

PARATIROID ADENOMU VE HİPERPLAZİSİNİN HİSTOPATOLOJİK AYRIMI

Histopathological Differentiation of Parathyroid Adenoma and Hyperplasia

İbrahim İBİLOĞLU¹, Mustafa KÖSEM², İsmail YILDIZ³

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR, TÜRKİYE

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, SAKARYA, TÜRKİYE

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, DİYARBAKIR, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisinin ayırımında kullanılan histopatolojik bulgular, bu iki patolojiyi ayırmada her zaman yeterli olamamaktadır. Paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazilerinin birbirinden ayrımı tedavi farklılıkları nedeni ile önemlidir. Bu çalışmada, paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisinin histopatolojik ayrımı araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubu, 60 paratiroid adenomu, 35 paratiroid hiperplazisi ve 20 normal paratiroid bezi olgusundan meydana gelmekte olup bu gruplar arasında 18 ana histolojik parametre ile 27 alt histolojik parametre araştırıldı.

Bulgular: Histopatolojik incelemede, kenarda normal paratiroid bezi varlığı, paratiroid adenomlarının %71.6'sında görülürken, paratiroid hiperplazilerinin hiçbirinde gözlenmedi. Belirgin (+++) kapsül kalınlığı, paratiroid adenomlarının %28.3'ünde izlenirken, paratiroid hiperplazilerinin hiçbirinde yoktu. Paratiroid hiperplazilerinin %48.6'sında ve paratiroid adenomlarının %10'unda (+) kapsül kalınlığı izlendi. Orta derece ve belirgin yağ hücresi varlığı (++) ve (+++) paratiroid adenomu vakalarının toplam %6.6'sında, paratiroid hiperplazisi vakalarının %48.6'sında görüldü. Paratiroid adenomlarında (+) yağ hücresi varlığı %93.3 iken, paratiroid hiperplazilerinde %51.4 oranında, (++) yağ hücresi varlığı paratiroid adenomlarında %6.7, paratiroid hiperplazilerinde %42.8 oranında, (+++) yağ hücresi varlığı paratiroid adenomlarında izlenmez iken paratiroid hiperplazilerinde %8.6 olguda izlenmiştir. Dizilim paternlerinden nest formasyonu paratiroid adenomlarının %8.3'ünde, paratiroid hiperplazilerinin %22.8'inde mevcuttu. Lenfosit infiltrasyonu paratiroid adenomlarının %26.7'sinde mevcut iken paratiroid hiperplazilerinin %8.6'sında izlendi. Fibröz bant varlığı, kist formasyonu, nest formasyonu hariç dizilim paternleri, nekroz, dejenerasyon, kanama, kolloid benzeri materyal, hücre tipi, lenfosit infiltrasyonu hariç inflamasyon, nükleer pleomorfizm, nükleer şekil, nükleer kromatin, intranükleer inklüzyon, ve mitoz bakımından paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisi arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Paratiroid adenomu ile paratiroid hiperplazisinin ayırımında kenarda normal paratiroid bezi varlığı, belirgin kapsül kalınlığı (+++), az miktarda yağ hücresi oranı (+) ve lenfosit infiltrasyonu paratiroid adenomu lehine anlamlı bulundu. Nest formasyonu, paratiroid hiperplazilerinde paratiroid adenomlarına göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi, histopatoloji

Objective: The histopathological findings are not always sufficient for differentiating parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia. The differentiation is important due to treatment modalities. In this study, we investigated the histopathological differentiation of parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia.

Material and Methods: Sixty parathyroid adenoma, 35 parathyroid hyperplasia and 20 normal parathyroid gland cases were included to the study. Eighteen main histological parameters with 27 sub-histological parameters were investigated among these groups.

Results: In the histopathological examination, a statistically significant entity of normal parathyroid tissue was seen in 71.6% of parathyroid adenomas but was not present in any of the parathyroid hyperplasia cases. A remarkable (+++) capsule thickening was observed in 28.3% of parathyroid adenomas, whereas none of parathyroid hyperplasia revealed such thickening. The presences of (+), (++) and (+++) fat cells were seen in 93.3%, 6.7% and none of the parathyroid adenomas and were seen 51.4%, 42.8% and 8.6% of parathyroid hyperplasia cases respectively. Nest formation was observed in 8.3% of parathyroid adenomas, 22.8% of parathyroid hyperplasia cases. Lymphocyte infiltration was observed in 26.7% of parathyroid adenomas and 8.6% of parathyroid hyperplasias. No significant difference was observed between parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia in terms of fibrous band, cyst formation, cell line patterns except nest formation, necrosis, degeneration, bleeding, presence of colloid-like material, cell type, inflammation except lymphocyte infiltration, nuclear form, nuclear chromatin structure, presence of intranuclear inclusion.

Conclusion: It was determined that normal parathyroid tissue in the rim, remarkable (+++) capsule thickening, small amount of fat cell (+), lymphocyte infiltration were seen much more frequently in parathyroid adenoma than in parathyroid hyperplasia and the difference was found statistically significant. The presences of nest formation, (+) capsule thickening and remarkable fat cell (++) and (+++) were found to be significantly higher in parathyroid hyperplasia than in parathyroid adenomas.

Keywords: Parathyroid adenoma, parathyroid hyperplasia, histopathology



Yazışma Adresi / Correspondence:

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.D., Kıtılbil Mahallesi, 21280, Sur, DİYARBAKIR, TÜRKİYE

Tel / Phone: +904122411011(4227)

Geliş Tarihi / Received: 18.03.2019

ORCID NO:

¹0000-0002-8407-2583, ²0000-0002-2347-0940

Dr. İbrahim İBİLOĞLU

E-posta / E-mail: iibiloglu@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

³0000-0001-5505-838X

GİRİŞ

Hiperparatiroidizm (HPT)'in klinik belirtileri ve tedavisi uzun yıllardır yavaş yavaş gelişmektedir ve şu anda bile paratiroid adenomu (PtA) ve paratiroid hiperplazisi (PtH)'nin ayrımı ile ilgili gelişmeler oldukça yetersizdir. Farklı paratiroid (Pt) patolojilerinin ayrımında kullanılan histolojik kriterler çok azdır. Bu yüzden patologlar büyük bir güvenle tanı koyamamaktadırlar (1,2). Primer hiperparatiroidizm (PHPT), insanlarda diabetes mellitus ve hipertiroidizmden sonra, en sık görülen üçüncü endokrin hastalıktır. Pt bezlerinin en sık görülen hastalığı HPT'dir. PHPT ve sekonder hiperparatiroidizmin (SHPT) patogenezi tamamen farklıdır (3). PHPT kadınlarda erkeklere göre daha fazla (3-4/1) görülür. Birçok seride yaş ortalaması 45-55 arasındadır (4). PHPT, hiperkalsemiye neden olan parathormonun aşırı salgılanması ile karakterizedir. Birçok klinik belirtisi vardır. En sık olarak belirgin osteoporoz, nefrolitiazis, safra kesesi taşları, peptik ülser ve mental değişiklikler görülür. Teşhis, artmış serum kalsiyumu ve parathormon seviyeleri ile bunlara eşlik eden yüksek üriner kalsiyum atılımına dayanır (5). PHPT'e, PtA'ları (%80-85), PtH'leri (%10-15), multibl adenomlar (%4), ardından atipik adenomlar ve nadiren Pt karsinomları (%1) neden olmaktadır (6). PHPT'e tek bir adenomun mu yoksa paratiroid bezlerinin hiperplazisinin mi neden olduğunun bilinmesi önemlidir. Çünkü tedavisi cerrahi yöntemleri gerektirir. PtA ve PtH'nin histopatolojik ayrımı bu iki antite arasında spesifik bulgular olmadığı zaman güçtür (5). Erişkinlerde Pt bezi esas hücreler ve oksifil hücrelerden oluşur. Fibröz stroma ince ve narindir ve değişen miktarlarda yağ dokusu içerir (7). Normal erişkinde yağ hücre oranı 50/50 iken hormonal disfonksiyonu olmayan otopsi vakalarında yapılan birçok çalışmada stroma yağ oranları %50'nin çok daha altında, %10 oranında bulunmuştur (8-11). Dufour ve Wilkerson, ayrıca Decker ve arkadaşlarının

yaptıkları çalışmalarda, normal erişkinde Pt bezinde yağ oranı %17 olarak bulunmuştur (9,11,12). Dansitometrik ölçümler parankimal hücre miktarının Pt ağırlığının %74'ünü oluşturduğunu göstermiştir (13). Normal Pt'in epitelyal hücrelerini, esas (chief) hücreler, oksifil hücreler ve berrak (clear) hücreler oluştururlar (9).

Benign ve malign tümörleri sadece histopatolojik özellikleri ile ayırt etmek, özellikle de endokrin neoplazm vakalarında bazen güçtür. Bunlara Pt tümörleri de dahildir. Ayrıca PtA ve PtH'lerinin histopatolojik ayrımı da sıklıkla güçlükler gösterir (14-16).

Bu çalışma ile literatürde yeterli çalışma bulunmayan ve ayırıcı tanıları konusunda kesin kriterleri belirlenememiş olan PtA ve PtH'lerinin histopatolojik ayrımı konusunda daha sağlıklı bulgulara ulaşılması ve bu yöntemlerin birbirlerine üstünlüklerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Patoloji arşiv kayıtları taranarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalları Laboratuvarları'na 1997-2014 tarihleri arasında gönderilen ve PtA'ı tanısı alan 60, PtH tanısı alan 35 olgu ile, tiroidektomi materyallerinde tesadüfen bulunan 20 normal Pt bezi olmak üzere toplam 105 Pt dokusu inceleme için ayrıldı. Olguların lam arşivinden çıkarılan preparatları, yeniden gözden geçirilerek tanıları kontrol edildi. 60 adet PtA, 35 adet PtH ve 20 adet normal paratiroid bezi (NPt)'ne ait dokulardan en uygun birer blok seçildi. Bloklardan hazırlanan kesitler H&E ile boyandı.

PtA, PtH ve NPt vakalarına ait H&E ile boyalı kesitlerde aşağıda belirtilen 18 farklı ana histolojik parametre, 27 farklı alt histolojik parametre araştırıldı. Kenarda normal veya baskılanmış Pt dokusunun varlığı (var/yok); kapsül kalınlığı: 0-10 µ arası (+), 11-20 µ arası (++) , 21 µ ve üstü (+++); dokuda yağ hücresi

oranı %10'dan daha az (+)/%10-50 arası (++)/%50'den fazla (+++); kaba fibröz bantların varlığı (+)/yokluğu (-); kistik formasyonunun varlığı (+)/yokluğu (-); dizilim paternleri: glandüler /nest formasyonu /trabeküler ormasyon /diffüz /folliküler /psödopapiller; nekroz: var (+)/yok (-); dejenerasyonlar: hyalin dejenerasyon ve müsinöz dejenerasyon: var (+)/yok (-); kanama (eritrosit ekstrasvazasyonu): var (+)/yok (-) (bir alanda dahi izlenen kanama odağı pozitif kabul edildi); kolloid benzeri materyal (miktar ve büyüklüklerine bakılmaksızın): var (+)/yok (-); hücre tipi: esas hücre/ oksifil hücre/berrak hücre tiplerinden her birine bakılarak tek tek veya birlikte olan hücre tiplerinin varlığı; inflamasyon varlığı: (lenfosit, nötrofil lökosit, histiyosit gibi iltihap hücrelerinin sayılarına bakılmaksızın ekstrasvaze olanlar pozitif kabul edildi); nükleer pleomorfizm olup olmasına göre: var (+)/yok (-); nükleer şekil (yuvarlak, oval ve düzensiz olmak üzere üç başlık altında, baskın olan form kabul edildi); nükleer kromatin tipi (dokudaki baskın kromatin tipi (veziküler/ hiperkromatik)); intranükleer inklüzyon (tüm dokuda bir veya daha fazla intranükleer inklüzyon (+) kabul edildi); mitoz varlığı (tüm dokuda bir veya daha fazla mitoz (+) kabul edildi) şeklinde değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplar arası üçlü karşılaştırılmasında Pearson Chi-kare (χ^2) ve ikili karşılaştırılmasında Fisher's Exact Chi-kare (χ^2) analizi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

Araştırma için Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Tarih: 18.04.2019; Karar No: 21364033/110)

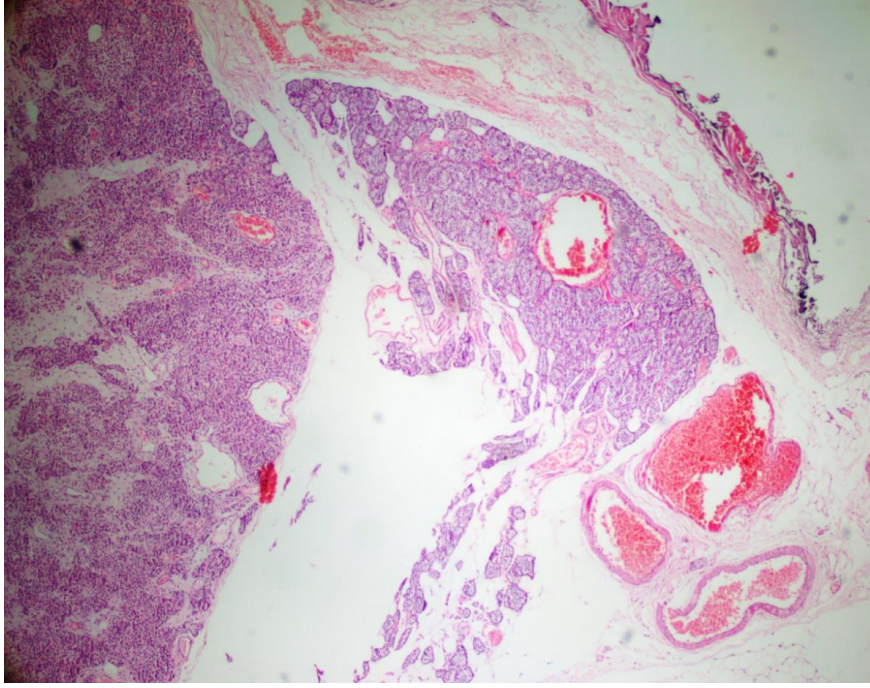
BULGULAR

Kenarda Pt dokusunun varlığı (perinodüler rim), PtA vakalarının 43'inde (%82.7) mevcut iken, PtH ve NPt vakalarının hiçbirinde izlenmedi. İstatistiksel olarak kenarda Pt dokusunun varlığı belirgin derecede anlamlı idi (Resim 1) ($p=0.000$). Kapsül kalınlığı, PtA olgularında 6 vakada (%10.3) (+), 35 vakada (%60.3) (++) , 17 vakada (%29.3) (+++) idi (Resim 2). PtH olgularında 17 vakada (%48.5) (+), 15 vakada (%46.9) (++) idi. PtH olgularında (+++) kapsül kalınlığı izlenmedi. NPt olgularında kapsül kalınlığı 14 vakada (%70) (+), 6 vakada (%30) (++) idi. NPt olgularının hiçbirinde (+++) kapsül kalınlığı mevcut değildi. PtA olgularında, yağ hücresi varlığı 56 vakada (%93.3) (+), 4 vakada (%6.6) (++) olarak izlendi. PtA olgularında (+++) yağ hücresi varlığı görülmedi. PtH olgularında yağ hücresi varlığı 18 vakada (%51.4) (+), 15 vakada (%42.8) (++) , üç vakada (%8.6) (+++) olarak gözlemlendi (Resim 3). (++) ve (+++) yağ hücresi varlığı PtA'da, PtH ve NPt'ne göre anlamlı olarak düşüktü. Kaba fibröz bantlar, PtA olgularının 3'ünde (%5), PtH olgularının 5'inde (%18.2) izlendi. NPt olgularının hiçbirinde fibröz bant varlığı gözlemlenmedi. Kist formasyonunun varlığı NPt ile karşılaştırıldığında PtA lehine anlamlı idi ($p=0.007$) (Resim 4). Hücrelerin dizilim paternleri; folliküler formasyon, PtH olgularının hiçbirinde izlenmedi. Glandüler, trabeküler ve psödopapiller formasyon NPt olgularından hiçbirinde izlenmedi. Bu dizilim paternlerinden glandüler formasyon oranı PtA olgularında NPt olgularına göre, anlamlı olarak daha fazla olup; PtH olgularında NPt olgularına göre, anlamlı olarak daha fazla idi (sırası ile $p=0.000$; 0.000). Kanama varlığı bakımından PtA ile PtH arasında anlamlı farklılık izlenmez iken, NPt'de PtA'na göre, kanama anlamlı olarak düşüktü (sırası ile $p=0.750$; 0.011).

Olgularda kombine hücre tiplerine sahip olanlarda, esas hücre izlenen vakaların hepsinde, esas hücre hakimiyeti dikkati çekti. Tek başına oksifil hücre içeren olgu yoktu. Bu gruplarda, PtA ile PtH olguları arasında istatistiksel farklılık izlenmedi ($p>0.05$). İnflamasyon varlığında, lenfosit infiltrasyonu, PtA'da 16 (%26.6), PtH'de 3 (%8.6) ve NPt'de 3 (%15) olguda gözlemlendi.

Lenfosit infiltrasyon bakımından PtA'larında NPt olgularına göre fazlalık anlamlı izlendi ($p=0.033$). Mitoz varlığı, olguların hiçbirinde izlenmedi.

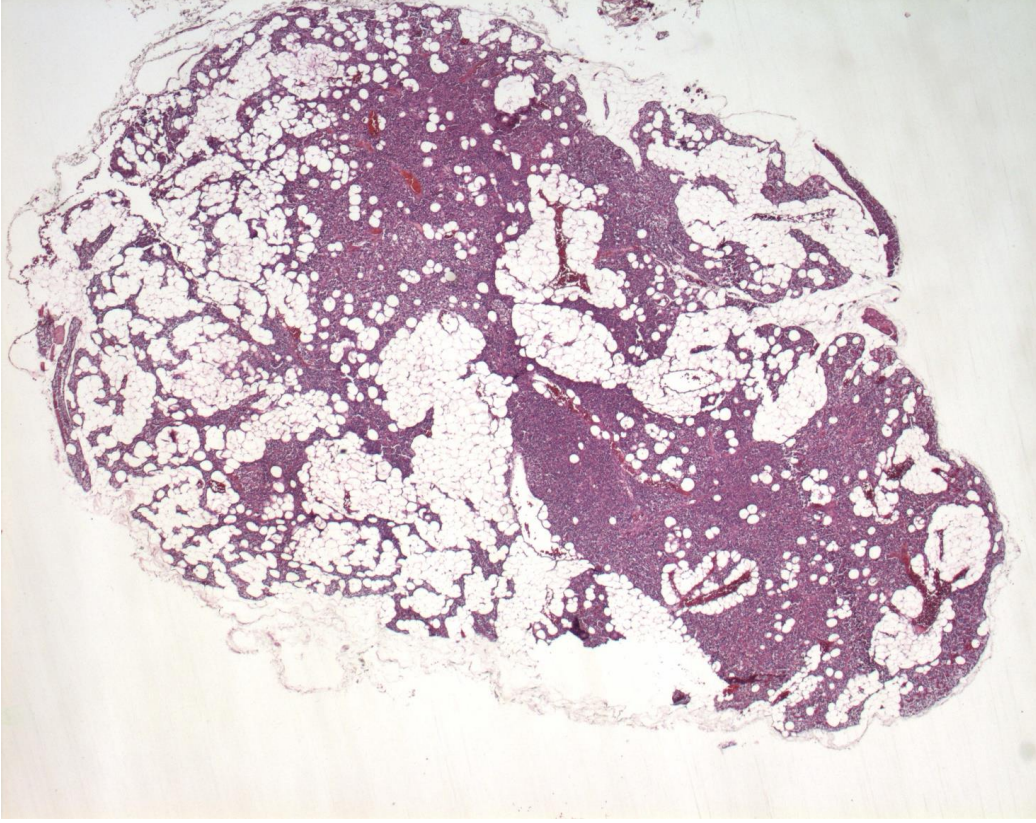
PtA, PtH ve kontrol grubu olarak NPt'in histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de, istatistiksel değerler Tablo 2'de verildi.



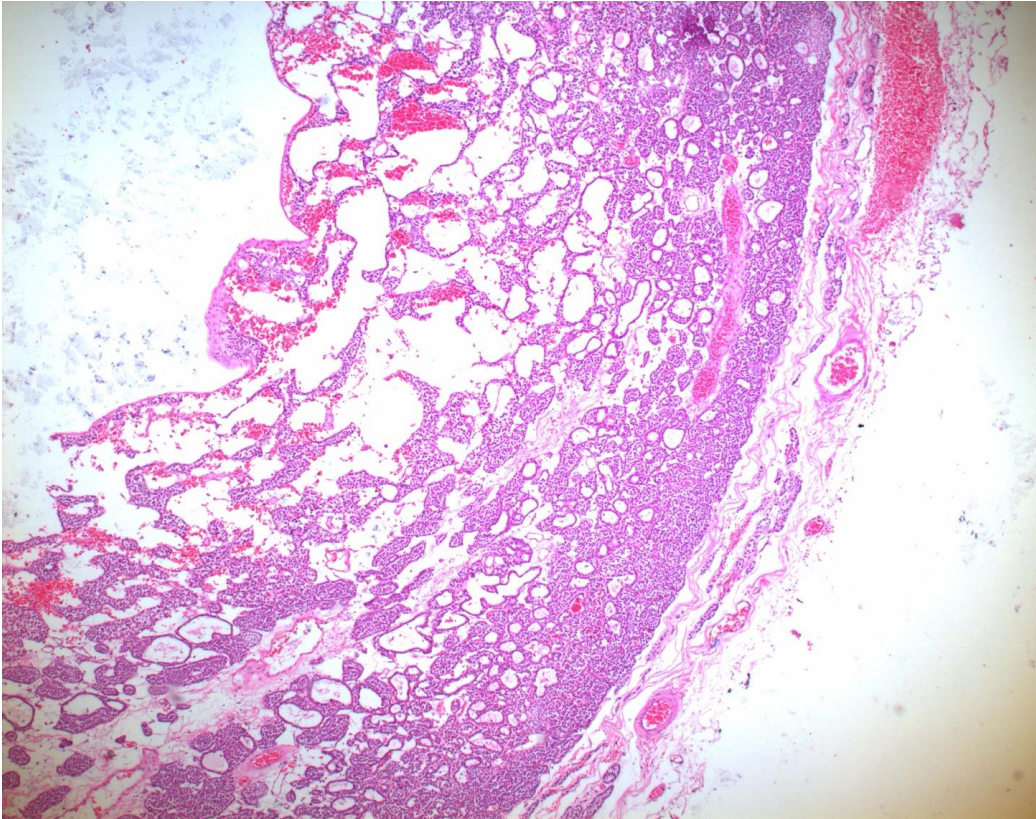
Resim 1: Paratiroid adenomunda perinodüler rim varlığı (H&E X 40).



Resim 2: Paratiroid adenomunda (+++) kapsül kalınlığı (H&E X 100).



Resim 3: Paratiroid hiperplazisinde (+++) yağ hücre varlığı (H&E X 10).



Resim 4: Paratiroid adenomunda kistik dejenerasyon (H&E X 10).

Tablo 1: Paratiroid adenomu ve hiperplazisi olgularının histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametreler	Paratiroid adenomu		Paratiroid hiperplazisi		Normal paratiroid		P değeri
	POS	POY	POS	POY	POS	POY	
Kenarda PtD varlığı	43	71.6	0	0	0	0	0.000
Kapsül varlığı	58	96.6	32	93.7	20	100	0.278
Kapsül kalınlığı							
0-10 µ arası (+)	6	10.3	17	53.1	14	70	0.000
11-20 µ arası (++)	35	60.3	15	46.9	6	30	0.064
21 µ ve üstü (+++)	17	29.3	0	0	0	0	0.000
Yağ hücre oranı							
%10'dan az (+)	56	93.3	18	51.4	6	30	0.000
%10-50 arasında (++)	4	6.6	14	40	10	50	0.000
%50'den fazla (+++)	0	0	3	8.6	4	20	0.004
Fibröz bant varlığı	3	5	6	17.1	0	0	0.093
Kist formasyonu	17	28.3	4	11.4	0	0	0.008
Dizilim paterni							
Glandüler formasyon	31	51.6	18	51.4	0	0	0.000
Nest formasyonu	5	8.3	8	22.8	5	25	0.077
Trabeküler formasyon	2	3.3	1	2.8	0	0	0.716
Diffüz formasyon	19	31.6	7	20	14	70	0.001
Foliküler formasyon	2	3.3	0	0	1	5	0.470
Psödopapiller formasyon	1	1.6	1	2.8	0	0	0.736
Nekroz	4	6.6	1	2.8	0	0	0.392
Dejenerasyon							
Hyalin dejenerasyon	19	31.6	8	22.8	3	15	0.296
Müsinöz dejenerasyon	7	11.6	5	14.2	0	0	0.225
Kanama varlığı	43	71.6	23	65.7	8	40	0.032
KB materyal varlığı	29	48.3	17	48.5	5	25	0.159
Hücre tipi							
Esas hücre	27	45	13	37.1	1	5	0.005
Berrak hücre	1	1.7	1	2.8	0	0	0.736
Esas, Berrak hücre	8	13.3	4	11.4	3	15	0.913
Esas, Oksifil hücre	17	26.6	12	34.3	5	25	0.674
Esas, Berrak, Oksifil hücre	7	11.6	5	14.3	11	55	0.000
İnflamasyon							
Nİ varlığı	3	5	2	5.7	0	0	0.569
Lİ varlığı	16	26.7	3	8.5	3	15	0.084
Hİ varlığı	0	0	1	2.8	0	0	0.316
Nükleer pleomorfizm	5	8.3	1	2.8	0	0	0.263
Nükleer şekil							
YN hakimiyeti	23	38.3	13	37.1	11	55	0.411
ON hakimiyeti	14	23.3	10	28.6	4	20	0.749
DN hakimiyeti	23	38.3	12	34.3	5	25	0.554
Nükleer kromatin							
Hiperkromazi hakimiyeti	32	53.3	14	40	8	40	0.359
VK hakimiyeti	28	46.7	21	60	12	60	0.359
İİ varlığı	7	11.7	8	22.8	1	5	0.141
Mitoz varlığı	0	0	0	0	0	0	-

POS: Pozitif olgu sayısı, POY: Pozitif olgu yüzdesi, PT: Paratiroid dokusu, KB: Kolloid benzeri, Lİ: Lenfosit infiltrasyonu, Nİ: Nötrofil infiltrasyonu, Hİ: Histiyosit infiltrasyonu, İİ: İntranükleer İnklüzyon, VK: Veziküler kromatin, YN: Yuvarlak nükleus, ON: Oval nükleus, DN: Düzensiz nükleus.

Tablo 2: İstatistiksel olarak anlamlı bulunan histopatolojik bulguların karşılaştırılması

Parametreler	Paratiroid Adenomu		Paratiroid Hiperplazisi		Normal Paratiroid		p Değerleri		
	Vaka	%	Vaka	%	Vaka	%	PtA-PtH	PtA-NPt	PtH-NPt
Kenarda PtD varlığı	43	71	0	0	0	0	0.000*	0.000*	0.128
Kapsül kalınlığı									
0-10 µ arası (+)	6	10	17	48.6	14	70	0.000*	0.000*	0.123*
11-20 µ arası (++)	35	60.3	15	46.8	6	30	0.145	0.028*	0.345
21 µ ve üstü (+++)	17	28.3	0	0	0	0	0.001*	0.007*	-
Yağ hücre oranı									
%10'dan az (+)	56	93.3	18	51.4	6	30	0.000*	0.000*	0.123
%10-50 arasında (++)	4	6.6	15	42.8	10	50	0.000*	0.000*	0.609
%50'den fazla (+++)	0	0	3	8.6	4	20	0.021*	0.000*	0.221
Kist formasyonu varlığı	17	28.3	4	11.4	0	0	0.055	0.007*	0.116
Dizilim paternleri									
Gland formasyonu	31	51.7	19	54.2	0	0	0.805	0.000*	0.000*
Nest formasyonu	5	8.3	8	22.8	5	25	0.047*	0.051	0.857
Diffüz formasyon	19	22.8	7	20	14	70	0.219	0.003*	0.000*
Kanama varlığı	43	71.6	24	65.7	8	40	0.0750	0.011*	0.039*
İnflamasyon									0.033
Lİ varlığı	16	26.7	3	8.6	3	15	0.033*	0.288	0.462

PtA: paratiroid adenomu, PtH: Paratiroid hiperplazisi, NPt: Normal paratiroid, Lİ: Lenfosit infiltrasyonu.

*: Anlamlı p değerleri.

TARTIŞMA

PHPT sık bir endokrinolojik hastalıktır. PHPT'in yıllık insidansı yüzbinde 25-30 arasındadır (17). PtA ve PtH, PHPT'in en önemli iki sebebidir. PtA, PHPT'in yaklaşık %85'ini, PtH ise yaklaşık %15'ini oluştururlar (17,20). PtH birden fazla Pt bezinde gözlenirken, PtA genellikle tek bir Pt bezinde görülmekle birlikte, bazı yayınlarda çift adenom varlığı öne sürülmüştür (18-22). Her iki patolojide de cerrahi tedavi tek seçenek olmasına rağmen, uygulanacak cerrahi prosedürler farklı olduğundan bu iki patolojinin birbirinden sağlıklı bir şekilde ayırt edilmeleri gerekmektedir.

PtA vakalarının %90'ında tek gland eksizyonu yeterli iken, farkına varılmayan ve eksize edilmeyen PtH

vakalarında tek gland eksizyonu yetersiz olabilir (23). PtA ve PtH ayırımında çeşitli çalışmalar yapılmakla birlikte, hala kesin ayırıcı kriterler ortaya konamamıştır. Kenarda normal Pt dokusu izlenmeyen vakalarda, çoğunlukla büyümüş gland sayısı ayırımında ön planda tutulmaktadır (21,24).

Literatürde PtA ve PtH'nin ayırımında yapısal ve hücrel özellikleri ortaya koyan az sayıda çalışma vardır (7,25-27).

Akerstrom ve ark. PtA olgularının %50'sinde kenarda normal PtD (perinodüler rim) izlemişlerdir (7). Çalışmamızda, PtA vakalarının %71.6'sında perinodüler rim izledik. PtH ve NPt vakalarının hiçbirinde perinodüler rim izlemedik. Biz, PtA

olgularında perinodüler rim varlığını, PtH ve NPt olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Stojadinovic ve ark. kaba fibröz bant varlığını, PtA olgularının %9'unda tespit etmişlerdir (27). Çalışmamızda, kaba fibröz bant varlığını, PtA olgularının %5'inde, PtH olgularının %17.1'inde izledik. NPt olgularının hiçbirinde kaba fibröz bant görmedik. İstatistiksel olarak farklılık bulmadık. Stojadinovic ve ark., kist formasyonu, PtA olgularının %56'sında tespit etmişlerdir (27). Çalışmamızda kist formasyonu varlığını, PtA olgularında %28.3, PtH olgularında %11.4 oranında izledik. NPt olgularının hiçbirinde kist formasyonu izlemedik. PtA ile PtH arasındaki fark anlamlı idi. Stojadinovic ve ark., 45 PtA'nu kapsayan çalışmalarında, trabeküler büyüme paternini, hiçbir vakada izlememişlerdir (27). Çalışmamızda, PtA ve PtH olgularının hiçbirinde trabeküler formasyon gözlemedik. Karak ve ark. 22 adet PtA, 9 adet PtH ve 14 adet NPt olgusu ile yaptıkları çalışmada, PtA ve PtH olgularında nadiren folliküler patern görmüşler ve bu bakımdan PtA ve PtH vakaları arasında anlamlı farklılık izlememişlerdir (26). Çalışmamızda, folliküler formasyonu, PtA olgularının %3.3'ünde izledik. PtH olgularının ise hiçbirinde gözlemedik. PtA ile PtH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Folliküler formasyon bakımından değerlendirildiğinde sonuçlar Karak ve ark. ile benzerdi. Çalışmamızda, glandüler formasyonu PtA olgularının %51.6'unda, PtH olgularının %51.4'ünde izledik. NPt olgularının hiçbirinde gözlemedik. Glandüler formasyon PtA olgularında NPt olgularına göre anlamlı olarak daha fazla idi. Yine glandüler formasyon, PtH olgularında NPt olgularına göre anlamlı olarak daha fazla idi. PtA ile PtH olguları arasında istatistiksel farklılık yoktu. Glandüler formasyon ile ilişkili literatürde çalışmaya rastlamadık. Nest formasyonu PtA olgularının %8.3'ünde izlenirken PtH olgularının %22.8'inde izlenmiş olup PtH olgularında anlamlı olarak daha fazla bulduk.

Diffüz formasyonu PtA'larının %22.8'inde, PtH'lerinin %20'sinde ve NPt olgularının ise %70'inde izledik. Diffüz formasyon NPt olgularında hem PtA'larına hem de PtH'lerine göre daha fazla idi.

Dizilim paternlerinden psödopapiller formasyon bakımından PtA, PtH ve NPt değerlerinde anlamlı farklılık izlemedik. Bu dizilim paternleri ile ilişkili literatürde çalışmaya rastlamadık.

Karak ve ark., PtA ve PtH olgularında baskın olarak esas hücre hakimiyeti izlemişlerdir (26). Çalışmamızda, PtA olgularında %45 oranında ve PtH olgularında %37.1 oranında esas hücre hakimiyeti izledik. Vakalarda gördüğümüz hücre tipleri ve bu farklı hücre tiplerinin birlikteliği bakımından, PtA ile PtH olguları arasında farklılık yoktu. Esas hücre hakimiyeti bakımından değerlendirildiğinde sonuçlar Karak ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdi. Stojadinovic ve ark. 45 PtA'nun %6'sında kronik inflamasyon tespit etmişlerdir (27). Veress ve ark. PtA'larında nadir lenfosit varlığı izlemişlerdir (25). Çalışmamızda, nötrofil lökosit infiltrasyonunu, PtA vakalarının %5'inde, PtH vakalarının %5.7'sinde gördük. NPt vakalarının hiçbirinde nötrofil lökosit infiltrasyonu yoktu. Lenfosit infiltrasyonunu, PtA vakalarının %26.7'sinde, PtH vakalarının %8.5'inde, NPt vakalarının %15'inde saptadık. Histiyosit infiltrasyonunu, PtH vakalarının %2.8'inde izledik. PtA ve NPt vakalarının hiçbirinde histiyosit infiltrasyonu izlemedik. PtA, PtH ve NPt arasındaki farklılık izlemedik.

Ünal ve ark. PtA'larının %31.4'ünde pleomorfizme rastlamışlardır (26). Karak ve ark. nükleer pleomorfizme, PtA'larında PtH olgularına göre daha sık rastladıklarını bildirmişlerdir (27). Stojadinovic ve ark. ise PtA'da nükleer pleomorfizmi %2 oranında bulmuşlardır (28). Çalışmamızda nükleer pleomorfizmi, PtA olgularının %8.3'ünde, PtH olgularının %2.8'inde izledik, NPt olgularının ise

hiçbirinde izlemedik. PtA , PtH ve NPt arasında istatistiksel farklılık yoktu.

Abbona ve ark., 11 PtA ve 11 PtH ile yaptıkları çalışmada, mitoz bakımından istatistiksel farklılık bulmamışlardır (29). Snover ve Foucar, 17 adet PtA ve 10 adet PtH'den oluşan çalışmalarında, PtA olgularının %70.5'inde, PtH olgularının %80'inde mitoz izlemişlerdir (30). Çalışmamızda, PtA, PtH, NPt olgularının 10 büyük büyütme alanını kapsayan örneklerinde mitoz izlemedik. Çalışmamızda bulduğumuz nükleer pleomorfizm ve iltihabi hücre infiltrasyonu değerleri Stojadinovic ve arkadaşlarının sonuçlarına göre yüksek, fibröz bant varlığı ise benzer olarak gözlenmektedir (28). Nükleer pleomorfizm, Karak ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde PtA'da PtH'den yüksek olmasına rağmen fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yağ hücre oranı, PtA'larında, PtH ve NPt'e göre anlamlı olarak daha düşüktü. Literatürde yağ hücre oranı ile ilişkili çalışmaya rastlamadık. Kanama varlığı bakımından, PtA ile PtH arasında farklılık izlenmez iken, NPt'de PtA'na göre daha düşüktü. Nekroz, dejenerasyon, kolloid benzeri materyal, hücre tipleri, nükleer şekil, nükleer kromatin ve intranükleer inklüzyon bakımından, PtA, PtH ve NPt arasında farklılık izlemedik ve bu parametrelerle ilişkili literatürde çalışmaya rastlamadık. Kapsül varlığı açısından anlamlı farklılık olmasına rağmen, kapsül kalınlığı, PtA'larında, PtH ve NPt olgularına oranla anlamlı olarak daha fazla idi. Kapsül kalınlığı ile ilişkili literatürde çalışmaya rastlamadık.

PtA ve PtH' de cerrahi tedavi tek seçenek olmasına rağmen, cerrahi prosedürler farklı olduğundan her iki patolojinin birbirinden sağlıklı bir şekilde ayırt edilmeleri gerekmektedir.

Bazı histopatolojik özellikler, ayırıcı tanıda yardımcı olmakla birlikte, zaman zaman yetersiz kalabilmektedirler. Kenarda NPt varlığı, PtA lehine bir bulgu olmasına rağmen, PtA olgularının 1/4'ünde ayırıcı tanıda yetersiz kalmaktadır. Kapsül kalınlığı,

PtA'larında, PtH'lerine göre anlamlı şekilde fazladır. Özellikle 21µ üzerindeki kalınlık, PtA lehine bir bulgu olarak gözükmemektedir ancak bu bulgu vakaların yaklaşık 1/4'ünde mevcuttur. Yağ hücrelerinin PtD'da belirgin olarak varlığı PtH'lerinde, PtA'larına göre daha fazla görülmektedir fakat bir pozitif (+) yağ hücresi oranı, PtA'larının %93.3'ünde, PtH'lerinin %51.4'ünde gözlemlendiğinden, olguların en az yarısında ayırıcı tanıda yardımcı olmayacaktır. Kist formasyonu, PtA lehine anlamlı bir bulgu olmasına rağmen, bu bulgu olguların ancak 1/3'ünde görülmektedir.

Hücre dizilim paternleri, nekroz, kanama, dejenerasyon, fibröz bant varlığı, kolloid benzeri materyal varlığı, hücre tipi, inflamasyon, intranükleer inklüzyon varlığı, nükleer kromatinin yapısı ve dağılımı ile nükleer şekil bakımından PtA ve PtH arasında anlamlı farklılık mevcut değildir.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. N Engl J Med. 1988;318(11):658-62.
2. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Clonal analysis of parathyroid adenomas by means of the polymerase chain reaction. Cancer Lett. 1994(1-3);78:93-7.
3. Kvasnicka T, Wang W, Johansson H, Sandelin K, Grimelius L. Apoptosis and growth factors in parathyroid adenomas. Hormone and Metabolism Research.1997;29(11):544-8.
4. Lumachi F, Basso SM. Pathophysiology and treatment of nonfamilial hyperparathyroidism. Recent Pat CNS Drug Discov. 2014;9(3):164-72.
5. Berger AC, Libutti SK, Bartlett DL, Skarulis MG, Marx SJ, Spiegel AM. Heterogenous gland size in

- sporadic multiple gland parathyroid hyperplasia. *J Am Coll Surg.* 1999;188(4):382-9.
6. DeLellis RA. Parathyroid tumours and related disorders. *Mod Pathol.* 2011;24(Suppl 2):S78-93.
7. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom S. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95(1):14-21.
8. Torre NG, Buley I, Wass JAH, Jackson DG, Turner HE. Angiogenesis and lymphangiogenesis in parathyroid proliferative lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2890-6.
9. LiVolsi VA, Montone K, Sack M. Pathology of thyroid disease. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology.* 4th ed. Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins, 1999:529-571.
10. Dufour DR, Wilkerson SY. Factors related to parathyroid weight in normal persons. *Arch Pathol Lab Med.* 1983;107(4):167-72.
11. Roth SI, Capen CC. Ultrastructural and functional correlations of the parathyroid gland. *Int Rev Exp Pathol.* 1974;13:161-221.
12. Dekker A, Dunsford HA, Geyer SJ. The normal parathyroid gland at autopsy: the significance of stromal fat in adult patients. *J Pathol.* 1979;128(3):127-32.
13. Akerstrom G, Grimelius L, Johansson H, Pertoft H, Lundquist H. Estimation of parathyroid parenchymal cell mass by density gradients. *Am J Pathol.* 1980;99(3):685-94.
14. Obara T, Fujimoto Y, Hirayama A. Flow cytometric DNA analysis of parathyroid tumors with special reference to its diagnostic and prognostic value in parathyroid carcinoma. *Cancer.* 1990;65(8):1789-93.
15. Harlow S, Roth SI, Bauer K. Flow cytometric DNA analysis of normal and pathologic parathyroid glands. *Mod Pathol.* 1991;4(3):310-5.
16. August DA, Flynn SD, Jones MA. Parathyroid carcinoma: The relationship of nuclear DNA content to clinical Outcome. *Surgery.* 1993;113(3):290-6.
17. Heath HWI, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: Incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J M.* 1980;302(4):189-93.
18. Verdonk CA, Edis AJ. Parathyroid "double adenomas": fact or fiction? *Surgery.* 1981;90(3):523-6.
19. Tezelman S, Shen W, Shaver JK. Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. *Ann Surg.* 1993;218(3):300-7.
20. Tezelman S, Shen W, Siperstein AE, Duch QY, Clark OH. Persistent or recurrent hyperparathyroidism in patients with double adenomas. *Surgery.* 1995;118(6):1115-22.
21. Castleman B, Schantz A, Roth SI. Parathyroid hyperplasia in primary hyperparathyroidism: A review of 85 cases. *Cancer.* 1976;38(4):1668-75.
22. Attie, JN, Bock, G, Auguste, LJ. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty-three cases. *Surgery.* 1990;108(6):1014-9.
23. Clark OH. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Adv Endocrinol Metab.* 1995;6(5):1-9.
24. DeLellis R. Tumors of the parathyroid glands. In: *Atlas of Tumor Pathology.* 3th ed. Washington DC. Armed Force Institute of Pathology, 1993:20-45.
25. Veress B, Nordenstrom J. Lymphocytic infiltration and destruction of parathyroid adenomas. A possible tumor specific autoimmune reaction in two cases of primary hyperparathyroidism. *Histopathology.* 1994;25(4):373-8.

26. Ünal N, Öz Atalay F, Saraydarođlu Ö, Ően F, Kırdak T, Ertürk E. Paratiroid adenomu tanısında Ki67 ve p53 ekspresyonunun rolü. Uludađ Üniv Tıp Fak Derg. 2016;42(2-3):83-7.
27. Karak KA, Sarkar C, Chumber S, Tandon N. MIB-1 proliferative index in parathyroid adenoma and hyperplasia. Indian J Med Res.1997;105(5):235-8.
28. Stojadinovic A, Hoos A, Nisan A, Dudas EM, Cordon-Carlo C, Shaha RA et al. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. Hum Pathol. 2003;34(1):54-64.
29. Abbona GC, Papotti M, Gasparri G, Bussolati G. Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki-67 immunohistostaining. Hum Pathol. 1995;26(2):135-8.
30. Snover DC, Foukar K. Mitotic activity in benign parathyroid disease. Am J Clin Pathol. 1981;75(3):345-7.