



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PARATİROİD ADENOMLARINDA TÜMÖR BOYUTU VE  
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN p53 VE KI67 EKSPRESYONU İLE  
KORELASYONU

Dr. Nermin ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PARATİROİD ADENOMLARINDA TÜMÖR BOYUTU VE  
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN p53 VE KI67 EKSPRESYONU İLE  
KORELASYONU

Dr. Nermin ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU

BURSA-2013

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii-iv
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Embriyoloji.....	1-2
Anatomi.....	2-3
Histoloji.....	3-4
Fizyoloji.....	4-7
A) Paratiroid Hormon Sentezi ve Salgılanmasının Regülasyonu.....	5
B) Parathormonun Etkileri.....	5
C) Parathormonun Kemik Üzerine Etkisi.....	6-7
Paratiroid Hastalıkları.....	7
A) Primer Hiperparatiroidizm.....	7-9
B) Sekonder Hiperparatiroidizm.....	10
C) Tersiyer Hiperparatiroidizm.....	10
Primer Hiperparatiroidi Nedenleri.....	11
A) Paratiroid Adenomu.....	11
a) Makroskopi.....	11
b) Mikroskopi.....	11
B) Paratiroid Hiperplazisi.....	12
C) Paratiroid Karsinomu.....	12-13
p53.....	13-15
Ki67.....	15-16
Gereç Yöntem.....	17
Olgu Seçimi.....	17
İmmünohistokimyasal Boyama.....	17-19
İstatistiksel Analiz.....	20
Bulgular.....	21-33
Tartışma ve Sonuç.....	34-41

Kaynaklar.....	42-46
Teşekkür.....	47
Özgeçmiş.....	48

## ÖZET

Primer hiperparatiroidizm, en sık görülen üçüncü endokrin bozukluk olmasının yanında hiperkalseminin de en sık nedenidir. Primer hiperparatiroidizm; etyolojisinde paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi ve nadiren de paratiroid karsinomu rol oynar. Primer hiperparatiroidizmin en sık nedeni paratiroid adenomlarıdır.

Çalışmamızın amacı; paratiroid adenomlarında p53, Ki67 ekspresyonlarının adenom çapı, mitoz, pleomorfizme göre değişkenlik gösterip göstermediğini belirlemek, çevre paratiroid dokusu ile adenom arasındaki ekspresyon farklarını ortaya koymaktır.

Çalışmamızda 2010-2013 yılları arasında bölümümüzde paratiroid adenom tanısı alan 86 vakayı, histopatolojik olarak yeniden değerlendirdik. Bu amaçla çevre doku ile olan sınır, kapsül bütünlüğü, nekroz, vasküler invazyon ve perinöral invazyon açısından tekrar inceledik. Adenom ve çevre paratiroid dokusunda p53 ve Ki67 immünohistokimyasal boyamalarını değerlendirdik.

Değerlendirmemiz sırasında adenom ve çevre paratiroid dokusundaki Ki67 ekspresyonları arasında anlamlı derecede farklılık olduğunu gördük. Adenom boyutu ile Ki67 ekspresyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. Fakat adenom boyutunun p53 ekspresyonuyla korele olmadığını gördük. Ayrıca çalışmamızda adenomdaki p53 ekspresyonunun çevre paratiroid dokusundaki p53 ekspresyonundan fazla olduğunu fakat bu değerlerin tanıya destek olacak derecede anlamlı olmadığını tespit ettik.

Sonuç olarak normal paratiroid dokusu ile paratiroid adenomunun ayırıcı tanısında Ki67 immünohistokimyasal boyamasının çok faydalı olduğu ve mutlaka değerlendirilmesi gerektiği kanaatine vardık. p53 immünohistokimyasal boyamasının adenom tanısında çok yararlı olmasa da kromozomda meydana gelen mutasyon açısından uyarıcı olabileceği sonucuna vardık.

**Anahtar kelimeler:** Paratiroid, adenom, p53, Ki67.

## SUMMARY

### **Correlation of p53 and Ki67 Expression with The Tumor Size and Histopathological Features In Parathyroid Adenomas**

Primary hyperparathyroidism (HPT) is the third most common endocrine disorder in humans, after diabetes mellitus and hyperthyroidism and the most common cause of hypercalcemia. The most important and common cause of primary hyperparathyroidism is parathyroid adenomas.

During the histopathological evaluation of parathyroid adenomas, immunohistochemical stains for p53 and Ki67 are not routinely used. In some cases, the diameter of parathyroid adenomas is too small, in the differential diagnosis between adenomas with normal parathyroid tissue leads to difficulties.

In this study, our aim is; evaluate the relationship between p53 and Ki67 expression in parathyroid adenomas with diameters assess, to reveal differences in expression of peripheral tissue and adenomas and consider the benefit of these markers in the differential diagnosis.

In our study; we included excision biopsy material of 86 patients with the diagnosis of parathyroid adenoma between 2010 and 2013, performed to histopathological examination.

In the present study, we compared the expression of p53 and Ki-67 between parathyroid adenoma and the residual rim of normal parathyroid tissue in the same histological sections.

As a result, we concluded that immunohistochemical staining of Ki67 is very useful in the differential diagnosis of parathyroid adenoma and the normal parathyroid tissue and must be evaluated. Also we conclude that immunohistochemical staining of p53, is not very useful in the diagnosis of adenoma, but can show us the occurring mutation in chromosome.

**Key words:** Parathyroid, adenoma, p53, Ki67.

## GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm, diyabetes mellitus ve hipertansiyondan sonra en sık görülen üçüncü endokrin bozukluktur. Aynı zamanda hiperkalseminin de en sık nedenidir. Primer hiperparatiroidizm; paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi ve nadiren de paratiroid karsinomunun klinik sonucudur. Primer hiperparatiroidizmin en sık nedeni paratiroid adenomlarıdır (1, 2).

Paratiroid adenomları kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür. Herhangi bir yaşta görülebilir, fakat en sık 4.dekatta rastlanır. Çocuklarda çok az paratiroid adenomu vakası bildirilmiştir. Primer hiperparatiroidizm kırk yaşın üzerinde her 500 kadından birinde, 2000 erkekten de birinde rastlanır (3).

### Embriyoloji

Paratiroid bezler endodermal orijinlidir. Embriyolojik hayatta gebeliğin 5-14. haftalarında üst paratiroid bezleri 4. brankiyal keseden, lateral tiroid ile beraber gelişir ve göç sırasında tiroid median lobuna doğru yer değiştirirler. Bundan dolayı üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisinde yerleşebilir.

Alt paratiroid bezleri timus ile beraber 3. brankiyal keseden köken alır. Göç sırasında timus ile beraber aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yer alırlar. Alt paratiroid bezlerin bu embriyolojik inişi gerçekleşmez ise üst paratiroid bezleri gibi boynun üst kısmında yerleşebilir. Bazen inişe devam ederek mediasten içinde yer alabilirler (4, 5). Bu embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid bezleri çeneden mediastene kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir.

Wang'ın (6) yaptığı bir otopsi çalışmasında üst paratiroidlerin %77'sinin posteriorda krikotiroid bileşkede ve %22'sinin tiroidin üst kutbunun



arkasında, alt paratiroidlerin ise eşit olarak tiroidin alt kutbu (% 42) ile timusta (% 39) buldukları saptanmıştır.

Akerström ve ark. (5) ise üst paratiroidlerin % 80 oranında, rekürren laringeal sinir ile inferior tiroid arterin kesişme bölgesini içine alan 2 cm çaptaki bir alan içinde, alt paratiroidlerin de %61 oranında tiroidin alt kutbunun arka, alt veya lateralinde olduklarını bildirmişlerdir.

Üst paratiroidler lateral tiroid ile beraber oldukları için, son yerleşimleri alt paratiroidlere göre daha sabittir. Alt paratiroidler, embriyonel yaşamda timusla beraber oldukları ve oldukça uzun sayılabilecek bir yol izledikleri için, karotis bifurkasyonu önünden perikarda kadar olan herhangi bir bölgede görülebilirler. Üst paratiroidler %80, alt paratiroidler %70 oranında simetrik olarak yerleşirler. Ancak ektopik yerleşen paratiroidlerde simetrik yerleşme oranı düşüktür (5).

## **Anatomi**

Paratiroid bezlerin ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm kadar olup, çoğunlukla yağ dokusu ile örtülüdürler. Her bir bezin ağırlığı 10 mg ile 80 mg arasında değişmekte olup ortalama 35-40 mg dır (7).

Genellikle üst bezler alt bezlere göre daha küçüktür. (8,9) Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Bezlerin genellikle ikisi altta, ikisi de üstte bulunur.

Bezler çeşitli sayı ve lokalizasyonda bulunabilir. Bu konu ile ilgili otopsi çalışmaları mevcuttur. 527 otopsinin çalışıldığı bir seride Gilmour; vakaların % 80'inde 4 paratiroid bezi, % 23'ünde 3 bez ve % 6'sında 5 bez tespit ettiğini bildirmiştir (7).

Wang (6) 160 otopside % 1,9 oranında 5 bez ve % 0,6 oranında 6 bez tespit etmiştir. Alveryd (10) 354 otopsi sonucunda % 90,6 oranında 4 bez ve % 3,7 oranında 5 bez bulmuştur.

Paratiroid bezleri ile nervus rekürrens arasındaki komşuluk ilişkisi önemlidir. Boyun orta hattı, trakea arkası, farenks veya çene köşesi gibi ektopik yerleşimleri çok nadir de olsa %1 oranında saptanmıştır (10).

Paratiroid bezleri arteriyel kanlanmalarını inferior tiroid arterden sağlarlar. Özellikle olarak % 15 oranında üst paratiroidler süperior tiroid arterinden ya da % 5 oranında bu iki arterin anastomozlarından kanlanırlar. Venöz drenajları süperior, orta ve inferior tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülürler. Lenfatik drenajı ise tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerine olur (10).

### **Histoloji**

Memelilerde genellikle dört paratiroid bezi vardır. Bu küçük bezler tiroidin arka yüzünde yer alırlar. Fakat tiroid bezinden ince bir fibröz kapsül ile ayrılırlar. Bezi dıştan çevreleyen bu fibröz kapsülden ince fibröz bantlar ayrılır ve bezin içine girerek bezi belli belirsiz lobüllere ayırır. Bu fibröz bantları kan damarları, lenfatikler ve sınırlar takip ederek içeriye girer. Tiroid bezindeki foliküllerin aksine paratiroid bezinin hücreleri kümeler veya kordonlar şeklinde düzenlenmiş olup zengin kılcal damar ağı ile sarılmışlardır.

Paratiroid bezi parankimi; esas hücreler ve oksifil hücreler olmak üzere iki çeşit hücreden meydana gelir.

Oksifil hücreler daha büyük ve daha eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Paratiroid içinde düzensiz bir şekilde ya tek tek ya da gruplar halinde yerleşmişlerdir. Elektron mikroskopik olarak oksifil hücrelerde bol miktarda mitokondrion bulunmasına rağmen, esas hücrelerin aksine salgı vezikülleri bulunmadığından salgı işlevleri yoktur.

Yağ hücreleri stromada bulunan diğer bir hücre çeşididir ve yaşla beraber sayısı artmaktadır. Paratiroid bezleri yaşam için son derece gerekli olan bir organdır.

Esas hücreler çok sayıdadır ve köşeli, hafif eozinofilik görünümündedir. İnce bağ dokusu tarafından desteklenen, düzensiz anastomoz yapan kordonlar şeklinde bulunurlar. Bu hücreler parathormon sentez ve salınımindan sorumludur. Bu yüzden kapillerlere yakın yerleşimlidir ve diğer endokrin hücrelerin özelliklerine sahiptir (11).

Paratiroid esas hücrelerinin ince yapısı ve salgı vezikülleri, diğer polipeptid salgılayan endokrin hücrelerdeki gibidir. Bu yapısal özellikler hücrelerin işlevini yansıtmaktadır. 5-8 mikron çapındaki çok köşeli hücrelerle dezmozom bağlantı kompleksiyle bağlanmıştır. Çekirdeğin ortasında belirgin bir nükleol bulunmaktadır. Aktif hücrelerde olduğu gibi, ökromatik çekirdeğin etrafında belirgin bir Golgi kompleksi bulunmaktadır. Birçok granüllü endoplazmik retikulum, dağılmış serbest ribozom, az miktarda mitokondriyon, az miktarda lizozom ve glikojen tanecikleri bulunmaktadır. Bu hücrelerin en belirgin özellikleri çok sayıda küçük (200-400 nm çapında) salgı veziküllerini içermesidir. Membranla kaplı veziküller, merkezi yoğun, çevresi ise daha açık olarak görünmektedir. Bu veziküller parathormon içermektedir ve plazma membranının hemen yanında yer almaktadır. Tıpkı diğer endokrin hücreleri gibi vezikül içeriği, buradan ekzositoz ile kapillerlere verilir. Bu özellikle hipokalsemi sonucu görülür. İnce bir bazal lamina, esas hücreleri ve kapiller endotelini çevrelemektedir. Çok az miktarda kollagen fibril ise perivasküler aralığı doldurmaktadır (11, 12).

## **Fizyoloji**

İlk kez Collip tarafından paratiroid bezlerin aktif ekstresi şeklinde hazırlanan parathormon (PTH), 1939'da purifiye edildi. PTH yaklaşık 9500 mol ağırlıklı, 84 amino-asitten oluşan düz zincirli bir polipeptid hormondur.

Esas hücrelerde PTH sentezinde ilk kademe, ribozomlarda 115 aminoasitli polipeptid (preproPTH) sentezidir. Bu, endoplazmik retikulumda önce N-terminalinden 25 aminoasitin ayrılmasıyla, 90 aminoasitli proPTH'a, takiben golgi N-terminalinde 6 aminoasit dizisinin daha enzimlerle ayrılmasıyla 84 aminoasitli PTH'a dönüşür. N-terminal aminoasitin çıkarılması biyolojik aktivitenin % 90'dan fazlasının kaybına neden olur; immünolojik aktivitede ise çok az veya hiç değişiklik olmaz.

Normal şartlarda preproPTH ve proPTH dolaşıma salgılanmaz. Sentez edilen PTH ya doğrudan doğruya salgılanır ya da sitoplazmadaki sekretuar granüllerde depolanır ve ekzositoz ile hücreden atılır. Depo

granüllerinde depolanan hormon miktarı azdır ve stimüle edilmiş durumlarda, hormon sentezinde buna paralel bir artma olmazsa, 1-2 saat içinde tükenir. Bu nedenle hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunun düşmesi durumunda birkaç saat içinde PTH biyosentezi artar.

Karaciğer ve böbrek, PTH metabolizmasında rol oynayan başlıca organlardır. Paratiroid bezlerden salgılanan PTH, böbrekte ve karaciğer kupffer hücrelerinde süratle metabolize olur. Hormonun daha ileri metabolizması daha yavaş olur.

PTH salgılanmasında bir miktar günlük değişim vardır. En yüksek PTH salgılanması gece olmaktadır (13, 14).

### **A) Paratiroid Hormon Sentezi ve Salgılanmasının Regülasyonu**

PTH salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon yoktur. PTH sentezi ve salgılanması serum kalsiyum konsantrasyonu tarafından regüle edilir. Serum kalsiyumu ve PTH arasında ters lineer bir ilişki vardır (13).

Serum kalsiyumu, fizyolojik eşik değer olan 5,2 mg/dl'nin (1,3 mM) altına indiğinde, homeostazı sağlamak için, PTH sentezi ve salgılanması artar. Serum kalsiyum konsantrasyonunda 0,1 mg/dl kadar küçük bir azalma PTH salgılanmasını 2 katına çıkartabilir. Serum kalsiyumundaki değişikliklere cevap olarak PTH salgılanmasının değişmesi dakikalar içinde olur. Bu serum kalsiyum konsantrasyonunun kontrolü için vücudun son derece etkin bir "feedback" sistemidir. Hipokalsemi devam ederse, sentez kapasitesini arttırmak için, bezler hipertrofik ve hiperplazik olur. Mesela gebelikte annenin hücre dışı sıvı kalsiyum konsantrasyonunda çok hafif bir azalma olsa dahi paratiroid bezler büyür (13, 14).

Potasyum yüksekliği ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar, PTH salgılanmasını indirekt olarak stimüle eder (14).

### **B) Parathormonun Etkileri**

PTH'un 3 hedef organı kemik, böbrek ve barsaktır. Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu arttırıcı yöndedir, böylece organizmayı hipokalsemiden korur. Plazma kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu 2 mekanizma ile olur:

1.PTH'un yokluğunda, kemiğin değişebilen kalsiyum havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon değişimi hormonal etki altında değildir. Bu değişim sonucunda kan kalsiyumu 7 mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6 mg/dl'nin altına iner. İskelet kalsiyumunun yaklaşık %1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişimlidir (14).

2.PTH'un kemik üzerindeki resorptif etkisi ile kalsiyum mobilizasyonu sonucu serum kalsiyumu 10mg/dl civarında tutulur.

PTH'un hücre dışı sıvıda kalsiyum arttırıcı etkisi 4 yolla olur:

a.İskelet kalsiyumunun plazmaya geçmesi

b.Kalsiyumun renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması

c.Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırması

d.Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması. Bu etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu arttırıcı etkisinden üstündür (15, 16).

### **C) Parathormonun Kemik Üzerine Etkisi**

Dolaşımdaki PTH düzeyine bağlı olarak bifaziktir. Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir, yani organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu artırır. PTH, bir osteoblastik enzim olan, aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalen fosfatazın plazma düzeyini arttırır. Sağlıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu stimüle eder ve formasyon, rezorbsiyona eşittir (16, 17).

PTH sekresyonunun artması halinde katabolik, rezorptif aktivite hakim olur. Bu katabolik etki, yani kemikten kalsiyum ve fosfat rezorbsiyonuna neden olması 2 fazlıdır: İlk cevap 2-3 saat içinde gözlenen süratli fazdır ve başlıca etkisi osteositlerin aktivitesi sonucu kalsiyum rezorbsiyonuna yol açmasıdır ve osteositik osteolizis diye adlandırılır. İkinci faz PTH'un daha uzun süreli yüksekliğinde, yaklaşık 12-24 saat sonra belirgin olan çok daha yavaş fazdır. Osteoklastların proliferasyonu, aktivasyonu ve osteoprogenitor hücrelerden yeni osteoklastların formasyonu şeklinde olur. Sayıca artan dev osteoklastlar kortikal ve trabeküler kemikte büyük rezorbsiyon kavimleri oluşturur. PTH, ayrıca osteoblastlar tarafından

kollajen sentezini de inhibe eder. PTH'un kemik üzerindeki bu katabolik etkisi uzun süreli hiperparatiroidide görülür.

Sonuçta, PTH'nın kemik üzerindeki etkisi sadece demineralizasyon değil gerçek kemik rezorpsiyonudur. PTH osteoblastik aktiviteyi de geçici olarak azaltır. Fakat bir süre sonra kemiğin osteoklastik rezorpsiyonu, osteoblastların sekonder olarak stimülasyonuna neden olur. Dolayısıyla, geç etki hem osteoklastik hem de osteoblastik aktiviteyi arttırmasıdır. Geç dönemlerde, kemik depozisyonundan daha çok kemik rezorpsiyonu olur. Uzun süreli hiperparatiroidizm, kemikte belirgin rezorpsiyonla sonuçlanır ve osteoklastlarla dolu büyük kaviteler oluşur.

Vitamin D yokluğunda PTH'un kemik üzerindeki rezorptif etkisi büyük ölçüde azalır, hatta önlenir. Bu muhtemelen 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>' ün hücre membranlarından kalsiyum transportunu artırıcı etkisi sonucudur (14, 15).

## **Paratiroid Hastalıkları**

Bezlerin normale göre daha fazla ya da az çalışmasıyla karakterize bir grup hastalıktır. Şayet bezlerden biri ya da birkaçı normale göre daha fazla çalışırsa hiperparatiroidi olarak adlandırılır ki bu durum da primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılır.

### **A) Primer Hiperparatiroidizm**

Bir veya birden fazla paratiroid bezinin otonom fonksiyonu ile parathormonun aşırı düzeylerde salgılanması sonucu hiperkalsemiye neden olan tablodur.

Etyoloji:

- %75-80 Adenom
- %10-15 Hiperplazi
- %3-10 birden fazla adenom
- %5' ten az karsinom

Primer hiperparatiroidi nispeten sık rastlanan bir hastalıktır. %95 sporadik, %5 "multipl endokrin neoplazi" (MEN) ile birlikte görülür. Kırk yaşın

üzerinde her 500 kadından ve her 2000 erkekten birinde rastlanır. Primer hiperparatiroidi, MEN sendromu tip I ve nadiren de tip IIA' da rastlanır. Olguların yaklaşık % 80 inde soliter paratiroid adenomu vardır.

Paratiroid glandlarının tamamının hiperplazisi % 15-20, iki ya da üç glandın adenomu ise % 3-10 arasında bildirilmektedir. Genelde çoklu gland hastalığına 60 yaş üstü olgularda ve ailesel hiperparatiroidi ve MEN tip I, MEN tip IIA'da daha çok rastlanır (8, 18).

MEN-1 sendromu otozomal dominant geçişlidir. 11. Kromozomun uzun kolunda bulunan menin geninde defekt saptanmıştır. Genel popülasyonda nadir olarak görülen (yaklaşık 1/30000) bir hastalık olup hiperparatiroidi (%95), enteropankreatik nöroendokrin tümörler (%60), ön hipofiz adenomları (%25) ve nonfonksiyonel adrenal korteks adenomları (%30) ile karakterizedir. MEN Tip I'de vakaların % 95'inde paratiroid karsinomu gelişir (19).

Enterohepatik tümörlerden en sık görülen gastrinomadır (%40-60). İkinci sıklıkta %20 oranında insülinoma görülür.

Hiperkalsemi, artmış gastrin düzeyleri ile birlikte dir. MEN Tip IIA'da paratiroid patolojisine daha geç ve seyrek (%5-20) rastlanır. Paratiroid patolojisi hiperplazi ve adenom şeklinde görülebilir (20). Paratiroid karsinomunun görülme sıklığı %1'den azdır. Kalsiyum düzeyini yükselten birçok patoloji olmasına rağmen, primer hiperparatiroidi tanısı doğrudan konulabilen bir tanıdır. Hiperkalsemi çoğunlukla hayatın 2. ve 3. dekadında, nadiren 1. dekadında görülür. Yenidoğan ve çocukluk döneminde hiperkalsemi görülmez (21).

Multipl mukozal nörom sendromu olarak da bilinen multipl endokrin neoplazi tip 2B nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Tipik bulguları medüller tiroid kanseri ve feokromositomaya eşlik eden oral, nazal, konjunktival ve gastrointestinal nöromlardır. MEN Tip 2B'nin en belirgin özelliği olguların %100'ünde görülen mukozal nöromlardır. Genellikle asemptomatik olan bu benign lezyonlar doğumda veya ilk birkaç yıl içinde görülür. Mukozal nöromlar genellikle tiroid ve adrenal neoplazilerden önce görüldüğünden internal malignitenin deri bulgusu olarak kabul edilirler.

Primer hiperparatiroidi olgularında semptom ve klinik bulgular, daha önce etkin hiperkalsemisi olanlar dışında, kalsiyum değerleri ile korelasyon göstermez. Klasik semptom pentadı; ağrılı kemikler, böbrek taşları, dispeptik şikayetler, psişik yakınmalar ve aşırı yorgunluk hissidir. Hastaların % 10-25'inde böbrek taşları gelişir (20). Ancak hastaların çoğunda daha hafif belirtiler vardır. Sık ortaya çıkan belirti ve semptomlar zayıflık, bitkinlik, polidipsi, poliüri, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, konstipasyon, iştah azalması, bulantı, göğüs yangısı, kaşıntı, depresyon ve hafıza kaybıdır. Olgularda kemik kırığı, adale güçsüzlüğü ve kardiyovasküler hastalık insidansında artış vardır (22, 23).

Hastaların % 50'sinde serum fosfor düzeyleri, %15'inde alkalin fosfataz değerleri düşük saptanır. % 21-57 oranında hastada hipertansiyon gelişir. Ancak patogenez aydınlatılamamıştır. Olguların % 92'si paratiroidektomi sonrası düzelme gösterir. Primer hiperparatiroidili hastalarda myokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği ve yaygın ateroskleroz görülme sıklığında artış mevcuttur. Hastalarda hafif kişilik değişikliğinden depresyon ve psikoza kadar giden bulgular saptanabilir. Hastaların % 5'inde konfüzyon ve delirium gibi ciddi klinik tablolar ortaya çıkar. Psikiyatrik semptomların ciddiyeti, serum kalsiyum düzeyi ile ilişkilidir. Tedavi sonrası hiperkalseminin düzeltilmesi, psikiyatrik semptomların gerilemesini sağlar (22, 23).

Bütün semptomatik olgular cerrahi paratiroidektomi adayıdır. Paratiroidektomi deneyimli bir cerrah tarafından minimal morbidite ve % 95 başarı ile sonuçlanır. Başarılı yapılmış bir paratiroidektomi sonrası, klinik bulgular % 90 olguda düzelir. Kemik mineral yoğunluğu birinci yıl içinde % 6-8, on yıl içinde % 12-14 artmaktadır. Tek adenom varlığında adenomun eksizyonu yeterlidir. Hiperplazi varlığında ise subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ve ön kola ototransplantasyon uygulanmalıdır.

Paratiroid karsinomu varlığında tümör dokusu ile birlikte o taraftaki tiroid lobu, rekürren, jugulokarotid ve pretrakeal lenf nodları çıkarılmalıdır (20, 24).



## **B) Sekonder Hiperparatiroidizm**

Sekonder hiperparatiroidizm terimi, paratiroid glandlarının dış faktörler nedeniyle uyarılarak, parathormon üretimini arttırmalarını ve sonuçta hiperplastik (%98) veya adenomatöz (% 2) değişikliğe uğramasını ifade eder. Bu uyarılar tüm dört glandı etkilerken, hücresel düzeyde bir grup hücrenin (oksifilik veya esas) daha fazla etkilenmesi diffüz hiperplazi (% 90) yerine nodüler (% 8) transformasyon ortaya çıkarmaktadır. Sonuçta dört gland hiperplazisi olabildiği gibi iki ya da üç glandda ortaya çıkan adenomatöz hiperplazi söz konusu olabilmektedir (25).

Sekonder hiperparatiroidiye yol açan en sık ve önemli faktör kronik renal yetmezliktir. Bunun dışında sekonder hiperparatiroidiye neden olan sebepler; idyopatik hiperkalsiüri, hipermagnezemi, rikets, osteomalazi, malnütrisyon, düşük aktif vitamin D(1,25(OH)vit.D) düzeyi ile birlikte osteoporozdur. Siyah ırka mensup olmak, genç yaş, kadın cinsiyet, uzun süreli dializ tedavisi görmek ve hemodializ yapılması sekonder hiperparatiroidizm gelişmesinde etkili diğer faktörlerdir (26-28).

## **C) Tersiyer Hiperparatiroidizm**

Tersiyer hiperparatiroidizm, paratiroid hiperplazisinin, otonom hipersekresyona ilerlemesi, altta yatan renal hastalığın düzeltilmiş olmasına rağmen nadir görülen aşırı PTH sekresyonunun devam etmesi durumudur. Böbrek naklinden sonra kalsiyum konsantrasyonuna dayanarak yapılan araştırmalarda olguların % 25-50'sinde görüldüğü öne sürülürken, PTH düzeyi ve kemik biyopsilerine dayandırılan araştırmalarda %70'in altında bir oranda prevalansa sahip olduğu düşünülmektedir (11, 29).

Baskılanamayan PTH sekresyonu, paratiroid bezlerinin otonom veya yavaş involusyonu, böbreğin kalsitriol tedavisine cevapsızlığı tersiyer hiperparatiroidizm gelişiminde etkili faktörlerdir.

Olguların % 60'ı kendiliğinden geriler. Bunların çok azı cerrahi girişim gerektirir. Takip edilen hastaların 12 ay ve daha fazla süre takibinde geçmeyen hiperkalsemisi olması cerrahi endikasyonu oluşturur. Olguların % 60'ı böbrek nakli sonrası 12 ay içinde normokalsemik olurlar (29, 30).

## **Primer Hiperparatiroidi Nedenleri**

### **A. Paratiroid Adenomu**

Paratiroid adenomları kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür. Herhangi bir yaşta görülebilir, fakat en sık 4.dekatta rastlanır. Çocuklarda çok az paratiroid adenomu vakası bildirilmiştir. Baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapi etyolojide rol oynar. Çoğu paratiroid adenomu tek bezi tutar, ama iki veya daha çok bez de tutulabilir. Adenomlar, %75 alt paratiroid glandlarında, %15 üst paratiroid glandlarında ve %10 oranında da ektopik lokalizasyonlarda görülür ( %70 mediasten, %20 tiroid glandı) (30).

#### **a) Makroskopi**

Adenom; ağırlığı 100mg'dan az olabileceği gibi 300gr'a kadar çıkabilir. Tipik olarak oval, kırmızı-kahve renkte, düzgün sınırlı, ince bir kapsülle çevrili nodüldür. Boyutları 1cm'den küçük veya 3cm'nin üzerinde olabilir. Mikroskopik olarak normal ikinci bir bezin saptanması, lezyonun adenom olduğunun en iyi kanıtıdır. Hemoraji, kistik dejenerasyon, fibrozis ve kalsifikasyon içerebilir (12).

#### **b) Mikroskopi**

Adenomlar; ince bir kapiller ağ üzerine yerleşmiş esas hücrelerden oluşurlar ve kapsüllüdürler. Genellikle (%50 olguda) basıya uğramış atrofik paratiroid dokusu ince bir şekilde periferde izlenir. Bu tanıya yardımcı bir iç kontrol sağlar, çünkü adenomun esas hücreleri, normal esas hücrelerden daha büyüktürler ve nükleus boyutları daha değişkendir. Ayrıca adenom içinde izlenmeyen stromal ve sitoplazmik yağ burada görülebilir. Ancak bu, basıya uğramış alanın olmaması adenom tanısını ekarte ettirmez.

Adenom daha küçük, santral nükleusları olan, oldukça uniform, poligonal esas hücrelerden oluşur. Olguların çoğunda, en azından birkaç alanda eozinofilik, koyu granüler sitoplazmaları olan daha büyük hücre (oksifil hücre) toplulukları bulunur. Sıklıkla bu hücrelerin karışık olarak izlendiği bir morfoloji vardır. Hücreler, tabakalar, yuvalar, nodüller, kordonlar, rozetler veya folliküler hatta papiller yapılar oluşturacak şekilde dizilmiş olabilir. Diğer

pek çok benign endokrin tümörde görüldüğü gibi adenom hücrelerinde de belirgin pleomorfizm izlenebilir. Adenomların içinde atipik, pleomorfik hücreler bulunabilir ve endokrin atipi olarak adlandırılan bu durum malignite kriteri olarak kullanılmamalıdır. Mitoz enderdir (30-32).

### **B. Paratiroid Hiperplazisi**

Primer paratiroid hiperplazisi iki tipte incelenebilir:

- 1) Esas hücre hiperplazisi
- 2) Berrak hücre hiperplazisi

Mikroskopik olarak en sık görülen patern, bezi diffüz ya da multinodüler olarak tutan esas (chief) hücre hiperplazisidir.

Esas hücre hiperplazisi; hiperparatiroidi olgularının %15'inde görülür. Esas hücre hiperplazisi olan hastaların %30' unda ise MEN Tip 1 veya Tip 2A sendromunun bir komponenti olarak ortaya çıkar. Paratiroid hiperplazisi karakteristik olarak birden fazla bezi tutar. Fakat bazı olgularda genişleme bir ya da iki bezde makroskopik olarak fark edilebilir ve bu durum adenom ile hiperplazi ayrımını güçleştirir. Eğer dört bezin büyüklüğü eşit değilse, genellikle alt bezler daha büyüktür. Klasik olarak dört bezin toplam ağırlığı 150mg-20gr olabilir (12).

Daha az sıklıkla hiperplastik hücrelerin sitoplazması bol, berraktır ve bu duruma berrak hücre hiperplazisi denir. Genellikle üstteki bezler, alttakilerden daha büyüktür. İrregüler bezler, psödopodlar ve kistler oluşturabilir.

Adenomlarda olduğu gibi hiperplazilerde de stromal yağ oranı azalmış ya da hiç yoktur. Kenarda basılaşmış normal paratiroid dokusu izlenmez. Hücre dizilimi tabakalar, trabeküler, alveoler veya follüküler tarzda olabilir. Kistik değişiklikler ve belirgin nükleer pleomorfizm nadir görülür (12, 32-33).

### **C. Paratiroid Karsinomu**

Primer hiperparatiroidizm olgularının yaklaşık %1'inden daha azında rastlanır. Ortalama 44 yaşta ve her iki cinste eşit oranda görülür. En sık rastlanılan belirtisi kalsiyum seviyelerindeki yükselmedir ve ortalama 15,2 mg/dl'ye kadar yükselir.

Şiddetli hiperkalsemili olguların çoğunda paratiroid tümörleri büyüktür ve muayenede ele gelebilir. Operasyonda tümör sert ve çevre dokulara invaze olarak izlenir. Operasyon sırasında fibrozis ya da yapışıklık, cerraha adenomdan çok bir karsinomun ipucunu verir.

Paratiroid karsinomları, adenomlardan daha büyüktür ve hemen daima 5 gr'dan daha ağırdır. Bazen 10 gr'dan fazla olabilirler. Adenomlar gibi paratiroid karsinomları da tek bezi tutarlar.

Mikroskopik olarak; malign hücreler tarafından invaze edilmiş olarak izlenebilen kalın bir fibröz kapsül ve kapsülden stromaya doğru uzanan fibröz bantlar vardır. Kapsül invazyonu her zaman maligniteyi göstermez, çünkü büyük paratiroid adenomlarında da önce kanama ve sonra oluşan fibrozis sonucu kapsül üzerinde tümör hücreleri görülebilir.

Tümör hücreleri genellikle esas hücre tipindedir, tabakalar ve trabeküller halinde dizilim gösterir. Oksifil hücreleri olan tümörler de bildirilmiştir. Hücrelerde nükleer irileşme, kaba kromatin paterni, belirgin nükleol ve genellikle mitoz izlenir. Sitolojik özellikleri ve mitotik aktiviteleri oldukça değişken olabilir ve adenomları ile önemli ölçüde çakışabilir. Bu nedenle mitoz ve sitolojik özellikler tek başına paratiroid karsinomu tanısında güvenilir kriter değildir.

Malignite tanısı için geçerli en önemli iki kriter yalnızca:

- 1) Çevre dokuların invazyonu
- 2) Metastatik yayılımdır.

Paratiroid karsinomu olgularının 1/3'ünde lenf nodları, kemik, akciğer ve karaciğer metastazları bulunur (12, 30-33).

### **p53**

Kromozom 17p13.1'de lokalize p53 geni, insan tümörlerinde genetik mutasyonların en sık hedefidir. Tümörlerin %50'den fazlası bu gende mutasyon taşır. Kansere bağlı ölümlerin en sık üç nedeninden olan akciğer, meme, kolon karsinomları dahil olmak üzere hemen her kanserde p53 gen aktivitesinde homozigot kayıp bulunur.

p53 mutasyonlarının çeşitli insan tümörlerinde sık görülmesi p53 proteininin kanser oluşumuna karşı kritik bir bekçi fonksiyonu olduğunu desteklemektedir. p53 hasar görmüş hücrelerin yayılmasını engelleyen bir moleküler polis gibi davranmaktadır. p53 proteini nükleusa lokalize DNA bağlayıcı bir proteindir. Çok sayıda genin transkripsiyonunu kontrol etmek suretiyle fonksiyon görür.

İnsan kanserlerindeki p53 nokta mutasyonlarının yaklaşık %80'i proteinin DNA'ya bağlı kısmında lokalizedir. DNA'ya bağlı olmayan mutant p53, normal proteinin aksine bloke eden defektif bir protein üretir. p53 proteinin majör fonksiyonel etkinliği DNA hasarına yanıt olarak hücre siklusunu durdurması yani büyümenin durdurulması ve apopitozun başlatılmasıdır. DNA hasarını takiben p53'te acil yükseliş olur. Aynı zamanda DNA bağımlı protein kinaz ve ataksi telenjiektazi-mutant (ATM) gibi kinazlar, DNA hasarına yanıt olarak aktive olur. p53 bu enzimleri fosforile eder, DNA'ya bağlanma yeteneği kazanır ve aktif bir transkripsiyon faktörü haline gelir. p53 hücre siklusunun durdurulmasına ve apopitoza aracılık eden çeşitli genlerin transkripsiyonunu uyarır (8).

Fizyolojik koşullar altında p53 yarılanma ömrü (20 dakika) kısadır. Eğer hücre bölünmesi sırasında DNA hasarı başarı ile onarılmaz ise normal p53, son bir hareketle BAX gibi apopitozu uyaran genleri aktive ederek hücreyi ölüme gönderir. BAX apopitozu inhibe eden Bcl2 proteinine bağlanır ve onu antagonize eder; böylece BAX hücre ölümünü uyarır (8).

Özet olarak p53; DNA onarımı, hücre siklusunun durdurulması ve apopitoz arasında bağlantı kurar. DNA hasarına yanıt olarak hasara duyarlı olan ve DNA onarımında görev alan genler aracılığı ile fosforile olur.

p53; siklusun G1'de durmasına yol açarak, DNA onarım genlerini uyararak DNA onarımına yardımcı olur. Onarılamayacak kadar hasara uğramış DNA p53 tarafından apopitoza yönlendirilir. Bu aktiviteleri göz önüne alındığında haklı olarak p53 'genomun bekçisi' olarak isimlendirilir. p53'ün homozigot kaybı olduğunda DNA hasarı onarılamaz. Bölünen hücrelerde mutasyonlar kalıcı olur ve hücre malign transformasyona giden tek yönlü bir yola girer (8).

p53'ün DNA hasarına yanıt olarak apoptozu kontrol etmesi önemli pratik ve terapötik anlam taşır. Kanser tedavisinde en sık kullanılan yöntem olan radyoterapi ve kemoterapi etkilerini DNA hasarını uyararak ve takiben apoptozisi uyararak gösterir. Genin mutant allellerini taşıyan tümörlere göre normal p53 içeren tümörlerin bu tedavilere yanıt vermesi olasıdır (8).

Yapılan çalışmalarda; paratiroid hiperplazileri, adenom ve karsinomlarında az miktarda p53 ekspresyonu bildirilmiştir (34). Bir çalışmada paratiroid adenom ve hiperplazilerinin p53 ekspresyonlarının arasındaki farkın, primer hiperparatiroidizmli hastaların klinik takibinde kullanılabileceğinden bahsedilmiştir (1). p53 pozitifliği hiperplastik paratiroid bezlerinde, adenomlarda olduğundan daha yüksek oranda bulunmuştur. Ki67 ise özellikle adenomatöz glandlarda ve karsinomlarda eksprese edilmiştir (1).

### **Ki-67**

İlk kez 1983'de Ki67 monoklonal antikoru taze donmuş materyallerde proliferasyonun histolojik olarak değerlendirilmesi için kullanılmıştır (35). Ki-67, hücre siklusunun G0 fazı dışında tüm fazlarında bulunan nonhiston bir nükleer proteindir. 345 ve 395 kilodalton ağırlığındaki iki molekülden oluşur ve geni 10. Kromozom üzerinde yer alır (36-39).

Ki-67, çoğalan hücrelerde görülen bir çekirdek proteinidir. Esas olarak G1, S, M ve G2 fazında görülür. G0 fazında yoktur (40). Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösteren protein olup, mitotik indeks ve tümör gradelemesinde sıklıkla kullanılır (35). Orijinal antikoru sadece frozen kesitlerinde pozitif olabilir. Monoklonal antikoru formaline dirençli epitoplardan geliştirilmiştir (MIB1, MIB2). Genel olarak Ki67 boyanması ile mitoz arasında iyi bir korelasyon vardır (41).

İmmünohistokimya ile Ki-67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferasyon indeksini gösterir. Agresif tümörlerde bu oran yüksektir. Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, özofagus, böbrek ve prostat kanseri, malign melanom, nonhodgkin lenfoma, glial tümörler vs.) yüksek Ki-67 oranı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (2).

Ki67 paratiroid adenom ve hiperplazilerinde proliferasyon aktivitesini belirlemede önemli bir antijendir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda paratiroid adenomlarında Ki67 proliferasyon indeksi %1.36-3.3 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Ki67 ekspresyonu, adenomlarda hiperplazilerden daha yüksek olarak saptanmıştır. Normal paratiroid dokusu ve paratiroid adenomlarında bazı alanlarda Ki67 ekspresyonu gösteren hücre popülasyonları bulunabilir. Bu hücreler genetik anormalliğe sahip, klonal proliferasyona ilerleyen hücreler olarak değerlendirilebilir (42). Özellikle tanı konma güçlüğü yaşanan paratiroid lezyonlarında Ki67 indeksi oldukça yararlıdır. Yüksek olması her zaman karsinomu göstermez. Klinik parametreler ve invazyon varlığıyla korele edilerek tanıya gidilmelidir (39).

Paratiroid adenomlarının histopatolojik değerlendirilmesi sırasında rutin olarak p53 ve Ki67 immünohistokimyasal boyamaları kullanılmamaktadır. Bu çalışmada paratiroid lezyonlarında rutinde kullanmadığımız Ki67 proliferatif belirteci ile p53 belirtecinin ekspresyonlarını değerlendirmeyi hedefledik. Adenomlardaki ekspresyon farklarının mitoz, çap, pleomorfizm gibi diğer parametrelerle olan ilişkisini değerlendirdik. Aynı zamanda adenom vakalarını seçerken mutlaka perifer dokusu içeren örnekleri çalışmamıza dahil ettik.

Bu çalışmada amacımız; perifer doku ile adenom arasındaki ekspresyon farklılıklarını ortaya koymak, bunun dışında bu markerların yüksek ekspresyonlarının tümörlerdeki agresif davranışı, nüks potansiyelini belirlemedeki etkileri göz önünde tutularak hasta takibi açısından önem taşımakta olup, rutinde kullanılmasının tanı veya takip açısından faydalı olacağına dikkat çekmek istedik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Olgu Seçimi

2010-2013 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na histopatolojik tetkik amacıyla gönderilmiş primer hiperparatiroidi kliniği bulunan ve paratiroid adenomu tanısı alan 86 olgunun eksizyonel biyopsi materyalleri çalışma kapsamına alındı.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27/08/2013 tarih ve 2013-15/9 no'lu kararı ile onay alındı.

Olguların materyallerine ait %10'luk formol içinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış kesitleri anabilim dalımıza ait arşivden çıkarılarak yeniden değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, tümör çapı ve tümör lokalizasyonlarına ait bilgiler patoloji raporlarından elde edildi.

HE ile boyalı kesitlerin incelenmesi ile immünohistokimyasal boyamalar için her olguda tümörün morfolojisini en iyi temsil eden ve değerlendirmeye uygun preparatlar seçildi. Bu preparatların, patoloji arşivindeki parafin bloklarından yapılan kesitlere p53 (Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein, clone DO-7) ve Ki67 (Rabbit MAb Clone SP6, Neomarkers) immünohistokimyasal (İHK) boyamaları uygulandı.

### İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyama için olgulara ait parafin bloklardan ikişer adet 4-5 mikron kalınlıkta poli-L-lizinli lamlara kesitler alındı. Hazırlanan kesitler, streptoavidin-biotin-peroksidaz ve mikrodalga antigen retrieval kombinasyon metodu ile boyandı.

Alınan kesitler 50-55 C° sıcaklıktaki etüvde bir gece bekletildi. Etüvden çıkarıldıktan sonra 25 dakika ksilende deparafinize edildi. Ksilenden



çıkan preparatlar, absolü alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika bekletildikten sonra 5 dakika akan suda yıkandı ve 10 dakika distile su dolu şalede bırakıldı.

%10'luk sitrat buffer (pH=6,0) içine alınan kesitler, mikrodalga fırında önce 800 W'da 5 dakika, sonra 400 W'da 15 dakika tutuldu. Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Kesitler soğuduktan sonra 3 defa distile suda 5'er dakika yıkandı ve %3'lük hidrojen peroksit dolu şalelerde 15 dakika bekletilip, akar su ile yıkandı. Daha önceden hazırlanmış olan fosfat buffer salin (PBS) solüsyonuna (PBS 0,001, pH=7,2) alındı.

Kesitler kurutulmadan üzerlerine protein blokaj damlatıldı ve 5-10 dakika bekletildi. Lamlar silkelenip, her lama ait primer antikolar (p53 dilüsyon oranı: 1/40 ve Ki67 dilüsyon oranı 1/50) damlatıldı ve 60 dakika bekletildi. Bu süre sonunda lamlar önce distile suda, sonra akan suda yıkandı ve PBS içinde 10 dakika bekletildi. Mape üzerine tekrar alınan preparatlardaki kesitlere biotin damlatıldı, 15 dakika bekletildi. Lamlar şalelere alınıp, akan suda yıkandı. 10 dakika PBS içinde bekletildi. Tekrar mapeye dizilen lamların üzerine streptoavidin damlatıldı ve 15 dakika bekletildi. Daha sonra lamlar tekrar şalelere alınıp önce akan suda, sonra distile suda yıkandı ve PBS'de 10 dakika bekletildi. Kesitler üzerine 1-2 damla diaminobenzidin (DAB) kromojen damlatıldı. Kahverengi renk değişimi saptanıncaya kadar 5-10 dakika bekletildi. Kesitler çeşme suyunda yıkandı ve hematoksilen boyamaya geçildi.

Mayer hematoksilende 1 dakika bekletildikten sonra tekrar çeşme suyu ile yıkandı. Amonyaklı suda renk değişinceye kadar (yaklaşık 10 saniye) bekletildikten sonra çeşme suyu ile yıkandı. Sırasıyla %96'lık ve absolü alkolden geçirildi. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan kesitler ksilene batırılıp çıkarıldıktan sonra kanada balsamı ile kapatıldı.

Pozitif kontrol olarak p53 için kolon karsinomu, Ki67 için lenf nodülü dokuları kullanıldı. Bu pozitif kontrollere ait kesitler de çalışma olgularına ait preparatlarla eş zamanlı olarak boyandı.

Lamlar, parlak alan ışık mikroskopunda (Olympus BX50) incelendi.

Çalışmamızda p53 ve Ki67 immünohistokimyasal boyalarını uyguladığımız preparatlarda en fazla boyanmanın olduğu (hot spot) alanlar belirlendi ve bu seçilen alanlarda Olympus mikrometre kullanılarak 1000 hücre sayıldı. Sadece nükleer boyanma gösteren hücreler pozitif kabul edildi (1, 43).

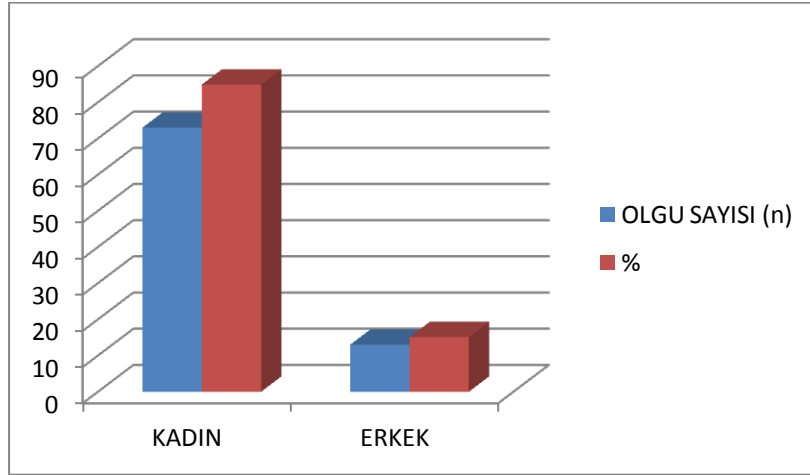
Olguların HE kesitlerinde x40 objektifle 50 büyük büyütme alanı taranarak mitoz sayıları belirlendi (44).

## **İstatistiksel Analiz**

Verinin istatistiksel analizi SPSS20.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi  $\alpha \leq 0.05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

Çalışmamızda 2010-2013 yılları arasında bölümümüze gelen paratiroid adenom tanısı alan 86 olguyu tekrar değerlendirdik. Olgularımızın %84,9'u (n=73) kadın, %15,1'i (n=13) erkekti. K/E oranı=5,6 olarak bulundu (Grafik-1).



**Grafik-1:** Olguların cinsiyete göre dağılımı.

Olgularımızın yaşlarının median değeri 55,5 yıldır. (en genç yaş 19, en ileri yaş 77) Kadınların yaşlarının median değeri 53,6 yıl (en genç yaş 22, en ileri yaş 77), erkeklerin yaşlarının median değeri 59,7 yıldır (en genç yaş 19, en ileri yaş 73).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz vakaların adenom çaplarının median değeri 1,5cm (0,6-7cm) idi.

Çalışmamızda paratiroid adenom tanısı olan 86 vakayı adenom yeniden inceledik. Olgularımızda çevre doku ile olan sınır, kapsül bütünlüğü, nekroz, vasküler invazyon-perinöral invazyon, pleomorfizm ve mitoz gibi parametreleri değerlendirdik. Çalışmamız sonucunda; 27 olguda hücresel pleomorfizm gözledik. Kalan 59 olguda ise pleomorfizm izlenmedi. Değişen derecelerde mitoz gözlemlendi. 86 olgunun hiçbirinde kapsül invazyonuna ve

çevre dokuya invazyon rastlanmadı. Olguların hiçbirinde nekroz, vasküler invazyon ve perinöral invazyon gözlenmedi.

**Tablo-1:** Pleomorfizm olan ve olmayan olgularda 1000 hücrede p53, Ki67 ekspresyonlarının median değerleri.

Pleomorfizm	p53 (min-maks.)	Ki67 (min-maks.)
Var (n=27)	30 (4-500) hc.	18 (5-45) hc.
Yok (n=59)	20 (2-45) hc.	10 (4-24) hc.
Total (n=86)	23 (2-500) hc.	12 (4-45) hc.

n: Olgu sayısı.  
min: Minimum.  
maks: Maksimum.  
hc: Nükleer boyanan hücre sayısı.

HE boyalı kesitlerle yapılan histopatolojik incelemede pleomorfizm saptadığımız 27 adenom olgusunda p53 ve Ki67 ekspresyonu ile pleomorfizm ilişkisini istatistiksel olarak değerlendirdik. Pleomorfizm izlenmeyen olgularda p53 boyanma oranının median değeri 20 (2-45) hücre, Ki67'nin boyanma oranının median değeri 10 (4-24) hücre idi. Pleomorfizm saptanan olgulardaki p53'ün boyanma oranının median değeri 30 (4-500) hücre, Ki67'nin boyanma oranının median değeri 18 (5-45) hücre olarak bulundu (Tablo-1).

**Tablo-2:** Pleomorfizm saptanan olguların p53, Ki67 ekspresyonu ile istatistiksel ilişkisi.

Pleomorfizm (n=27)	p53	Ki67
p	0,040	0,002

p: Anlamlılık katsayısı.

Yaptığımız karşılaştırmada paratiroid adenomlarındaki pleomorfizm ile p53 ekspresyonu (p=0,040) ve Ki67 ekspresyonu arasında (p=0,002) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gördük (Tablo-2).

**Tablo-3:** Adenom çapı (n=86) ile bu olgulardaki p53 ve Ki67 ekspresyonu arasındaki ilişki.

Adenom Çapı (cm)	p53	Ki67
r	0,491	0,224
p	0,176	0,038

r: Korelasyon katsayısı.  
p: Anlamlılık katsayısı.

Çalışmamızda yeniden değerlendirdiğimiz 86 olgunun adenom çaplarıyla, p53 ve ki67 ekspresyonlarını karşılaştırdık. Adenom çapı ile p53 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmazken (p=0,176; r=0,491), adenom çapı ile Ki67 ekspresyonu arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık saptadık (p=0,038; r=0,224) (Tablo-3).

**Tablo-4:** Normal paratiroid ile adenomdaki p53 ve Ki67 ekspresyonları arasındaki istatistiksel ilişki.

Normal doku ve adenomdaki boyanma ilişkisi. (n=86)	p53	Ki67
r	0,128	0,408
p	0,240	<0,001

r: Korelasyon katsayısı.  
p: Anlamlılık katsayısı.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 86 paratiroid adenom olgusunun tümünde, adenom çevresinde rim şeklinde normal paratiroid dokusu mevcuttu. p53 ve Ki67 immünohistokimyasal boyamalarını uyguladığımız tüm vakalarımızda, hem adenom alanında hem de normal paratiroid dokusunda Ki67 boyanma oranlarını değerlendirdik (Tablo-4).

Normal paratiroid dokusu ile adenomdaki p53 nükleer boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını gördük (p=0,240; r=0,128). Fakat normal paratiroid dokusu ile adenomdaki Ki67 nükleer boyanmalarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık (p<0,001; r=0,408).

**Tablo-5:** Adenom olgularımızdaki (n=86) mitoz sayıları ile Ki67 ekspresyonları arasındaki istatistiksel ilişki.

Mitoz	Ki67
r	0,483
p	<0,001

r: Korelasyon katsayısı.

p: Anlamlılık katsayısı.

Olgularımızdaki mitoz sayısı ile Ki67 ekspresyonlarını karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit ettik ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,483$ ) (Tablo-5).

**Tablo-6:** Pleomorfizm olan ve olmayan olgulardaki mitotik hücre sayılarının median değerleri.

Pleomorfizm	Mitoz (min-maks)
Var (n=27)	1 (0-14)
Yok (n=59)	0 (0-2)
Total (n=86)	0 (0-14)

r: Korelasyon katsayısı.

p: Anlamlılık katsayısı.

Bunun sonucunda bulduğumuz mitoz değerleri ile pleomorfizm saptanan ve pleomorfizm gözlenmeyen olgularımızı karşılaştırdık. Pleomorfizm gözlenen adenom olgularımızdaki mitoz sayılarının median değeri 1 (0-14), pleomorfizm gözlenmeyen adenom olgularındaki mitoz sayılarının median değeri 0 (0-2) ve tüm adenom olgularımızdaki mitoz sayısının median değeri 0 (0-14) olarak bulundu (Tablo-6).

**Tablo-7:** Pleomorfizm saptanan olgular ile mitoz sayısının istatistiksel ilişkisi.

Pleomorfizm (n=27)	Mitoz
p	<0,001

p: Anlamlılık katsayısı.

Olgularımızdaki pleomorfizm ile mitoz sayısı arasındaki ilişkiye baktığımızda, p değeri  $<0,001$  bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Tablo-7).

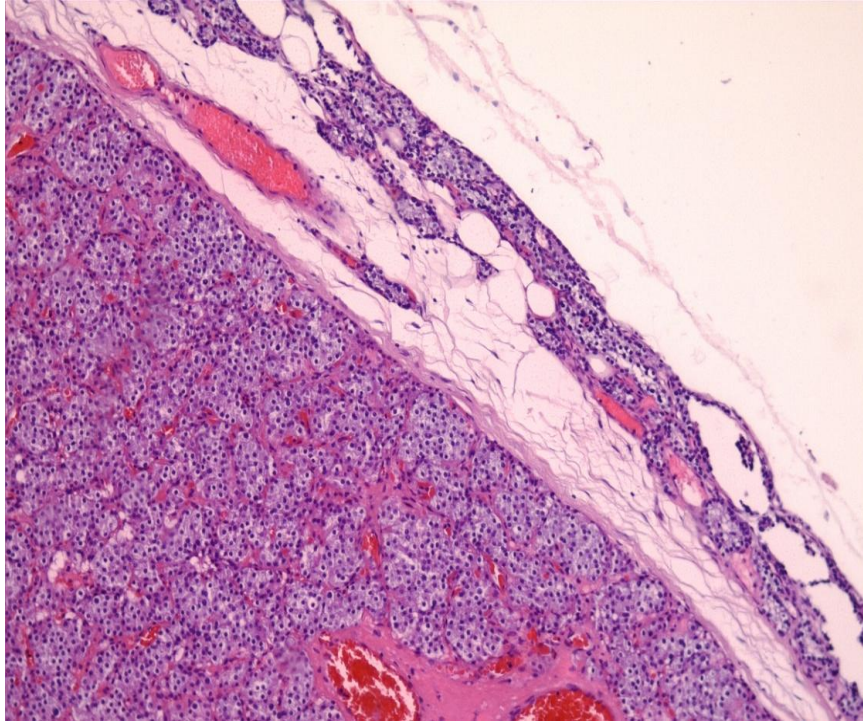
**Tablo-8:** Adenom çapı ile mitoz sayısının istatistiksel ilişkisi.

(n=86)	Mitoz	
Adenom Çapı	r	p
(cm)	0,120	0,169

r: Korelasyon katsayısı.

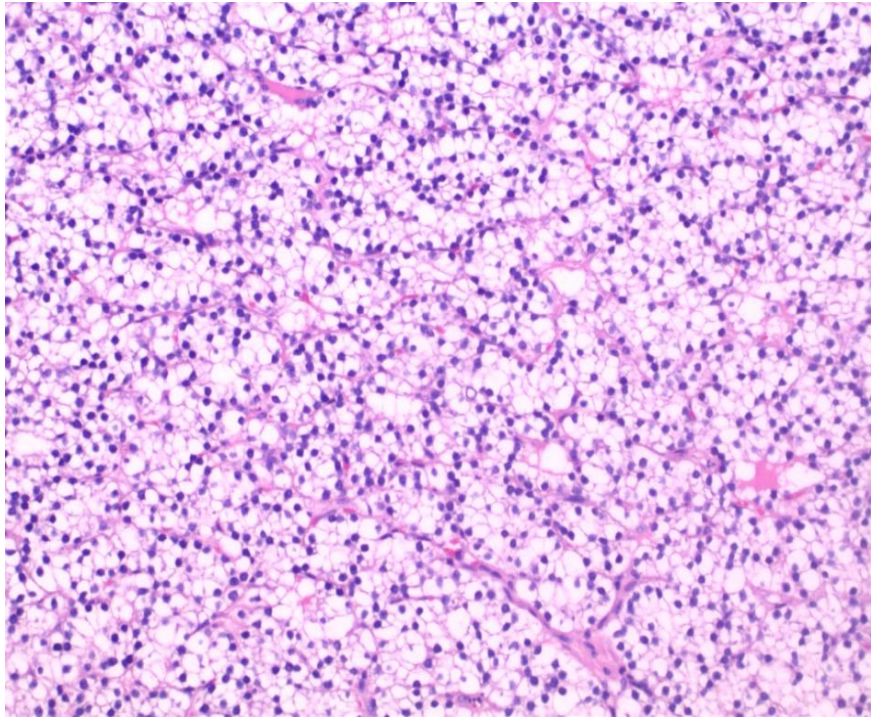
p: Anlamlılık katsayısı.

Olgularımızdaki adenom çaplarını mitoz sayılarıyla karşılaştığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca rastlanmadı ( $p=0,169$ ;  $r=0,120$ ) (Tablo-8).

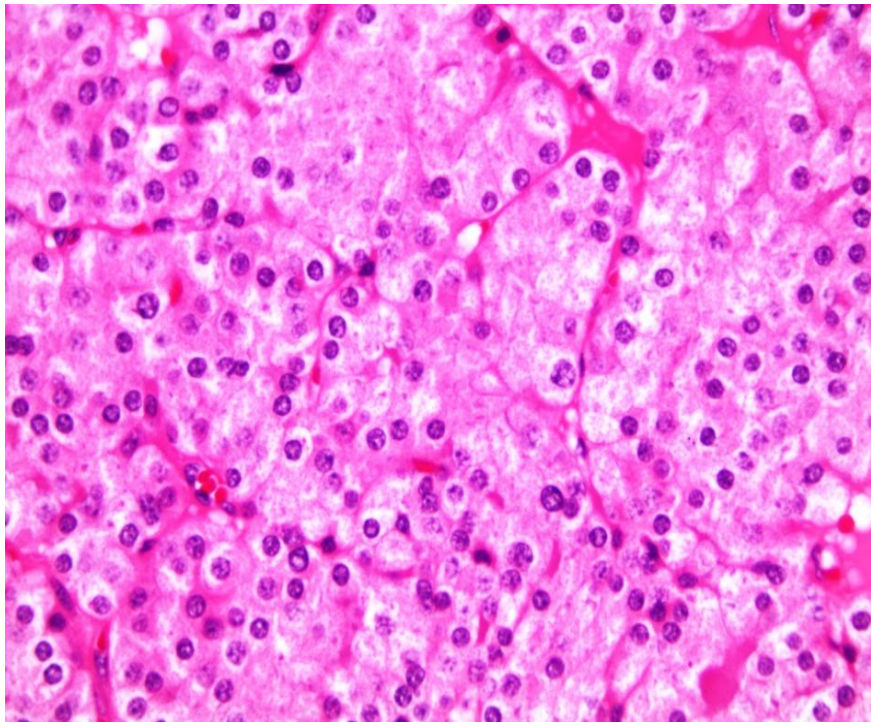


**Resim-1:** Adenom ve çevre normal paratiroid dokusu (HEx20).

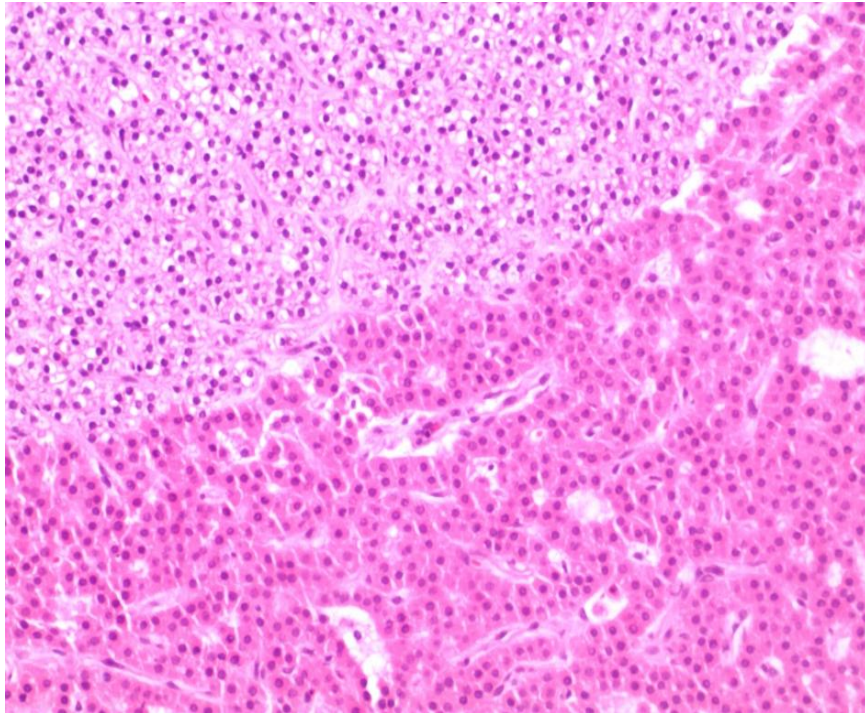




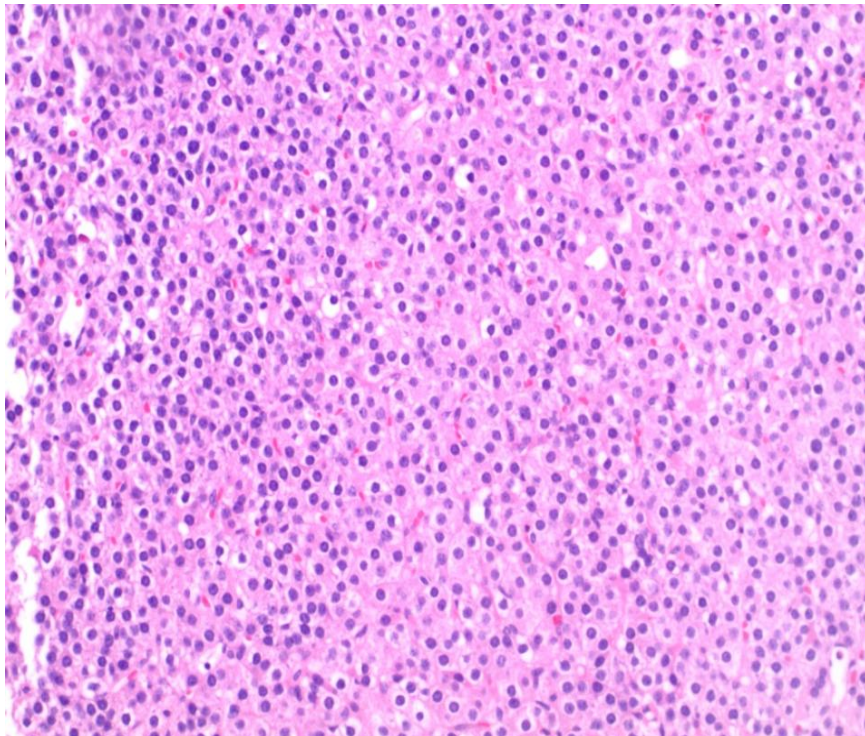
**Resim-2:** Paratiroid Adenomu (HEx20).



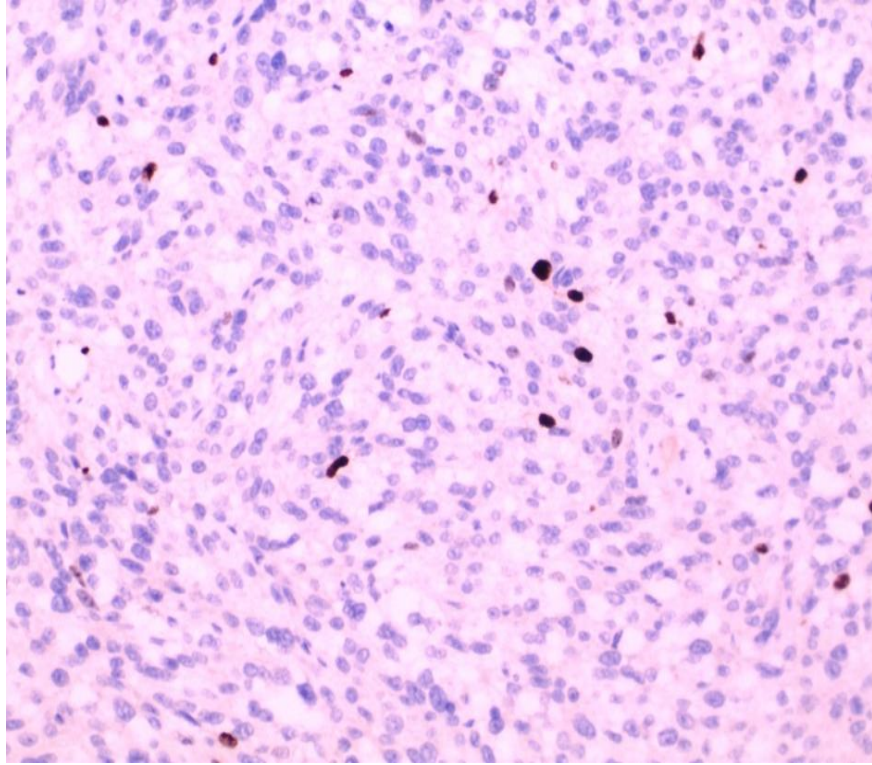
**Resim-3:** Paratiroid Adenomu (HEx40).



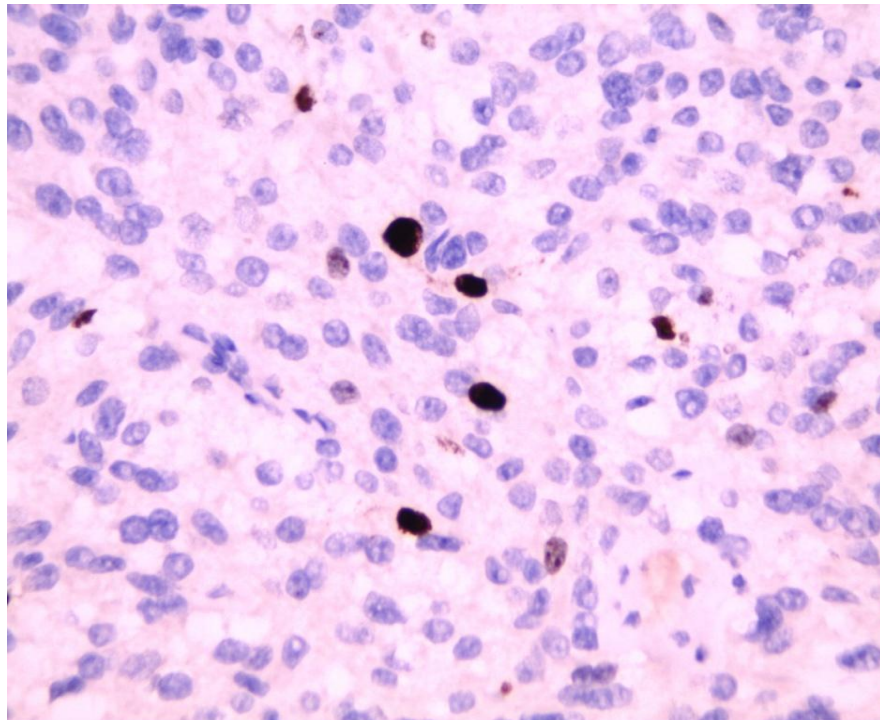
**Resim-4:** Paratiroid Adenomu (HEx20).



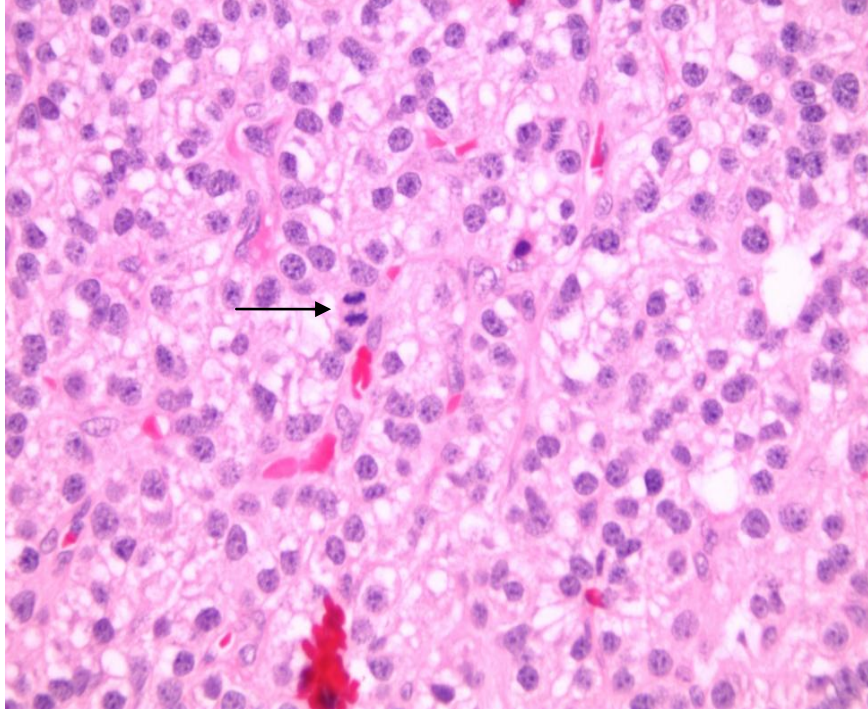
**Resim-5:** Paratiroid Adenomu (HEx20).



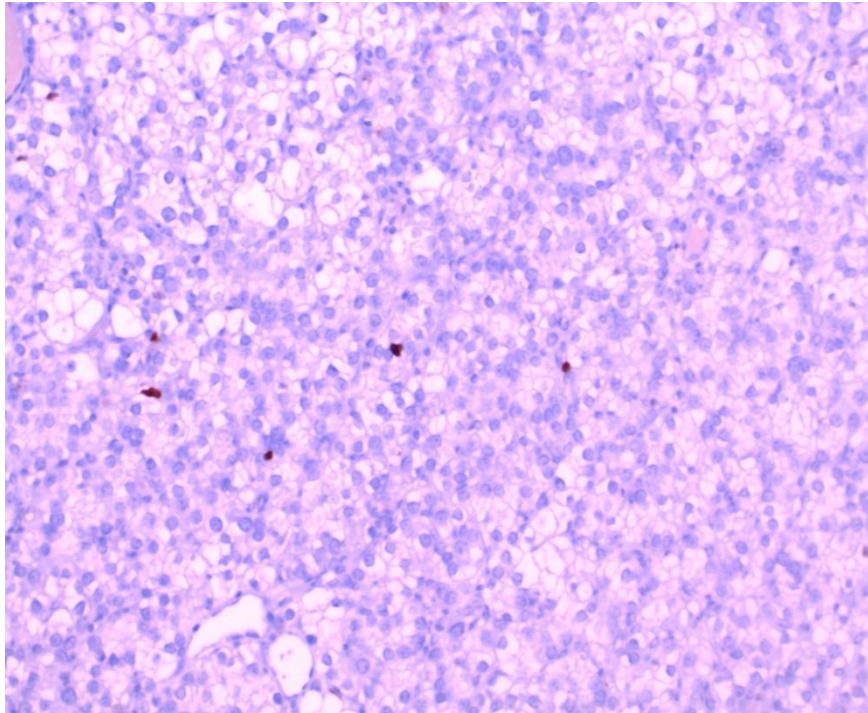
**Resim-6:** Paratiroid adenomunda Ki67 boyanması (x20).



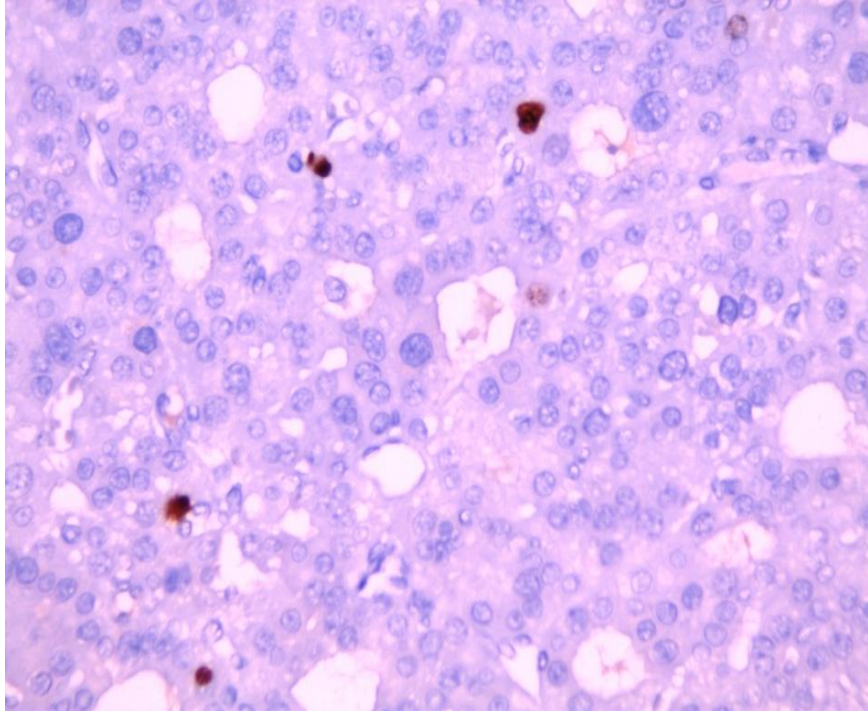
**Resim-7:** Paratiroid adenomunda Ki67 boyanması (x40).



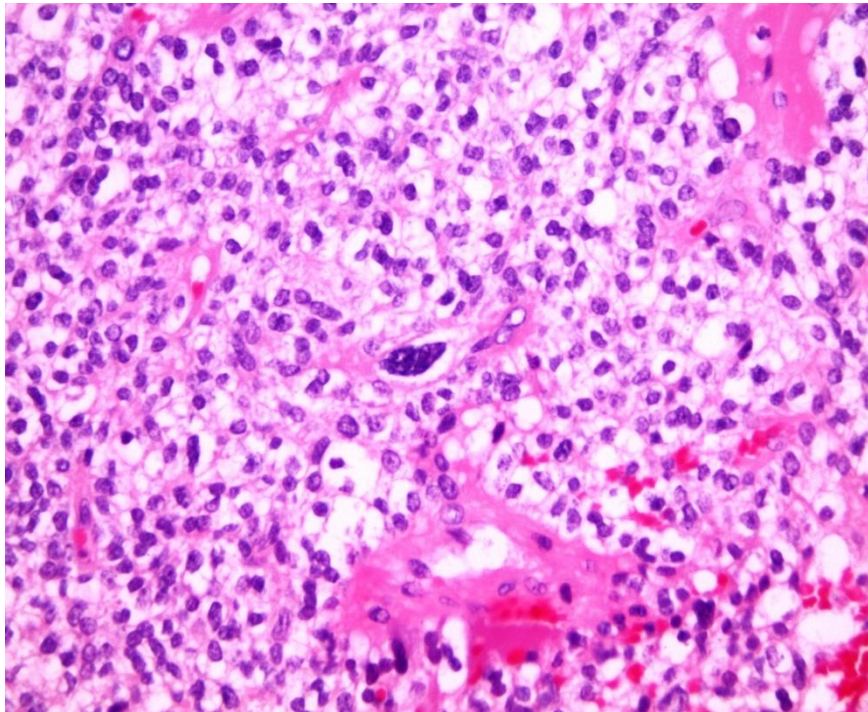
**Resim-8:** Paratiroid adenomunda mitoz (HEEx40).



**Resim-9:** Paratiroid adenomunda p53 boyanması (x20).



**Resim-10:** Paratiroid adenomunda p53 boyanması (x40).



**Resim-11:** Paratiroid adenomunda pleomorfizm (HE x40).

**Tablo-9: Çalışmamıza dahil ettiğimiz 1-30. vakalar.**

SIRA NO	CİNSİYET	YAŞ	ADENOM									NORMAL PARATIROID	
			ÇAP	PLM	MİTOZ	NEKROZ	KAP.İNV.	VASK.İNV.	PER.İNV.	P53	Ki67	P53	Ki67
1	K	52	0,6	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	34	10	0	3
2	K	65	0,8	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	42	14	2	3
3	K	22	0,8	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	12	23	1	4
4	K	32	3	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	27	14	1	3
5	K	63	2,3	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	23	12	2	2
6	K	58	1,8	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	45	5	2	4
7	K	74	1,3	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	5	13	1	3
8	K	34	1,6	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	38	15	1	5
9	K	55	0,8	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	2	10	1	3
10	K	43	1,3	(+)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	6	7	1	3
11	K	76	2,2	(+)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	15	9	0	3
12	K	53	2	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	19	11	0	4
13	K	34	3,5	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	27	7	1	3
14	K	61	1	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	30	6	2	2
15	K	51	1,3	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	17	20	1	4
16	K	38	2,5	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	3	8	1	2
17	K	71	1,6	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	15	10	1	3
18	K	63	1,2	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	20	9	2	3
19	K	68	1,5	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	15	6	1	2
20	K	57	1,5	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	34	16	2	3
21	K	60	1,5	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	36	7	1	3
22	K	52	1,5	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	9	10	2	2
23	E	68	1,4	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	24	14	2	3
24	K	49	1,8	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	42	22	1	4
25	E	73	1,5	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	37	18	0	3
26	K	70	2	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	29	20	0	3
27	K	65	1,3	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	35	15	1	4
28	K	68	2,4	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	19	13	2	2
29	K	58	1,6	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	5	5	1	0
30	K	50	0,8	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	26	10	2	0

**PLM:** Pleomorfizm.

**KAP.İNV:** Kapsül invazyonu.

**VASK. İNV:** Vasküler invazyon.

**PER. İNV:** Perinöral invazyon.

**Tablo-10:** Çalışmamıza dahil ettiğimiz 31-59. vakalar.

SIRA NO	CİNSİYET	YAŞ	ADENOM									NORMAL PARATİROİD	
			ÇAP	PLM	MİTOZ	NEKROZ	KAP.İNV.	VASK.İNV.	PER.İNV.	P53	Ki67	P53	Ki67
31	E	68	1,8	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	19	23	1	2
32	K	36	0,6	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	7	10	2	1
33	K	47	1,2	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	23	10	1	1
34	K	36	1,5	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	21	4	1	2
35	K	54	1,5	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	13	6	1	0
36	K	37	1,5	(-)	2	(-)	(-)	(-)	(-)	42	22	1	1
37	E	67	0,8	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	22	9	1	3
38	K	49	1	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	36	7	1	2
39	K	50	3	(-)	2	(-)	(-)	(-)	(-)	45	22	2	4
40	K	60	2,5	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	31	11	2	1
41	K	42	2,3	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	28	18	0	2
42	K	36	1,5	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	8	10	0	2
43	K	43	2,7	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	30	24	0	3
44	K	51	1,8	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	25	12	0	1
45	K	54	1,4	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	29	22	1	2
46	K	52	2,2	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	42	10	1	2
47	K	45	3	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	20	19	2	1
48	E	59	1,5	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	30	9	1	3
49	E	63	0,7	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	23	21	2	4
50	E	63	0,8	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	30	18	1	2
51	K	54	7	(+)	2	(-)	(-)	(-)	(-)	20	25	0	2
52	K	59	1,2	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	23	8	0	2
53	K	45	1	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	5	8	0	3
54	K	40	2,4	(-)	2	(-)	(-)	(-)	(-)	32	22	0	1
55	K	61	0,7	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	4	5	1	0
56	K	61	0,9	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	18	8	1	0
57	E	69	0,9	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	20	20	1	2
58	K	77	0,9	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	25	7	2	1
59	K	65	1	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	37	12	1	3

**PLM:** Pleomorfizm.

**KAP.İNV:** Kapsül invazyonu.

**VASK. İNV:** Vasküler invazyon.

**PER. İNV:** Perinöral invazyon.

**Tablo-11:** Çalışmamıza dahil ettiğimiz 60-86. vakalar.

SIRA NO	CİNSİYET	YAŞ	ADENOM									NORMAL PARATIROID	
			ÇAP	PLM	MİTOZ	NEKROZ	KAP.İNV.	VASK.İNV.	PER.İNV.	P53	Ki67	P53	Ki67
60	K	64	0,8	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	17	6	2	1
61	E	59	1,7	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	20	18	1	2
62	K	43	3	(+)	14	(-)	(-)	(-)	(-)	50	45	2	2
63	K	63	2	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	11	8	1	1
64	K	76	0,7	(+)	3	(-)	(-)	(-)	(-)	40	19	2	5
65	K	66	1,1	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	32	28	0	1
66	E	56	1,8	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	5	6	0	0
67	E	65	1,5	(+)	5	(-)	(-)	(-)	(-)	48	32	1	4
68	K	67	2	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	10	6	2	1
69	E	48	1,3	(+)	2	(-)	(-)	(-)	(-)	15	10	1	1
70	K	33	1,2	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	12	5	1	0
71	K	40	3,8	(+)	5	(-)	(-)	(-)	(-)	100	40	2	5
72	K	52	1,2	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	20	18	1	3
73	K	53	1,6	(-)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	32	17	1	3
74	E	19	1	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	5	9	1	2
75	K	54	1,5	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	12	16	1	4
76	K	41	2	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	30	9	0	1
77	K	61	1,4	(-)	0	(-)	(-)	(-)	(-)	12	8	0	0
78	K	73	1,4	(+)	1	(-)	(-)	(-)	(-)	500	20	2	4
86	K	48	1,7	(+)	5	(-)	(-)	(-)	(-)	42	30	0	4

**PLM:** Pleomorfizm.

**KAP.İNV:** Kapsül invazyonu.

**VASK. İNV:** Vasküler invazyon.

**PER. İNV:** Perinöral invazyon.



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Primer hiperparatiroidizm, diyabetes mellitus ve hipertansiyondan sonra en sık görülen üçüncü endokrin bozukluktur. Aynı zamanda hiperkalseminin en sık nedenidir. Primer hiperparatiroidizm; paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi ve nadiren de paratiroid karsinomunun klinik sonucudur. Primer hiperparatiroidizmin en sık nedeni paratiroid adenomlarıdır (1).

Paratiroid tümörogenesi, birçok genetik anormalliği içeren kompleks bir süreçtir. Paratiroid adenomlarının patogeneğinde MEN1 tümör süpresör geni, siklin bağımlı kinaz inhibitörü-1 (CDK1), beta katenin gibi birçok genin mutasyonu rol oynar. Primer hiperparatiroidizimli hastalarda malign transformasyon görülebilmektedir. Bu hastalarda paratiroid karsinomu gelişimi %1'den düşük orandadır. Paratiroid karsinom patogeneğinde yaklaşık %70 siklin bağımlı kinaz-73 (HRPT2/CDC73) ve daha nadir olarak da MEN1 tümör süpresör genlerinin mutasyonu rol alır (45).

Paratiroid neoplazmaları adenomlar ve karsinomlardan oluşmaktadır. Bu iki neoplazm farklı özellikler taşısa da sadece histopatolojik bulgularla ayırıcı tanı bazen güç olabilir. Adenomlarda sıklıkla esas hücreler ve oksifil hücrelerin karışık olarak izlendiği bir morfoloji vardır. Hücreler; tabakalar, yuvalar, nodüller, kordonlar, rozetler veya folliküler hatta papiller yapılar oluşturacak şekilde dizilebilirler (11). Kalın fibröz bantlar, mitotik aktivite, trabeküler büyüme paterni ile kapsüller, vasküler veya çevre dokuya invazyon paratiroid karsinomu için karakteristik olsa da fibröz bantlar, mitotik aktivite ve trabeküler patern gibi morfolojik değişiklikler paratiroid adenomlarında da görülebilir (43).

Pek çok benign endokrin tümörde görüldüğü gibi adenom hücrelerinde de belirgin pleomorfizm izlenebilir. Adenomların içinde atipik, pleomorfik hücreler bulunabilir ve endokrin atipi olarak adlandırılan bu durum malignite kriteri olarak kullanılmamalıdır (30-32).

Ki-67, hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösteren protein olup, tüm tümörlerde mitotik indeks ve tümör gradelemesinde sıklıkla kullanılır. İmmunohistokimya yöntemi ile Ki-67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferasyon indeksini gösterir. Agresif tümörlerde bu oran yüksektir. Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, özofagus, böbrek ve prostat kanseri, malign melanom, nonhodgkin lenfoma, glial tümörler vs.) yüksek Ki-67 oranı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (46).

Proliferasyon aktivite indeksini belirlemek için kullanılan Ki67 immünohistokimyasal boyaması ayırıcı tanıda oldukça yararlıdır. Benign-malign ayırımında oldukça güvenli bir belirteç olmasının yanında hastaların yakın takibinin kararına da yardımcı olabilir. Ki-67 indeksi yüksek olan vakalar cerrahi sonrası daha yakından takip ve tedavi edilmelidir (47). Paratiroid neoplazm ve hiperplazilerinde de Ki67 yardımcı parametre olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.

İlksu Gözü ve ark.'nın (48) yaptıkları bir çalışmada Ki-67 indeksinin ortalama değeri adenomlarda  $2.48 \pm 2.61$  (%0.01-10), periferik dokuda ise  $0.17 \pm 0.50$  (%0-0.5) olarak bulunmuştur. Adenomlarda Ki-67 indeksi periferik dokudan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak Ki-67 indeksi ile klinik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Normal paratiroid dokusunda Ki67 ekspresyonu bazı çalışmalarda hiç gözlenmemiş ve boyanma sıfır olarak değerlendirilmiştir (43). Bazı literatürlerde ise median değeri %0,08 olarak bulunmuştur (49). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada paratiroid adenomlarında Ki-67 indeksi, %1.36-3.3 arasında değişen sıklıklarda saptanmıştır (48). Paratiroid karsinomlarındaki Ki67 indeksi ise %6'dan daha yüksek oranlarda bulunmuştur (49).

Bizim çalışmamızda x40 objektif ile 1000 hücredeki nükleer boyanma gösteren hücre sayıları değerlendirildi ve periferik paratiroid dokusunda Ki67 median değeri 2 (0-5) hücre, adenomlarda Ki67 indeksinin median değeri 12 (4-45) hücre olarak bulundu. Adenomlar ve çevre paratiroid dokusundaki Ki67 ekspresyonları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı

derecede bir boyanma farklılığı tespit edildi ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,408$ ). Bulgularımız bu literatür sonucu ile uyumluluk gösterdi.

p53 insan kanser biyolojisinde oldukça fazla çalışılmış genlerden biridir (50). Bu gen kromozom 17'nin kısa kolunda yer alır (42, 51). p53 normalde tümör supresör geni olarak görev alır (50-52).

p53 insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan gendir ve inaktivasyonu insan karsinogenezinde anahtar olay olarak kabul edilmektedir (42, 53-55). İnsan tümörlerinin yarısından fazlasında p53 mutasyonları saptanmıştır (52, 56-57).

Doğal tip p53 tüm normal memeli hücrelerinin nükleuslarında bulunur (58). p53 oldukça kısa ömürlü bir proteindir. Bu nedenle p53 protein konsantrasyonu genellikle immünohistokimyasal olarak saptanamayacak düzeydedir (50, 51, 58). p53 genindeki mutasyonlar daha uzun ömürlü ürün oluşumuna neden olur (51, 57-59).

Fonksiyonel doğal tip p53'ün yokluğunda hücrelerde genetik hasar birikir ve bu hücreler artmış genetik instabilite gösterirler (50, 51). Bu etkilerinin yanı sıra p53 yokluğu, anormal hücre büyümesine de yol açar (52, 58).

p53 proteini normal dokularda DNA'ya hasar verici ajanlara yanıt olarak hızla artar (59). Bu gendeki mutasyonlar p53 fonksiyonlarının kaybına, onkojenik fonksiyonların kazanımına neden olur (59).

Bizim kullandığımız p53 immünohistokimyasal boyaması, mutant p53'e sahip hücreleri boyayarak, bize genetik anomaliye sahip paratiroid hücrelerini göstermede yardımcı olmaktadır. Literatürde paratiroid neoplazmlarındaki boyanma oranı %0 ile %52,4 arasındadır. Tek bir p53 alelindeki anormallik paratiroid adenomlarının bir kısmının patogenezinde rol oynamaktadır. Fakat p53 genindeki daha belirgin bir mutasyon durumunda paratiroid karsinomu meydana gelebilmektedir (43, 60).

Ricci ve ark.'nın (1) bir çalışmasında; hiperplastik ve adenomatöz paratiroidlerde p53'ün ayırıcı tanıda bir belirleyici olarak kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. Hiperplazileri ve adenomları içeren primer hiperparatiroidizmi 40 vakayı ele almışlar ve bu vakalara p53 ve Ki67

immünohistokimyasal boyamalarını uygulamışlardır. 21 adenom vakasının 11'inde (%52,4'ü), hiperplastik paratiroidlerin %66,7'sinde p53 ekspresyonunu gözlemişlerdir. Ki67 ise hiperplastik paratiroidlerde %50, adenomlarda ise %57,2 oranında pozitiflik göstermiştir. Çalışmanın sonucunda; p53 proteininin immünoaktivitesi daha çok hiperplastik lezyonlarda görülürken, Ki67 pozitifliğine ise daha çok adenomlarda rastlandığını vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda adenom tanılı vakalar ile çevre normal paratiroid dokusunda p53 boyanması açısından farklılık vardı, fakat istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ( $p=0,240$ ;  $r=0,128$ ). Çalışmamızda normal paratiroid ile adenomlardaki Ki67 ekspresyonları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi ( $p<0,001$ ;  $r=0,408$ ).

Vargas ve ark. (61) bir çalışmalarında paratiroid adenomlarında p53 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Adenomlarda p53 boyanmasına rastlamamışlar sadece paratiroid karsinomlarında p53 ekspresyonunu tespit etmişlerdir.

Ki-67 proliferasyon indeksi, mitoz sayısı ile karşılaştırıldığında daha sensitiftir. Çünkü bu yöntemle yalnızca mitoz fazındaki hücreler değil, aynı zamanda proliferatif fazdaki tüm hücreler belirlenebilmektedir. Genel olarak mitoz sayısı ile iyi korelasyon gösterir. Bu protein, tüm proliferatif hücrelerde (normal hücre veya tümör hücresi) immünohistokimyasal olarak nükleer boyanma paterni gösterir.

Paratiroid karsinomlarının %80'inde mitotik aktivite mevcuttur. Fakat paratiroid adenom ve hiperplazilerinde de mitotik figürler görülebilir. Benign-malign ayırımında mitoz tek başına yeterli kriter değildir (62).

Szende ve ark. (34) hiperparatiroidizm semptomları ile opere edilen 105 vakayı değerlendirmişlerdir. Olguların 52 tanesi paratiroid hiperplazisi, 50 tanesi paratiroid adenomu ve 3 tanesi de paratiroid karsinomu tanısı almıştır. Hiperplazi ve adenom vakalarında nadiren mitoz (<%2) izlemelerine rağmen karsinomlarda tümör hücrelerinde %3 oranında apopitoz ve %4 oranında mitoz tespit etmişlerdir. Paratiroid malign tümörlerinin çok az bir kısmında düşük apopitoz ve mitoz izlediklerini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada ayrıca 105 vakaya bcl2 ve p53 immünohistokimyasal boyamalarını uygulamışlardır. Sonuçta p53 ve Bcl2 oranlarının adenomlarda hiperplazilere göre hafifçe yüksek olduğunu görmüşlerdir. Karsinomlarda ise p53 boyanmasını daha kuvvetli gördüklerini bildirmişlerdir (34).

Bizim çalışmamızda 86 adenom olgumuzun hematoksilin&eoizin boyalı preparatlarında x40 objektif ile 50 büyük büyütme alanında mitotik hücreleri saydık. Değerlendirme sonucunda mitoz sayılarının median değeri 0 (0-14) mitotik hücre olarak saptadık.

Bizim adenom vakalarımızda bulduğumuz 1000 hücredeki p53 boyanmasının median değeri 23 (2-500) hücre idi. Normal paratiroid dokusundaki p53 boyanmasının median değeri ise 1 (0-2) idi. Çalışmamızda adenomlardaki p53 boyanmasının normal paratiroid dokusundan daha fazla oranda olduğunu gördük. Fakat bu bulgu tanıda yardımcı olacak kadar istatistiksel olarak anlamlı değildi. İstatistiksel olarak  $p > 0,005$  idi ( $p = 0,240$ ;  $r = 0,128$ ).

Benzer olarak Lumachi ve ark. (44) 15 paratiroid karsinomu vakasında p53 ve Ki67 ekspresyonlarını değerlendirmişlerdir. Randomize seçilen birçok alanda sayılan 1000 hücredeki Ki67 ekspresyonu %13,9, p53 ekspresyonu ise %38,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışma grubunda 50 alanda x40 objektifle sayılan mitoz sayıları da 5-25 bulunmuştur. Bu çalışma ile mitotik indeksin, Ki67 ve p53'ün paratiroid karsinomlu vakalarda hastaların kliniği ve survisi açısından yararlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda adenomlarda x40 objektifle incelediğimiz 50 alanda sayılan mitoz sayılarının median değeri 0 (0-14) idi. Ayrıca adenomlardaki Ki67 ekspresyonunun median değeri 12 (4-45) idi. Olgularımızdaki mitoz ve Ki67 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,483$ ).

Hadar ve ark. (43) bir çalışmalarında 26 paratiroid adenomu ve adenom çevresindeki normal paratiroid dokusunu p53, Ki67 ve Bcl2 immünohistokimyasal boyamalarıyla değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada Ki67 adenom çevresi normal paratiroid dokusunda boyanma göstermezken, adenom alanında %56 vakada boyanma göstermiş. p53 de normal paratiroid

dokusunda boyanma göstermemiş, fakat adenomların sadece %4'ünde pozitiflik göstermiştir. Bcl2 ise %31 normal dokuda, %73 oranında adenom alanında boyanma göstermiştir.

Bu çalışmada Ki67 ekspresyonunun adenomlara ve klonal proliferasyona dikkat çekme açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca zayıf p53 boyanması ve kuvvetli Bcl2 pozitifliğinin de yavaş progresyon gösteren tümörlerde görüldüğü söylenmiştir (43).

Bizim çalışmamızda da normal paratiroid dokusundaki p53 boyanmasının median değeri 1 (0-2) hücre, adenomlardaki p53 boyanmasının median değeri ise 23 (2-500) hücre idi. Normal dokudaki Ki67 ekspresyonunun median değeri 2 (0-5) hücre olup adenomlardaki Ki67 ekspresyonu median değeri ise 12 (4-45) idi. Bizim olgularımızda adenomlarda, normal paratiroid dokusuna oranla belirgin olarak artmış p53 ve Ki67 ekspresyonu saptadık. Fakat normal paratiroid dokusundaki p53 ve adenomlardaki p53 ekspresyonu arasında tanıya yardımcı olabilecek anlamlı bir fark bulunamazken ( $p=0,240$ ;  $r=0,128$ ), çevre normal paratiroid dokusu ile adenomlardaki Ki67 ekspresyonu arasında anlamlılık mevcuttu ( $p<0,001$ ;  $r=0,408$ ).

Ki67 çeşitli tiplerdeki tümörlerde ve birçok lezyonda hücre proliferasyonunu değerlendirmede kullanılmaktadır. Hücre siklusunda G0 hariç tüm fazlardaki hücrelerde boyanma gözlenir. Yüksek Ki67 değerleri agresif tümörlerde saptanır. Bazı otörler hiperplastik ve adenomatöz paratiroidlerde hücre proliferasyon oranını normal paratiroid dokusundan yüksek bulmuşlardır (49, 63).

Saggiorato ve ark. (64) bir çalışmalarında 63 paratiroid hiperplazisi, 45 paratiroid adenomu ve 24 paratiroid karsinomu tanılı olguda galectin-3 ve Ki67 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Hiperplazi ve adenomlar galectin-3 ile negatif boyanırken, karsinomlar pozitif boyanmıştır. Hiperplastik lezyonlar çok düşük Ki67 değerlerine sahipken (%0,1-0,23) adenomlarda hafif artmış Ki67 ekspresyonu (%1,9-%2,4) izlenmiştir. Karsinomlarda ise %67,5 (%10-%380) oranında çok yüksek Ki67 proliferasyon indeksine rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda adenomlarda bulduğumuz ki67 ekspresyonunun median

değeri 12 (4-45) olup yukarıdaki çalışmadaki ulaşılan veriler ile benzerlik göstermektedir.

Piero ve ark. (65) 78 paratiroid hiperplazi olgusunu FAS (Fatty Acid Synthase), p53 ve Ki67 ekspresyonları açısından değerlendirmişlerdir. FAS ekspresyonu %35,8 iken p53 ekspresyonu %19,2 ve Ki67 ekspresyonu ise %22,5 oranında bulunmuş. Bu çalışmada FAS ekspresyonu özellikle kronik renal yetmezlikli ve aynı zamanda paratiroid hiperplazili vakalarda görülmüştür. Ki67 ile FAS arasında korelasyon izlenmemiştir. p53 ekspresyonunun da FAS ile korele olarak paratiroid hiperplazilerindeki oranlarına dikkat çekilmiştir.

Bir başka çalışmada 2 tanesi atipik adenom, 1 tanesi lipoadenom olan toplam 15 paratiroid adenomu olgusuna PCNA (Prolifere Hücre Nükleer antijeni) ve Ki67 immünohistokimyasal boyamaları uygulanmıştır. Hastaların tümü kadın olup yaş ortalaması 58 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada bez ağırlıkları ortalama 1,69 gr olarak bildirilmiştir. Ki67 indeksi ortalama değeri %4,26 olarak saptanmıştır. PCNA ortalama değeri ise %93,2 olarak belirlenmiştir (66).

Bu çalışmada ayrıca bez ağırlıklarının serum parathormon düzeyleri üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. Baskın olan hücre tiplerinin serum parathormon düzeyleri, PCNA indeksi, Ki-67 indeksi üzerine anlamlı etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Sonuçta da paratiroid adenomlarının esas hücre, özellikle berrak esas hücrelerin neoplastik proliferasyonları sonucu meydana geldiği yönünde de bir yorum yapılmıştır (66).

Bizim 86 paratiroid adenomlu olgumuzun %84,9'u kadın olup yaş ortalaması 54,5 idi. Ayrıca benzer şekilde yaşların median değeri 55,5 (19-77) idi. Fakat bizim çalışmamızda farklı olarak atipik adenom ve paratiroid neoplazilerini çalışmamıza dahil etmedik. Sadece paratiroid adenomu tanısı olan vakaları ele aldık. Bu sebeptendir ki bizim bulduğumuz Ki67 proliferasyon indeksi değerleri daha düşüktür (median Ki67 değeri 12 (4-45)).

Paratiroid adenomu tanısı almış 86 vakayı dahil ederek yaptığımız bu çalışmada, adenom boyutunun p53 ekspresyonuyla korele olmadığını saptadık. Fakat adenom boyutu ile Ki67 ekspresyonu arasında anlamlı bir

ilişki olduğunu gördük ( $p=0,038$ ;  $r=0,224$ ). Ayrıca çalışmamızda adenomdaki p53 ekspresyonunun çevre paratiroid dokusundaki p53 ekspresyonundan fazla olduğunu fakat bu değerlerin tanıya destek olacak derecede anlamlı olmadığını tespit ettik.

Adenom ve çevre paratiroid dokusundaki Ki67 ekspresyonunun ise anlamlı derecede farklılık gösterdiğini gördük ( $p<0,001$ ;  $r=0,408$ ).

Paratiroid adenomlarının histopatolojik değerlendirilmesi sırasında rutin olarak p53 ve Ki67 immünohistokimyasal boyamaları kullanılmamaktadır. Bu çalışmada paratiroid lezyonlarında rutinde kullanmadığımız Ki67 proliferatif belirteci ile p53 belirtecinin ekspresyonlarını değerlendirmeyi hedefledik. Adenomlardaki ekspresyon farklarının mitoz, çap, pleomorfizm gibi diğer parametrelerle olan ilişkisini değerlendirdik. Aynı zamanda adenom vakalarını seçerken mutlaka perifer dokusu içeren örnekleri çalışmamıza dahil ettik. Bazı olgularda paratiroid adenom çaplarının çok küçük olması, normal paratiroid dokusu ile adenom arasında ayırıcı tanı güçlüğüne neden olmaktadır. Böyle durumlarda p53 ve Ki67 belirteçlerinin önemi artmaktadır.

Sonuç olarak; normal paratiroid dokusu ile paratiroid adenomunun ayırıcı tanısında Ki67 immünohistokimyasal boyamasının çok faydalı olduğu, tanı sürecinde değerlendirilmesi gerektiği kanaatine vardık. p53 immünohistokimyasal boyamasının adenom tanısında çok yararlı olmasa da kromozomda meydana gelen mutasyon açısından uyarıcı olabileceği sonucuna vardık.

Bu çalışmada; perifer doku ile adenom arasındaki ekspresyon farklılıklarını ortaya koymak istedik. Ayrıca bunun dışında bu markerların yüksek ekspresyonlarının tümörlerdeki agresif davranışı ve nüks potansiyelini belirlemedeki etkileri göz önünde tutularak, rutinde kullanılmasının tanı veya takip açısından faydalı olacağına dikkat çekmek istedik.



## KAYNAKLAR

1. Francesca R, Pietro Luigi M, Valeria S, et al. P53 as a marker of differentiation between hyperplastic and adenomatous parathyroids. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:229-35.
2. Sargin H, Erkal F, Sönmez B, et al. Proliferation activity in parathyroid adenomas and its relation to the clinical parameters. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2006;3:57-61.
3. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: Technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR* 2007;188:1706-15.
4. Herrera MF, Dominguez G. A parathyroid embryology, anatomy and pathology in textbook of endocrine surgery. 1st edition. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1997. 277-283.
5. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Oertli D, Udelsman R (eds). 2nd edition. New York: Springer; 1984;95:14-21.
6. Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976;183: 271-5.
7. Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol* 1938; 46: 133-49.
8. Özarmağan S, Tezelman S. Paratiroid hastalıkları. G. Kalaycı (ed). Genel Cerrahi cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. 467-80.
9. Sadler G, Clark O, Van Heerden A, et al. Thyroid and parathyroid. 8th edition. Principles of surgery. Parathyroid glands 1999. 1694-710.
10. Altaca G, Onat D. Temel cerrahi. Tiroidektomi komplikasyonları. Sayek İ (ed). 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 1621-31.
11. William KO, Patrick CN. Netter's essential histology of endocrine system. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. 230-1.
12. Victor PE. Di fiore's atlas of histology with functional correlations. Demir R (ed). 10th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. 338-41.
13. Karakoç DH. Sıvı ve elektrolit metabolizması ve bozuklukları. Sayek İ (ed). 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004:82-83.
14. Guyton and Hall. Tıbbi fizyoloji. Çavuşoğlu H, Aydoğan S (eds). Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D Vitamini, kemik ve dişler. 9. edisyon. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. 992-5.
15. Usman A, Konan A, Sayek İ, et al. Paratiroid hastalıkları. Sayek İ (ed). Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 1631-48.
16. Ritz E, Matthias S, Siedel A. Distributed calcium metabolism in renal failure pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney International* 1994;37-42
17. Hatemi H (ed). Klinik endokrinoloji. İstanbul: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları;1998. 2:1-18

18. Clark OH. Diagnosis of primary hyperparathyroidism. Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: Saunders Comp; 1997. 297-358.
19. Bařer H, akal E, zcan T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: A case report. Ankara Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2009;8:41-4.
20. Jansson S, Grimby G, Hange I, et al. Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. Eur J Surg 1991;157:13-16.
21. Bringhurst F, Demay R, Kronenberg H, et al. Hormones and disorders of mineral metabolism. Wilson JD, Foster DW (eds). Williams textbook of endocrinology. 9th edition. Philadelphia: W.B.Saunders Comp;1998. 1173-5.
22. Gregory PS, Orlo HC, Jon AH, et al. Thyroid and parathyroid. 8th edition. Principles of surgery: the parathyroid glands; 1999. 1694-710.
23. Sato H, Abe K, Oshima N, et al. Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and h.pylori infection. Internal Medicine 2002;41:377-80.
24. Joborn C, Joborn H, Rastad J, et al. Maximal isokinetic muscle strength in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. Br J Surg 1988;75:77-80.
25. Johnson W, J. Mc Carthy, Heerden J, et al. Results of subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. Am J Med 1988;84:23-32.
26. Colliander BE, Strigard K, Westbland P, et al. Muscle strength and endurance after surgery for primary hyperparathyroidism. Eur J Surg 1998;164:489-94.
27. Chan AK, Duh QY, Katz MH, et al. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case control study. Ann Surg 1995;222:402-12.
28. Hamamcı EO, Erverdi N, Rasa K. Paratiroid cerrahisinde deneyimlerimiz. Ulusal Cerrahi Dergisi 2000;16:49-55.
29. Flint RS, Harman R, Carter J, et al. Primary hyperparathyroidism: referral patterns and outcomes of surgery. ANZ J Surg 2002;72:200-3
30. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al (eds). Pathologic basis of disease. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. 738-43
31. Mocan Kuzey G. Temel patoloji. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007. 767-9.
32. Deutch SR, Jensen MB, Christiansen PM, Hessev I. Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. World J Surg 2000;24:102-7.
33. Rosai J (ed). Rosai and Acherman's surgical pathology. 10th edition. New York: Elsevier;2011. 565-576.
34. Szende B, Farid P, Vegso G, et al. Apoptosis and p53, Bcl-2 and Bax gene expression in parathyroid glands of patients with hyperparathyroidism. Pathol Oncol Res 2004;10:98-103.

35. Huisman MA, De HE, Grote JJ. Cholesteatoma epithelium is characterized by increased expression of Ki-67, p53 and p21, with minimal apoptosis. *Acta Otolaryngol* 2003;123:377-82.
36. Oosterhuis J, Wolter A, Rene FM, et al. MIB-1 as a Proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. Clinical significance and comparison with other prognostic factors. *Cancer* 2000;11:2598-605.
37. Volmar K, Chan TY, De Marzo AM, Epstein JL. Von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J Surg Path* 2003;23:1243-52.
38. Popov Z, Hoznek A, Clombel M, et al. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1997;15:1472-81.
39. Compérat E, Camparo P, Haus R, et al. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases. *Virchows Arch* 2006;448:319-24.
40. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182:311-22.
41. Rosai J, Bladder in Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th edition. China: Mosby; 2004. 1317-59.
42. Ribeiro-Silva A, Ramalho LNZ, Garcia SB, et al. The relationship between p63 and p53 expression in normal and neoplastic breast tissue. *Arc Lab Med* 2003;127:336-40.
43. Hadar T, Shvero J, Yaniv E, et al. Expression of p53, Ki-67 and Bcl-2 in parathyroid adenoma and residual normal tissue. *Pathol Oncol Res* 2005;11:45-9.
44. Lumachi F, Ermani M, Marino F, et al. PCNA, Ki-67 immunostaining, p53 activity and histopathological variables in predicting the clinical outcome in patients with parathyroid carcinoma. *Anticancer Res* 2006;26:1305-8.
45. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:491-502.
46. Dahmoun M, Boman K, Cajander S, et al. Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1737-43.
47. Farnebo F, Auer G, Farnebo LO, et al. Evaluation of retinoblastoma and Ki-67 immunostaining as diagnostic markers of benign and malignant parathyroid disease. *World J Surg* 1999;23:68-74.
48. Ilikso H, Ege A, Sargin H, et al. Proliferation activity in parathyroid adenomas and its relation to the clinical parameters. *Turkish J End* 2006;3:57-61.
49. Abbona GC, Papotti M, Gasparri G, et al. Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki 67 immunostaining. *Hum Pathol* 1995;26:135-138.

50. Irwin MS, Kaelin Jr WG. Role of the newer p53 family proteins in malignancy. *Apoptosis* 2001;6:17-29.
51. Shimizu T, Oga A, Murakami T, et al. Overexpression of p53 protein associated with proliferative activity and histological degree of malignancy in solar keratosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;199:113-8.
52. Hall PA, Campbell SJ, O'Neill M, et al. Expression of the p53 homologue p63 and Np63 in normal and neoplastic cells. *Carcinogenesis* 2000;21:153-60.
53. Parsa R, Yang A, McKeon F, et al. Association of p63 with proliferative potential in normal and neoplastic human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1999;113:1099-105.
54. Batinac T, Zamolo G, Jonjic N, et al. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004;90:120-32.
55. Liang SB, Ohtsuki Y, Furihata M, et al. Sun exposure and aging dependent p53 protein accumulation results in growth advantage for tumour cells in carcinogenesis of nonmelanocytic skin cancer. *Virchows Archiv* 1999;434:193-9.
56. Lu S, Tiekso J, Hietanen S, et al. Expression of cell-cycle proteins p53, p21 (WAF-1), PCNA and Ki-67 in benign, premalignant and malignant skin lesions with implicated HPV involvement. *Acta Derm Venereol* 1999;79:268-73.
57. Marchesa P, Fazio VW, Oliart S, et al. Perianal Bowen's disease: a clinicopathologic study of 47 patients. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1286-93.
58. Hannuksela-Svahn A, Pakko P, Autio P, et al. Expression of p53 protein before and after PUVA treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1999;79:195-9.
59. Szekeres G, De Giacomoni P. Ki-67 and p53 expression in cutaneous Bowen's disease: an immunohistochemical study of fixed-embedded tissue selections *Acta Derm Venereol* 1994;74:95-7.
60. Cryns VL, Rubio MP, Thor AD, et al. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 1320-4.
61. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, et al. The role of prognostic markers (MIB1, RB, and bcl-2) in the diagnosis of parathyroid tumors. *Mod Pathol* 1997;10: 12-7.
62. Wang O, Wang C, Shi J, et al. Expression of Ki67, galectin 3, fragile histidine triad, and parafibromin in malignant and benign parathyroid tumors. *Chinese Medical Journal* 2012;125:2895-901.
63. Wang W, Johansson H, Kvasnicka T, et al. Detection of apoptotic cells and expression of Ki-67 antigen, Bcl-2, p53 oncoproteins in human parathyroid adenoma. *APMIS* 1996;104:789-96.
64. Saggiorato E, Bergero N, Volante M, et al. Galectin 3 and Ki-67 expression in multiglandular parathyroid lesions. *Am J. Clin. Pathol* 2006;126:59-66.

- 65.** Piero L, Alo P, Visca S.M, et al. Immunohistochemical study of fatty acid synthase, Ki67, proliferating cell nuclear antigen and p53 expression in hyperplastic parathyroids. *Ann Diagn Pathol* 1999;3:287-93.
- 66.** Demiralay E, Altaca G, Demirhan B. Morphological evaluation of parathyroid adenomas and immunohistochemical analysis of PCNA and Ki-67 proliferation markers. *Turk Patoloji Derg* 2011;27:215-20.

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecinde katkıları olan sayın hocam Doç. Dr. Özlem Saraydaroğlu'na, anabilim dalı başkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Şahsine Tolunay'a, uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ömer Yerci, Prof. Dr. Sema Baykara, Doç. Dr. Ülviye Yalçınkaya, Doç. Dr. Şaduman Balaban Adım, Doç. Dr. Elif Ülker Akyıldız, Doç.Dr. Hülya Öztürk Nazlıoğlu, Yrd. Doç. Dr.Berna Aytaç, Uzm. Dr. Nesrin Uğraş, Uzm. Dr. Fatma Öz Atalay'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim süresini birlikte geçirdiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma her türlü destekleri, katkıları ve eşsiz dostlukları için teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca her türlü desteği bir an bile esirgemeyen canım aileme ve 4 yıl boyunca yanımda olan biricik kızım, minik prensesim Beren'e sonsuz sabır ve desteği için çok teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

29.11.1975 tarihinde İzmir’de doğdum. İlkokul eğitimimi 1981-1986 yılları arasında İzmir Cevdet Güçlüer İlkokulu’nda, ortaokul eğitimimi ise 1986-1990 arasında İzmir Özel Fatih Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 1990-1993 yıllarında İzmir Özel Fatih Fen Lisesi’nde lise eğitimimi aldım. 1994’te başladığım Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi’nden 2000 yılında mezun oldum.

2001’de Manisa’nın Saruhanlı ilçesinde Mütevelli Sağlık Ocağı’nda göreve başladım ve 4 yıl pratisyen hekim olarak çalıştım. 2005 yılında Bursa’nın Mudanya ilçesine tayin oldum ve 3 no’lu Sağlık Ocağı’nda 4 yıl sorumlu hekim olarak görev yaptım. 2009 yılı Eylül döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım. Bir kız çocuk annesiyim.