerin oldukça az görüldüğünü

söyleyebiliriz.

Bizim olgumuz kadın hasta idi ve yaşıda bildirilmemişti.

Dış kaynaklı serilerde ise kadın -erkek oranı 1.6:1 , 2.88:1 , 2:1 olarak bildirilmiştir (8,40,67). Serinin birinde de ortalama yaşın kadınlarda 38.5, erkeklerde 40.7 olduğu yazılmıştır (67).

Olgumuz makroskopik olarak 30 gr ağırlıkta lastik sertliğinde kahverengi beyaz renkte idi.

Olgumuzda hiperkromatik, oval veya poligonal hücreler vardı. Nüve iri olup, sitoplazma geniş granüler ve eozinofilik idi. Hücreler kordonlar ve küçük adenoid yapılar yapmaktaydı. Stroma fibrotik olup ince kordonlar şeklinde idi. Ayrıca stromada amiloid pozitif olarak bulundu.

Dış kaynaklı serilerde bizim bulgularımıza desteklemektedir (4,15,52,53,56,62,68,69,73).

Yapılan çeşitli boya metodları sonucunda stromada toplanan maddenin amiloid olduğu birçok araştırmacı tarafından kanıtlanmıştır (4,15,69,77).

İki ayrı seride medüller karsinom tanısı alan olgulara PAS özel boyası uygulamışlar ve bu tümörlerin PAS pozitif reaksiyon verdiği de gösterilmiştir (49,66).

Olgumuzda biz metastaz izlemedik. Krishan L. Sikri 25 olguluk çalışmasında karaciğer metastazı, Lawrence M. Weiss

ise Hashimoto tiroiditisi bildirmiştir (69,77).

Olgumıza immünperoksidaz tekniği uygulandığında hücrelerin hiç boya almadığını tespit ettik. Jorge Albores'in serisinde de medüller karsinomların boyanmadığı bildirilmiştir (3). Dış kaynaklı bazı serilerde de bu tümörlerin boyanmadığı gösterilmiştir (40,42,47). Bunun nedeni de bu tümörlerin C. hücrelerinden köken almasıdır.

Biz dokuya uygulamış olduğumuz Gyrimelius özel boyasından pozitif sonuç aldık. Seana M.Aldabagh Illinois'deki serisinde de Gyrimellius'u pozitif olarak bildirmiştir (4). Yine diğer serilerde de pozitif sonuç saptanmıştır (53,77). Gyrimellius'un pozitif sonuç vermesi bize bu tümörlerin C.Hücre kökenli olduğunu göstermiştir.

Yassı hücreli karsinom tanısı alan olgumuz 66 yaşında bir kadın hasta idi. Tüm tiroid karsinomlarının % 1.59 unu oluşturuyor idi.

Small Bakri'nin Kuzey Chigo'daki çalışmasında bu tümörlerin çok ender görüldüğü, Hodgkin tedavisi gören bir hastada yıllar sonra yassı hücreli karsinomun ortaya çıktığı bildirilmiştir (7).

H.L. Evans'ın Texas'daki serisinde de radyoterapiden sonra yassı hücreli karsinom oluştuğu ve bu tümörlerin ender olduğu ifade edilmiştir (20).

T.Motcyama'da Japonya'da yaptığı bir çalışmada, tümörün

nadir görüldüğünü , 74 yaşındaki bir kadın hastasında tespit ettiğini ve tümörde nodül çapının 5 cm olduğunu vurgulamıştır (50).

Bizim olgumuzda büyük nodül çapı 3 cm olup,160 gr. ağırlıkta idi. Ayrıca multipl nodülleride mevcut idi. Kıvama ise lastik sertliğinde idi.

Olgumuzda hücreler oval,yuvarlak,nükleolusu belirgin, nüveleri iri,hiperkromatik,kaba kromatinli,geniş eozinofilik sitoplazmalı olup epiteliyal adalar oluşturmuştu. Hücreler sıklıkla keratinizasyon (glob kornea) ve tek hücre keratinizasyonu yapmakta idi. Ayrıca olgumuzda çok sayıda atipik mitoz gördük. Bazı alanlarda papiller karsinom niteliğinde idi. Dış kaynaklı serilerde de aynı özellikler tanımlanmıştır (5,7,20,26,46,48,50,59,63,76).

Bunlarda, Small Bakri serisinde intrasitoplazmik musin damlaları bulunduğunu saptamıştır (7). Biz olgumuzda böyle bir musin damlası görmedik.

Dokuya uygulamış olduğumuz immün-peroksidaz tekniğe boyanmanın olmadığını tesbit ettik. Benzer serilerde de aynı bulguları gördük (3,40,42,47).

Mürthle hücreli karsinom tanısı alan olgumuz 29 yaşında bir kadın hasta olup tüm tiroid karsinomlarının % 1.59 u idi. Jorge Albores'in serisinde bu oran % 5 idi. Gaşy Harel'in serisinde % 3.2 (3,25). Diyarbakır 'da ise % 1.6 bildirildi (58).

Olgumuz 25 gr ağırlıkta olup kapsüllü, sert, nodüler idi.

Gady Harel'in serisinde nodülün 2 cm çapta olduğu, kadın erkek oranının 7.5:1, ortalama yaş 52.6 olarak saptanmıştır (25). Olgumuzda hücreler geniş, poligonal, granüler, eozinofilik sitoplazmalı, kaba kromatinli nüve taşıyan hücrelerin yaptığı trabeküler yapılar gördük. Arada yer yer silindirik hücreler, bazı alanlarda ise çift nüve taşıyan hücreler izledik. Atipik mitoz göremedik.

Robert H.Caplan'ın 25 olguluk serisinde mitoz, psammom cisimciğine benzer cisimcikler, Hashimoto tiroiditisi, vasküler ve kapsüler invazyon bildirilmiştir (11). Farklı serilerde makroskopik olarak bulgularımızı desteklemektedir (5,15,25, 26,46,59,63).

İmmünperoksidaz ile boyanma oldukça zayıf olup genellikle apikalde idi. Değişik serilerde bulgumuzu desteklemekte idi (3,40,42,48).

Diğer bir olgumuzda 55 yaşında karsinosarkomlu bir hasta idi. Tüm tiroid karsinomlarının % 1.59 unu oluşturmakta idi. Makroskopik olarak 330 gr ağırlığında 11 cm çapında, orta sertlikte, kesiti ise homojen beyaz renkte, lifsi görünümde idi. Benzer serilerde de karsinosarkom olgusuna rastlayamadık.

Mikroskopik olarak olgumuzda hem epiteliyal hem de mezenkimal komponentlerde malignite özellikleri vardı.

Dokuya Retikulum özel boyası uyguladığımızda stromada retikulum liflerinin hücreleri tek tek sardığı görüldü.

İmmünperoksidaz teknikte ise boyanma epiteliyal alanlarda orta şiddette olup diffüz ve apikalde idi. Mezenkimal alanlarda ise boyanmanın olmadığını tespit ettik.

S O N U Ç

Yaptığımız bu çalışma sonucunda, Türkiye'nin guvatr bölgelerini ortaya çıkarmak için daha ayrıntılı ve güvenilir çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz. Bunun sonucunda klinik ve halk sağlığını ilgilendiren koruyucu önlemler alınmalıdır. Bu nedenle de çok sayıda görülen tiroid hastalıkları özellikle endemik olan bu bölgelerde Dünya yüzdelerine göre büyük oran taşıyan multinodüler guvatr ve karsinomlarının görülme sıklığının düşürülebileceğine inanılmaktadır.

Tiroid karsinomlarının histopatolojik açıdan değerlendirilmesinde özellikle farklı tiplere ayırmak için özel boyalar yapılmalı. kapsül damar invazyonuna bakılmalı, tümörlerin differansiyasyonları belirtilmeli ve mümkün ise tümörün kökeni açısından tiroid antiijenlerine bakılmalıdır.

Çalışmamızın dışında olmakla birlikte, okunulan kaynaklar değerlendirildiğinde, metastaz ve tiplendirmede yardımcı olunabilmesi açısından klinikte hastaların kanlarında tiroid antiijenlerine bakılması gerekmektedir. Özellikle medüller karsinomlarda kan Kalsitonin seviyesine bakılmalı ve hastaların bu tümörü ailesel mi yoksa sporadik mi taşıdıkları incelenmelidir. Çünkü ailesel olanlar multipl tip II

endokrin adenomatozis grubunda yer aldığından hastada diğer endokrin tümörlerde araştırılmalı ve kendinden sonra gelecek ailesel kuşağın kontrol altında tutulması sağlanmalıdır.

Çalışmamızdaki karsinomlu hastaların prognozu ile ilgili herhangi bir yorum getirilememiştir. Çünkü, bu hastalar klinik tarafından izlenememiştir. Eğer izlenebilseydi, bölgemizdeki karsinomlu hastaların diğer ülkelere göre yaşamları değerlendirilebilecekti.

Ö Z E T

Mart 1981 - Aralık 1987 yılları arasında 7 yıllık bir süre içinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gelen 1083 tiroid biyopsi ve ameliyat materyali incelendi. Birinci sıklıkta 796 olgu ile multinodüler guvatr görüldü. Bunların kadın-erkek oranlarına bakıldı, ikinci sıklıkta folliküler adenom ,üçüncü sıklıkta tiroidin yangısal hastalıkları, dördüncü sıklıkta ise 63 olgu ile tiroid karsinomları saptandı. Olgular Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre sınıflandırıldı.

Tümör olgularının klinik özellikleri yanısıra, histopatolojik ve immünperoksidaz yöntem ile immünohistokimyasal özelliklerine yani tiroid antiijenlerinden tiroglobuline bakıldı. Yaptığımız çalışmada multinodüler guvatrları (%73.50) fazla olması nedeniyle bölgemizin endemik guvatr bölgesi olduğu görüldü. Aynı zamanda kaynaklarda da desteklenen gibi endemik guvatr bölgelerinde birinci sıklıkta folliküler karsinomları (% 61.90) izledik. Gerek multinodüler guvatrlar gerekse karsinomlar kadınlarda daha fazla idi.

Tiroid karsinom olgularımızda, karsinom çevresinde multinodüler guvatrda görülen bağ dokusu artımı, kanama, lenfosit, hücre kalsifikasyon odakları, makrofajlar, yabancı cisim

granülasyon dokusu gibi değişiklikler bulundu.

Foliküler karsinomlar (% 64.10), papiller karsinomlar (% 68.75) çoğunlukla odaklı saptandı. Papiller karsinomlarda ki tümör nodülleri daha küçüktü ve çevre lenf düğümü metastazi görüldü. (6).

İyi derecede differansiye folliküler karsinomları , folliküler adenomlardan ayırmak için kapsül ve damar invazyonuna bakıldı. Bu tümörlerde diğer türlerine göre daha yüksek oranda bulundu (kapsül invazyonu % 58.97, damar invazyonu % 61.54).

Yukarıdaki sonuçlardan folliküler karsinomların damar, papiller karsinomların ise lenf yolları ile metastaz yaptıkları görülmektedir.

İndifferansiye karsinomların mezenkimal malign tümörlerden ve follikül veya C.Hücrelerinden kökenli olup olmadığının araştırılması için özel beveler yapıldı. İndifferansiye karsinomlardan bir tanesini daha sonra medüller karsinom olarak değerlendirildi.

İyi derecede differansiye karsinomlardan indifferansiye karsinoma gittikçe hücre düzeyinde pleomorfizm, atipik mitoz oranının arttığı, aynı zamanda immün-peroksidaz ile bakılan tiroglobulinin indifferansiye tümörlerde azaldığı dikkati çekti.

İmmünperoksidazda dikkati çeken diğer bir nokta, folli-
küler karsinomlarda hücrenin diffüz boyanmasının fazla olduğu
idi. Halbuki papiller karsinomlarda pozitif boyanma daha çok
hücre apikalinde idi. Bu boyanmada diğer önemli bir noktada ;
metastazlarla karışan berrak hücre baskınlığı gösteren tiroid
karsinomlarında zayıfda olsa pozitifliğin izlenmesi idi.

K A Y N A K L A R

1. Ada,U.,Berberoğlu,O.: Serbest bildiri özetleri VI.Ulusal kanser kongresi ve IV. pediatrik tümörler simpozyumu. Kanser kongresi yayını Ankara. p.:101,1987
2. Akata,O.: Tiroid bezi hastalıkları. Cerrahi ders kitabı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası,42:25,1981
3. Albores, J.Nadji, M.,Civantos, F.,Morales, A. : Tiroglobulin'in carcinoma of the thyroid.An immunohistochemical study. Hum.Pathol. 14: 62-66,1983
4. Aldabah ,S.M.,Trujillo,Y.P. and Taxy,J.B. : Occult medullary thyroid carcinoma. Unusual histologic variant presenting with metastatic disease. Am. J.Clin. Pathol, 85: 247-250,1986
5. Anderson,W.A.D.,Kissane,J.M. : Pathology, seventh edition, Saint Luis, p: 1629,1977
6. Aozasa,K.,Inoue,A.,Tajima,K.,Miyachi,A.,Hatakeyama H and Kama,K. : Malignant lymphomas of the thyroid gland. Analysis of 79 patients Cancer 38 : 100-104, 1976
7. Bakra, S.,Shamacka,K.,Rao,U.,and Tsukada,Y.: Adenocarcinoma of carcinoma of the thyroid after radiotherapy for Hodgkin disease. A case report and review. Cancer 52 : 465-470, 1983

8. Block, H.A., Jackson, C.E., Greenwald, K.A., Yott, J.B., Tashjian, A.H. : Clinical characteristic distinguishing hereditary form sporadic medullary thyroid carcinoma.
Arc. Surg 115 : 142-148, 1980
9. Bloom, W., Fawcett, D.W. : Histology, tenth edition, Philadelphia, London, Toronto. p: 524, 1975
10. Bloodworth, J.M.B. : Endokrin patoloji, ikinci baskı, Bastimore, p: 155, 1982
11. Caplan, R.H., Albelleria, R.M., Kischen, W.A. : Hürthle cell tumors of the thyroid gland. A clinicopathologic review and long term follow-up.
Jama 251 : 3114 -3117, 1984
12. Carcangiu, M.L., Steeper, T., Zampi, G., and Rosai, J. : Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases.
Am. J. Clin. Pathol 83 : 135-158, 1985
13. Christensen, S.B., and Ijungberg, O. : Mortality from thyroid carcinoma in Malmö, Sweden 1960-1977. A Clinical and pathologic study of 35 fatal cases.
Cancer 54 : 1627-1634, 1981
14. Grile, G., Pontius, K.J., Hark, W.A. Cleveland, Ohio. : Surgery, gynecology obstetrics V.160 : 409-413, 1985
15. DeGroot, L.J. : Thyroid carcinoma.
Medical clinics of North Amerika, V. 59, No, September 1975
16. Erbenli, T. : Histoloji, yekta basimevi, Istanbul, p: 246-253, 1985

17. Erkoçak, A. : Özel histoloji,
Ankara Tıp Fakültesi Yayını, P: 112-118, 1980.
18. Esmaili, J.H., Hafez, G.R., and Warner, T. : Anaplastic carcinoma of the thyroid with osteoclasti-like giant cells.
Cancer 52: 2122-2128, 1983
19. Evans, H.L. : Follicular neoplasms of the thyroid. A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years, with emphasis on differential diagnosis.
Cancer 54 : 535-540, 1984
20. Evans, H.L. : Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma.
Am. Clin. Pathol 85 : 77-80, 1986
21. Farndon, J.R., Lewis, K.R., Dale, J.K., Hinshaw, W.M., Dilley, W.G., and Wells, S.A. : Histamine and calcitonin release from medullary thyroid carcinoma.
Cancer 51 : 1221-1225, 1983
22. Fırat, D., Küçükse, N. : Kanser konusunda genel bilgiler.
3. baskı.
Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu yayını, Ankara, 1985
23. Fisher, E.R., and Kim, W.S. : Primary clear thyroid carcinoma with squamous features.
Cancer 39: 2497-2502, 1977

24. Ghatel, M.A., Springall, D.R., Nicholl, C.G., Polak, J.M., and Bloom, S.R.: Gastrin-releasing peptide-like immunoreactivity in medullary thyroid carcinoma.
Am. J. Clin. Pathol 84: 581-586, 1985
25. Har-el, G., Hadar, T., Segal, K., Levy, R., and Sidi, J.: Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. A tumor of moderate malignancy.
Cancer 57: 1613-1617, 1986
26. Hedinger, Chr., Sobin, L.H.: World Health Organization, Geneva, 1974
27. Guyton, A.C.: Medical physiology, fifth edition, Saunders company, Philadelphia, London, Toronto, p: 952, 1976
28. Jayaram, G.: Fine needle aspiration cytologic study of the solitary thyroid nodule. Profile of 308 cases with histologic correlation.
Acta Cytologica, Vol, 29, Number 6, 1985
29. Johannessen, J.V., Sobrinho-Simoes, M., Lindne, T., Tøngsen, K.O., Kaalhus, O. and Brennhovd, I.O.: Anomalous papillary carcinoma of the thyroid.
Cancer 51: 1462-1467, 1983
30. Jungueira, I.C., Carneiro, J., Centapeulas, A.: Diagnóstico de câncer de tireoide. Ed. Medica e Cientifica, Rio de Janeiro, p: 399, 1978
31. Kapur, M.M., Sarda, A.K., Bal, S., and Sood, S.: Carcinoma of the thyroid differential behavior in solitary and multinodular Tumours.

- Br. J. Surg. Vol. 73: 894-895, 1986
32. Kendall, CH., Sanderson, PR., Cope, J., Talbot, IC. : Follicular thyroid tumours. A study of laminin and type IV collagen in basement membrane and endothelium.
J. Clin. Pathol 38: 1100-1105 1985
33. Klinik onkoloji el kitabı, 3. baskı, Türk Kanser Araştırma ve savaş kurumu yayını, p: 223-229, 1983
34. Kim, J.H., and leeper, R.D.: Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination adriamycin and radiation therapy. A new approach.
Cancer 52 : 954-957, 1983
35. Koloğlu, S.: Tiroid bezi ve hastalıkları simpozyumu, Diyarbakır Tıp Fakültesi yayını, p: 122-129, 1972
36. Kriete, A., Schaffer, R., Harms, H., and Aus, H.M.: Computer-based cytophotometric classification of thyroid tumors in smears
J. Cancer Res. Clin. Oncol 109: 252-256, 1985
37. Lang, J., Charney, H., and Hundeshagen, H.: Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings.
A., J. Surg. Pathol 10 (4): 246-255, 1986

38. Langman, J.: Medical Embryology, third edition, Baltimore, p: 271, 1975
39. Laskin, V.E., and James, P.: Occult papillary carcinoma of the thyroid with pulmonary metastases.
Hum. Pathol 13: 83-85, 1983
40. Leche, A.R., Staub, J., Kohler-faden, R., Müller-brand, J., and Hentz, P.U.: Thyroglobulin production by malignant thyroid tumors. An immunocytochemical and radioimmunoassay study.
Cancer 57: 1145-1153, 1986
41. Lee, T., Myers, R.T., Marshall, R.B., Bond, M.G., and Kordon, B.: The significance of mitotic rate. A retrospective study of 127 thyroid carcinomas.
Hum. Pathol 16: 1042-1046, 1985
42. Logmans, S.C., and Jöbsis, A.C.: Thyroid-associated antigens in routinely embedded carcinomas. Possibilities and limitations studied in 116 cases.
Cancer 54: 274-279, 1984
43. Massin, J.P., Savole, J., Garnier, H., Guiraudon, G., Léger, F.A., and Bacourt, E.: Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma Study of 58 case with implications for the primary tumor treatment.
Cancer 53 : 982-992, 1984

44. McGregor, G.I., Lucas, A., Jackson, S.M.: Lymph node metastases from well-differentiated thyroid cancer. A clinical review. The American Journal of Surgery Vol 149: 610-612, 1985
45. McTiernan, A.M., Weiss, N.S., and Darling, J.R.: Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors. American Journal of Epidemiology, Vol 120, No 3, 1984
46. Meissner, W.A., Warren, S.: Tumors of the thyroid gland, Armed forces institute of pathology, Washington, 1968
47. Micco, C., Ruf, J., Carayon, P., Christian, M., Henry, J., and Toga, M.: Immunohistochemical study of thyroglobulin in thyroid carcinomas with monoclonal antibodies. Cancer 59 : 471-476, 1987
48. Mizukami, Y., Matsubara, F., Hashimoto, T., Haratake, J., Terahata, S., Noguchi, M., and Hirose, K.: Primary mucocystic carcinoma in the thyroid gland. A case report including an ultrastructural and biochemical study. Cancer 53 : 1741-1745, 1984
49. Hlynck, B.L., Joachan, R., and Linn, L.: Prolactin in carcinomas of the thyroid. Cancer 56: 2647-2650, 1985
50. Motoyama, T., and Satoh, N.: Simultaneous squamous cell carcinoma and papillary adenocarcinoma of the thyroid gland. Hum. Pathol 14: 1009-1010, 1983

51. Nel, C. J. C., Heerden, J. A., Goellner, J. R., Gharib, H., McConahey, W. M., Taylor, W. P., Grant, C. S.: Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 82 cases.
Mayo Clin Proc 60:51-58, 1985
52. Nielsen, B., and Zetterlund, B.: Malignant thyroid tumors at autopsy in Swedish goitrous population.
Cancer 55: 1041-1043, 1985
53. Nieuwenhuijzenkreman, A. C., Bosman, F. T., Heneguw, J. B., Knijnenburg, G. C. and Brutel, G.: Medullary differentiation of anaplastic thyroid carcinoma.
American society of clinical pathol 85:541-546, 1982
54. Noguchi, H., Mori, N., Kojima, H., and Ono, T.: A case report of malignant lymphoma.
American society of clinical pathol 83: 650-655, 1985
55. Oğar, İ. V.: Anatomi ders kitabı 6. baskı.
Yenidesen matbası, p: 222-226, 1969
56. Ohashi, M., Yanase, T., Fujio, N., and Matsuo, H. Irayashi, H., Kinjo, M.: α - Necoendorphin-like immunoreactivity in medullary carcinoma of the thyroid.
Cancer 59: 277-280, 1987
57. Orvoine, R. H., Cantin, H., Garzon, S., Billack, R. C., Stephens, H., and Strykowski, H.: Dedifferentiation of a transplantable papillary thyroid carcinoma over a 15-year period.
Cancer 52: 1720-1727, 1983

58. Oktom, K.: Thyroid bezi ve hastalıkları simpozyumu,
Diyarbakır Tıp Fakültesi Yayını, p: 96-109, 1972
59. Robbins, S.L., Cotran, R.S., Kumar, V.: Pathologic basis
of disease, third edition, W.B. Saunders, Philadelphia,
London, p: 1201-1224, 1984
60. Rojeski, M.T.: Nodüler thyroid hastalığı değerlendirme
ve tedavisi.
The new England Journal of Medicine, C. 313, S. 7, P: 426, 1985
61. Ron, E., Griffl, B., Liban, E., and Modan, B.: Histopatologic
reproducibility of thyroid disease in an epidemiologic
study.
Cancer 57: 1056-1059, 1986
62. Rougier, H.P., Calmettes, C., Laplanche, A., Travagli, J.P.,
Lefevre, M., Parmentier, C., Milhaud, G., and Tubiana, M.:
The values of calcitonin and carcinoembryonic antigen
in the treatment and management of nonfamilial medul-
lary thyroid carcinoma.
Cancer 51: 855-859, 1983
63. Rosai, J., Ackermans: Surgical pathology, sixth edition,
Mosby company, St. Louis, Toronto, London p: 330-373, 1981
64. Ruchti, C., Gerber, H.A., and Schaffner, T.: Factor VIII-
related antigen in malignant hemangioendothelioma of
the thyroid. Additional evidence for the endothelial

origin of this tumor.

Am. J. Clin. Pathol 82: 474-480, 1984

65. Sabiston., Davis., Christopher, Temel cerrahi. Editör: Kazan-
cigil, A. Güven Kitabevi. S: 171-248, 1977
66. Sakamoto, A., Kasai, N., and Sagano, H.: Poorly differentiated
carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for
a high-risk group of papillary and follicular carcinomas.
Cancer 52 : 1849-1855 , 1983
67. Sambade, M.C., Gonçalves, V.S., Dias, M., and Sobrinho-Simoes,
M.A.: High relative frequency of thyroid papillary car-
cinoma in northern Portugal.
Cancer 51: 1754-1759, 1983
68. Selzer, G., Kahn, L.B., and Albertyn, L.: Primary malignant
tumors of the thyroid gland. A clinicopathologic study
of 254 cases.
Cancer 40: 1501-1510, 1977
69. Sikri, K.L., Varndel, I.M., Hamid, G.A., Wilson, B.S., Hamaya, T.,
Fender, B.J. Lloyd, R.V., Bloom, S.P., and Polak, J.H.: Medul-
lary carcinoma of the thyroid. An immunocytochemical and
histochemical study of 25 cases using eight separate markers.
Cancer 56: 2481-2491, 1985
70. Schroder, D.M., Chambers, A., and France, S.J.: Operative
Strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth

the price.

Cancer 53: 2320-2328, 1986

71. Schröder, S., Böcker, W., Drallen, M., Kertmann, and Stern, C.:
The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A
morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma.
Cancer 54: 90-93, 1984
72. Tangen, K.O., Landmo, T., Sabrinho-simoes, M., and Johannessen,
J.V.: A flow cytometric DNA analysis of medullary thyroid
carcinoma.
AM. J. Clin. Pathol 79: 172-177, 1983
73. Tennvall, J., Björklund, A., Möller, T., Ranstam, J., and Akerman,
M.: Prognostic factors of papillary, follicular, follicular
and medullary carcinomas of the thyroid gland. Retrospective
multivariate analysis of 216 patients with a median follow-
up of 11 years.
Acta Radiologica Oncology 24 (1985) Fasc I
74. Topft, A.: Tiroid büyümesi,
British Medical Journal Cilt: 290, p: 1066, 1985
75. Correa, J., Volpato, R. D., Power, E. G., Lopez, E. C., Dominguez, R. E.,
Maira, J. E., Ugarte, J. A., and Martinez, V. C.: Thyroid cancer.
Survival in 148 cases followed for 10 years or more.
Cancer 56: 2298-2304, 1985

76. Tsumori, T., Nakao, K., Miyata, M., Izikura, M., Monden, Y., Sakurai, M., Kawashima, Y., and Nakahara, K.: Clinicopathologic study of thyroid carcinoma infiltrating the trachea. Cancer 56: 2843-2848, 1985
77. Weiss, L.M., Weinberg, D.S., and Warhol, M.J.: Medullary carcinoma arising in a thyroid with Hashimotos disease. AM.J.Clin.Pathol 80: 534-538, 1983
78. Valenta, L.J., Michel-bechet, M. Electron mikroskopy of clear cell thyroid carcinoma. Arch Pathol Lab Med-Vol 101, March 1977
79. Valenta, L.J., and Michel-bechet, M.: Ultrastructure and biochemistry of thyroid carcinoma. Cancer 40 : 284-300, 1977
80. Yamashita, H., Noguchi, S., Murakami, N., Mochizuki, Y., and Nakayama, I.: Diagnosis of acute lymphoma of thyroid Follow-up study of 49 patients. Acta Pathol. JPN. 36 : 1469-1475, 1986
81. Yıldız, K., Özoran, L.: Türk patoloji dergisi. Türk patoloji derneği yayını, C 2, S 2, p: 156-160, 1986