

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ I-II RESEPTÖR  
DÜZEYİNİN PAROTİS BEZİNDEN KAYNAKLANAN  
PLEOMORFİK ADENOM GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. İbrahim ARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Erol KELEŞ**

**ELAZIĞ  
2013**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Şinasi YALÇIN**

**Kulak Burun Boğaz ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Erol KELEŞ**

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

BaŐta tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Erol KELEŞ baŐta olmak üzere, bizlere Kulak Burun Boğaz alanındaki uzmanlık bilgi ve becerisini kazandıran, mesleki, akademik ve sosyal tecrübelerini devamlı bizimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Şinasi YALÇIN, Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ, Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ' a teŐekkürü bir borç bilirim.

ÇalıŐtıđım dönem boyunca birlikte olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemŐire, sekreter ve personellerine özellikle teşekkür etmek isterim.

Ayrıca tez çalıŐmamdaki katkılarından dolayı Adli Tıp Anabilim Dalı başkanlığını yürüten hocam Prof. Dr. Mehmet TOKDEMİR'e teşekkür ederim. YaŐamım boyunca karŐılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmeme vesile olan aileme minnettarım.

## ÖZET

Pleomorfik adenom, çoğunlukla parotis bezinden kaynaklanan ve yavaş büyüyen benign bir tükruk bezi tümürüdür. Bu çalışmanın amacı, insülin benzeri büyüme faktörü I-II reseptör (IGF-IR, IGF-IIR) düzeyinin ölçülerek parotis bezinden kaynaklanan pleomorfik adenomun gelişiminde IGF-I ve IGF-IIR düzeyinin rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya 2000 -2011 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniğinde yüzeysel parotidektomi ameliyatı yapılan ve patoloji sonucu pleomorfik adenom olarak raporlanan yaşları 20-50 arasında değişen 20 bayan, 20 erkek hasta alındı. Kontrol grubu, 5 erkek ve 5 kadın cesetten otopsi esnasında normal parotis bezinden tek taraflı 0.5x0.5 cm'lik biopsiler alınmak suretiyle oluşturuldu. Çalışma grubunda IGF-IR ve IGF-IIR ekspresyonu, hem tümör dokusunda hem de aynı tarafta tümör içermeyen parotis dokusunda incelenirken; kontrol grubunda cesetlerden alınan parotis biopsilerinde araştırıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki doku kesitlerine IGF-I ve IGF-II reseptör proteine karşı geliştirilmiş primer poliklonal antikorlar immünohistokimyasal olarak "Streptavidin-Biotin Kompleks" yöntemi ile uygulandı.

Bu çalışmada pleomorfik adenom dokusunda hem IGF-I hem de IGF-II reseptör düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca IGF-I ve IGF-II tutulumunun, tümör içermeyen parotis dokusunda cesetlerden alınan normal parotis dokusuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p>0.017$ ).

Sonuç olarak bu çalışmada parotis bezinden kaynaklanan pleomorfik adenomla IGF-I ve IGF-II tutulumu arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Pleomorfik adenom dokusundaki IGF-I ve IGF-II tutulum düzeylerinin tümör içermeyen parotis dokusuna ve cesetlerden alınan normal parotis dokusuna göre yüksek olması pleomorfik adenomun patogeneğinde IGF-I ve IGF-II'in önemli bir faktör olabileceği sonucunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Pleomorfik adenom, IGF-I, IGF-II

## ABSTRACT

### THE ROLES OF INSULINE LIKE GROWTH FACTOR RECEPTOR I-II EXPRESSION LEVEL IN THE DEVELOPMENT OF PLEOMORPHIC ADENOMA OF PAROTID GLAND

Pleomorphic adenoma is a benign and slowly-growing salivary gland tumor which generally arises due to parotid gland. The aim of this study is to investigate the role of Insulin-like Growth Factor I-II Receptor (IGF-I, IGF-IIR) in development of pleomorphic adenoma arising from parotid gland by measuring the level of IGF-IR and IGF-IIR.

This study was conducted with 20 female and 20 male patients with ages between 20 and 50 who had undergone superficial parotidectomy in Firat University Otorhinolaryngology Clinic between years 2000 and 2011 whose pathology results were reported as pleomorphic adenoma. The control group was formed by taking 0.5x0.5 cm unilateral biopsies from 5 male and 5 female cadavers who had normal gland. IGF-I-R and IGF-IIR expression was analyzed both in tumor tissue and in gland which didn't include tumor in study group, they were compared with biopsies taken from cadavers in control group. Into the tissue incisions in study and control groups, primer polyclonal antibodies developed against IGF-I and IGF-IIR proteins were applied immunohistochemically via "Streptavidin-Biotin complex" method.

In this study, it was determined that levels of both of IGF-IR and IGF-IIR were significantly high in tumor tissue ( $p < 0.05$ ). Also, IGF-I and IGF-II uptakes were higher in parotid tissue without tumor than normal parotid tissues taken from cadavers. The difference wasn't statistically significant ( $p > 0.017$ ).

As a result of this study, a significant relationship was determined between pleomorphic adenoma arising from parotid gland and IGF-I and IGF-II uptakes. The higher levels of IGF-I and IGF-II uptakes in pleomorphic adenoma tissue than those in parotid tissue without tumor and in normal parotid tissue taken from cadavers showed that IGF-I and IGF-II may be important factors in pathogenesis of pleomorphic adenoma.

**Keywords:** Pleomorphic adenoma, IGF-I, IGF-II

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	i
<b>ONAY SAYFASI</b>	ii
<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>TABLO LİSTESİ</b>	vii
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	viii
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Parotis Bezi Anatomisi	3
1.1.2. Parotis Bezi Histolojisi	5
1.1.3 Parotis Bezi Tümörleri	7
1.1.3.1. Pleomorfik Adenom	9
1.1.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF-I ve IGF-II)	12
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	15
2.1. İmmünohistokimyasal Boyama	15
2.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	16
2.3. İstatistiksel Analiz	17
<b>3. BULGULAR</b>	18
<b>4. TARTIŞMA</b>	23
<b>5. KAYNAKLAR</b>	28
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	28

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Tükruk bezi tümörlerinin sınıflaması	8
<b>Tablo 2.</b> Çalışma ve kontrol grubundaki ortalama AR-8 skorlarının dağılımı	22

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Parotis bezi anatomisi	4
<b>Şekil 2.</b>	Fasiyal sinirin parotis bezinin içerisindeki seyri	5
<b>Şekil 3.</b>	Stensen kanalının seyri	5
<b>Şekil 4.</b>	Normal parotis bezi dokusunun mikroskopik görünümü	6
<b>Şekil 5.</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü -I'in peptid yapısı	12
<b>Şekil 6.</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü -II'in peptid yapısı	13
<b>Şekil 7.</b>	IGF-IR yolağının anahtar komponentleri	14
<b>Şekil 8.</b>	Normal bir parotis doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi.	18
<b>Şekil 9.</b>	Pleomorfik adenom doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi.	19
<b>Şekil 11.</b>	Normal bir parotis doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi.	20
<b>Şekil 12.</b>	Pleomorfik adenom doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi.	21
<b>Şekil 13.</b>	Tüm gruplardaki ortalama IGF-I ve IGF-II AR-8 skorlarının dağılımı	22



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AR-8</b>	: Allred 8-unit skorlama
<b>Bax</b>	: Bcl-associated X protein
<b>Bcl</b>	: B-cell lymphoma
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>H+E</b>	: Hematoksilen eozin
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IGFBP</b>	: IGF bağlayıcı protein
<b>IGF-I</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü I
<b>IGF-II</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü II
<b>IGF-IR</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü I reseptörü
<b>IGF-IIR</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü II reseptörü
<b>M6P</b>	: Mannoz 6- fosfat
<b>PLAG1</b>	: Pleomorfik adenom geni 1
<b>TGF-β</b>	: Transforming growth factor β
<b>TRİS</b>	: Hydroxymethyl-amino methan
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

## 1. GİRİŞ

Pleomorfik adenom çoğunlukla parotis bezinden kaynaklanan ve yavaş büyüyen benign tükürük bezi tümörüdür. Parotis bezindeki tüm neoplazmların %60-70'inden sorumludur (1-3). Pleomorfik adenomun etiyojisi bilinmemektedir (4). En sık beşinci ve altıncı dekada ortaya çıksa da, bu tümörler ilk dekadan onuncu dekada kadar görülebilir. Bayanlarda görülme sıklığı erkeklerden hafifçe yüksektir (5). Genellikle yavaş büyüyen, ağrısız kitle olarak ortaya çıkarlar. Bunların %80'inin parotiste, %10'unun submandibuler bezde, %10'unun minör tükürük bezlerinden kaynaklandığı bildirilmiştir (6). Olguların yaklaşık %90'ı parotis bezi yüzeysel lob kaynaklıdır ve en sık alt kutupta yerleşir (7, 8). Mevcut standart tedavi yüzeysel parotidektomidir (1, 8). Basit bir tümör enükleasyonu prosedüründen sonra pleomorfik adenomun %20-45 arasında bir rekürrens oranı vardır ve vakaların %11 kadarında pleomorfik adenomun multisentrik olduğu gösterilmiştir (1, 2).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yapısal ve fonksiyonel olarak büyüme faktörleri ailesi içerisinde yer alır. Kısmen büyüme hormonuna (GH) bağımlı ve GH'nin anabolik ve mitojenik etkilerinden çoğuna aracılık eden bir peptid grubudur. IGF-I, GH'nin kontrolü altında karaciğerde sentez edilir. IGF-I, 70 aminoasit içeren bazik bir peptiddir, molekül ağırlığı 7649 kilodaltondur. IGF-II ise 67 amino asit içeren hafifçe asidik bir peptiddir, molekül ağırlığı 7471 kilodaltondur. Her iki IGF molekülü proinsülin'e benzer olarak A ve B zincirlerine sahiptirler ve bu zincirler birbirlerine C peptidi adı verilen disülfid bağlarıyla bağlıdır. IGF-I ve IGF-II'nin aminoasit dizilimleri sırasıyla %43 ve %41 oranında proinsülin ile homoloji gösterirler. Proinsülininden farklı olarak IGF'ler karboksi terminalinde D bölgesi içermektedir. Proinsüline olan bu yapısal benzerlik her iki IGF molekülünün insülin reseptörlerine düşük affinite ile bağlanmasını açıklar (9, 10).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I (IGF-I) karaciğerde GH'un kontrolünde sentezlenirken kemik gibi periferel dokularda da otokrin ya da parakrin sentezlenir. IGF-I ve IGF-II'nin birbirinden ayrı reseptörleri vardır. IGF-I reseptörü, hücre dışı iki alfa ünitesi ve iki transmembran beta ünitesi içeren bir glikopeptiddir. Alfa ve beta subüniteleri disülfid bağları ile birbirine bağlanmıştır. Yapısal ve fonksiyonel olarak insülin reseptörüne benzer. Bu reseptörler benzer ligandları spesifik olarak bağlar. IGF-I reseptörü IGF-I'i insüline göre yüz kat daha fazla affinite ile bağlar.

IGF-I reseptörü, tirozin kinaz ailesine ait olup insülin reseptörüne benzer. Alfa subünit bütünüyle hücre dışındadır. Beta subünit ise membran üzerine yerleşmiş bir protein olup sitoplazmik bölgesinde bir tirozin kinaz ilmiği ihtiva eder. IGF-I'in, IGF-I reseptörünün alfa subünitine bağlanmasını takiben beta subünitinin otofosforilasyonu meydana gelir. Otofosforilasyon, reseptörün tirozin kinaz aktivitesini artırır. Bu aktivasyon endojen substratlarda olduğu gibi reseptör üzerindeki diğer önemli tirozinlerin fosforilasyonuna neden olur (11). IGF-I reseptörü, IGF-II'den daha yüksek bir affinite ile IGF-I'i bağlar. Gerçekte IGF-I ve IGF-II'ye karşı büyüme yanıtının çoğuna IGF-II reseptöründen daha çok IGF-I reseptörü aracılık eder (12).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü II (IGF-II) reseptörü, tek zincirli bir polipeptiddir. Ekstrasellüler olarak yerleşen uzunlamasına devam eden zinciri takiben kısa bir transmembran zincire sahiptir. IGF-II reseptörü intrinsek tirozin kinaz aktivitesinden yoksundur. Lizozomal enzim trafiğini düzenleyen katyon bağımsız mannoz 6-fosfat reseptörüyle çok benzer olduğundan IGF-II mannoz 6-fosfat (M6P) reseptörü olarak da bilinir (13). IGF-II reseptörü, IGF alım ve yıkımına aracılık eder. IGF-II reseptörü aynı zamanda IGF-II'ye bağlanarak hücre yüzeyinden IGF-II'yi hücre içerisine sokar ve sonuçta IGF-II'nin lizozomlarda yıkımına neden olur. IGF-II reseptörü, IGF-II'yi IGF-I'den yüz kat daha fazla affiniteyle bağlar (14). İnsülin, insülin reseptörlerini aktive ederken her iki IGF molekülü, IGF-I reseptörünü aktive edebilir. IGF-II üçüncü bir reseptör olan IGF-II reseptörüne bağlanırsa da hücre içi aktivasyonu bilinmemektedir (15).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-I) reseptörünün aksine, IGF-II reseptörüne ligand bağlanması sonucunda, IGF-II'nin internalizasyonunun azaltılması ve transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) aktivasyonu ile antiproliferatif ve proapoptotik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenden dolayı IGF-II reseptörünün IGF-I reseptör yolununun aktivasyonunu azaltarak bir tümör süpressör gibi davrandığı düşünülmektedir (16). IGF-IR'nin; prostat, meme, tiroid, kolon tümörlerinin gelişiminde ve progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (14, 16).

Bu çalışmanın amacı tümör hücrelerinden ekspresse edilen İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I-II reseptör (IGF-I-IIR) düzeyinin ölçülerek parotis bezinden

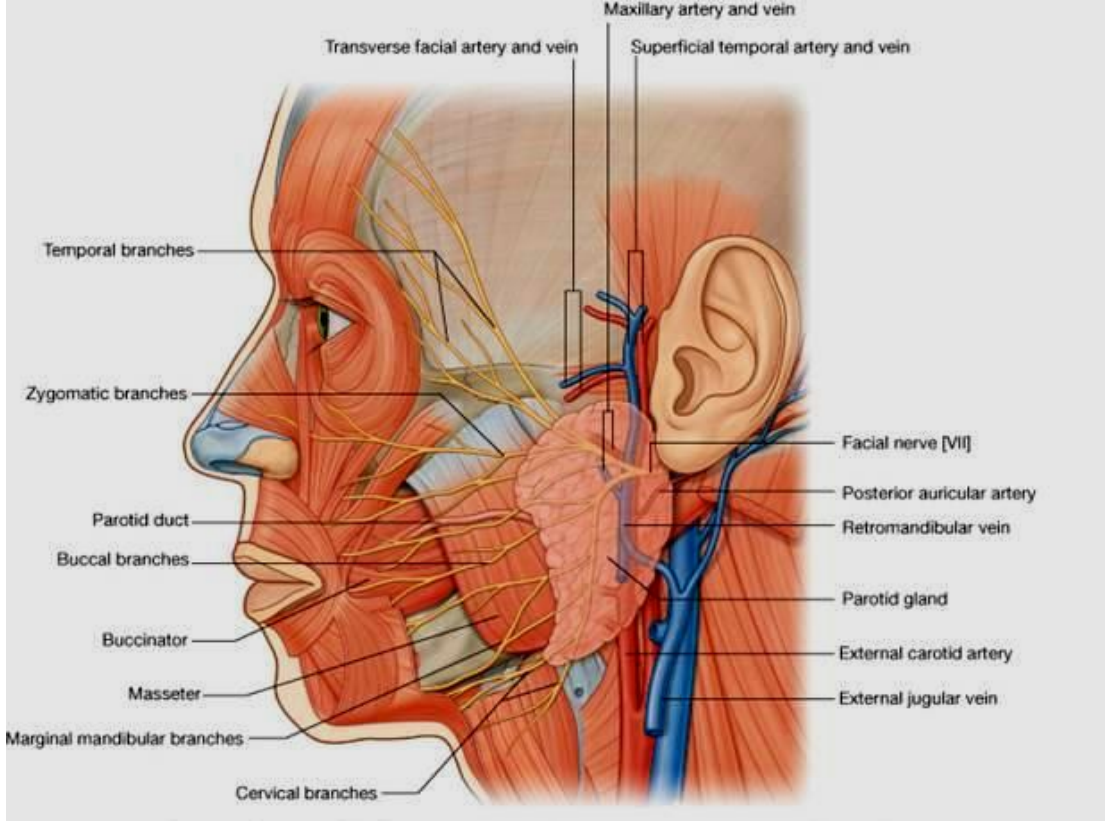
kaynaklanan pleomorfik adenomun gelişiminde IGF-IR ve IGF-IIR düzeyinin rolünü araştırmaktır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Parotis bezi Anatomisi**

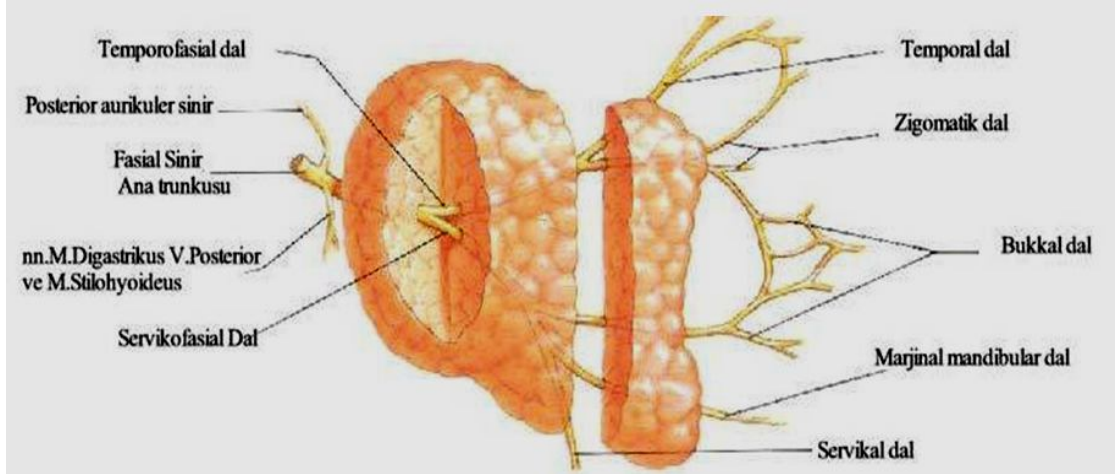
Tükrük bezlerinin en büyüğü olan parotis, retromandibüler-preauriküler bölgede, cilt altında yerleşmiştir. Basit bir yapı olmasına rağmen kompleks ve önemli anatomik yapılarla komşudur. Bez kendisini çevreleyen kaslar, kemikler, damarlar ve sinirler tarafından şekillendirilir. Zigomatik arktaki üst sınırı ile beraber düzgün olmayan bir “L” şeklindedir. Gergin bir bağ dokusu ile çevrilidir. Ancak gerçek bir kapsülü yoktur ve yaklaşık 20-25 gr ağırlığındadır (17). Ramus mandibula ve mastoid proçes arasında bulunur. Mastoid tip ile mandibula kenarı arasında uzanan süperfisial lobun bir parçası, parotisin kuyruğu olarak nitelendirilebilir (18). Total bezin %20'sini teşkil eden kuyruk parçası 2 cm çapında ve 1-2 cm kalınlığındadır. Medial komşuluğunda stiloid proçes, stiloglossal, stilohyoidal ve stilofarengal kaslar internal karotid arter, internal juguler ven ile glossofarengal, vagal ve hipoglossal sinirler bulunur. Lateralde cilt ile kaplıdır. Üst sınırını zigomatik ark, alt sınırını sternokleidomastoid kas oluşturur (19).

Parotis bezinin içinde gömülmüş bir şekilde fasiyal sinir, aurikulotemporal sinirin dalları, eksternal karotid arterin bir parçası ve iki terminal dalı (maksiller arter ve süperfisiyal temporal arter), posterior fasiyal ven ve lenf nodları bulunur (Şekil 1).



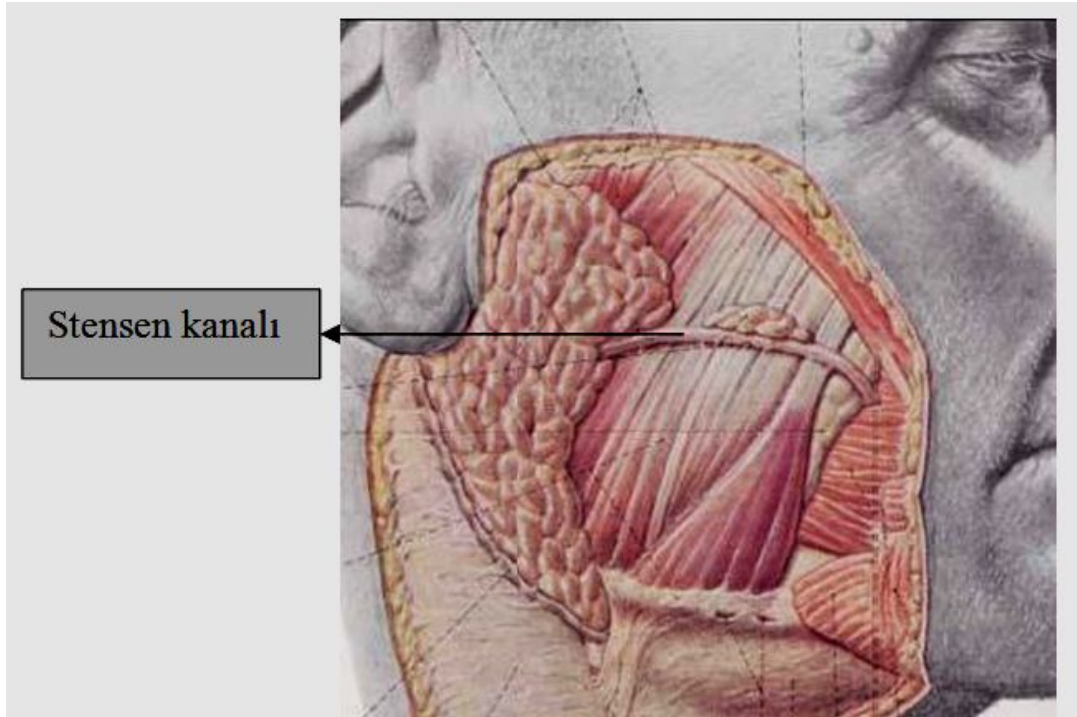
**Şekil 1.** Parotis bezi anatomisi (20).

Parotis bezi, fasial sinir tarafından iki loba ayrılır. Yüzeyel ve derin lobları arasındaki bağlantı glanduler istmus ile sağlanır. Bu iki lob arasındaki boşluğu ramus mandibula, masseter kası ve medial pterigoid kas doldurur. Fasial sinir stilomastoid foramenden temporal kemiği terk eder ve 0.5-1.5 cm'lik kısa bir seyirden sonra parotis bezi parankimi içine girerek hemen temporal, frontal, zigomatik, bukkal ve servikal dallarına ayrılır. Bu periferik dallar arasında çeşitli anastomozlar vardır. Ancak temporofasyal dallar (temporal, zigomatik, bukkal ) arasındaki anastomozlar servikofasyal dallara ( marjinal mandibuler, servikal) göre daha fazladır (19). (Şekil 2).



**Şekil 2.** Fasiyal sinirin parotis bezinin içerisindeki seyri (21).

Derin ve süperfisial lobların duktusları birleşerek ana duktus olan duktus parotideusu (Stensen kanalı) oluşturur. Bu duktus masseter kası üzerinden ve zigomatik proçesin altından mandibula önünden geçerek bu noktada mediale döner, buksinator kası ve bukkal yağ dokusunu delerek maksiller ikinci molar diş hizasında ağız boşluğuna açılır (Şekil 3).

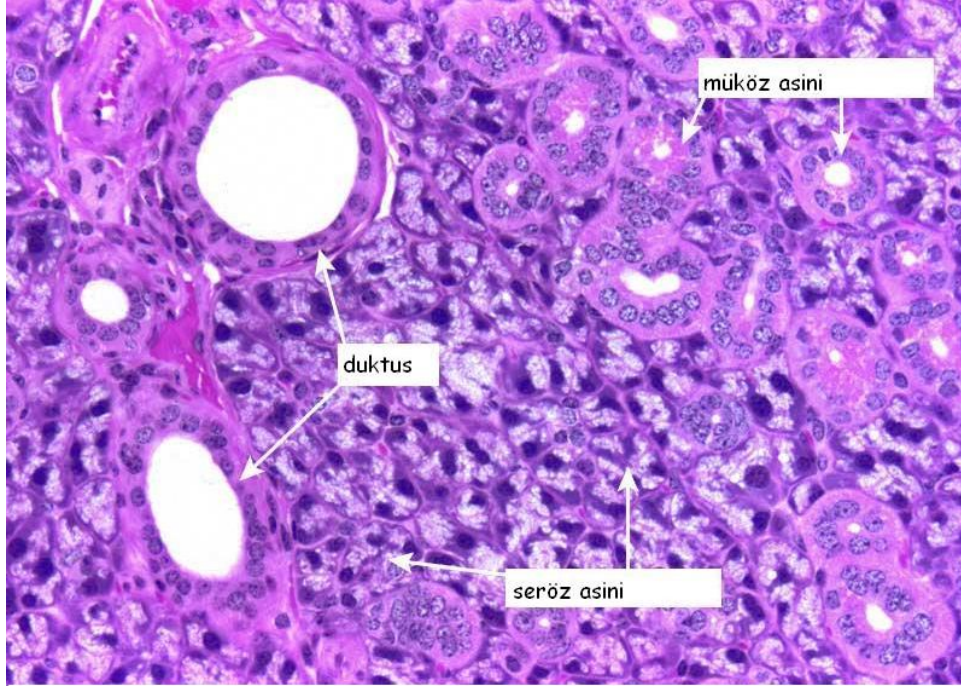


**Şekil 3.** Stensen kanalının seyri (21).

### 1.1.2. Parotis bezi Histolojisi

Tükrük bezleri çok sayıda sekretuar ünitenin kümelenmesi ile karakterize birleşik ekzokrin tubuloasiner glandlardır. Bu üniteler, sekresyonların üretildiği

asinilerden sekresyonu oral kaviteye taşıyan ve elektrolit ile su konsantrasyonunu regüle eden duktus sisteminden oluşur. Seyrek müköz üniteler hariç parotis seröz tipte bir tükürük bezidir. Seröz asiniler belirgin bir bazal membran ile çevrili armut şekilli epitelyal hücre gruplarından oluşur. Epitelyal hücrelerin bazal bir nukleusu ve bazofilik (PAS-pozitif) zimojen granülleri ile dolu bir sitoplazması vardır. Bu granüllerin sayıları hücrenin sekresyon durumuna göre değişir (22, 23). Bu granüllerin içindeki primer enzim, nişastayı suda eriyebilir daha küçük karbonhidratlara parçalayan amilaz (pityalin)'dir. Lizozim ve laktoferrin gibi diğer enzimler de asiner hücrelerin sitoplazmasında bulunur (24, 25). Asinilerin ışık mikroskopunda nadiren görülebilen santral bir lümeni vardır (Şekil 4).



**Şekil 4.** Normal parotis bezi dokusunun mikroskopik görünümü (HE X400).

Sekresyon bu lümeden interkale duktuslara drene olur. Sekresyonda asiniler ile bazal membran arasında yer alan myoepitelyal hücrelerin kasılması önemli rol oynar. Özgün bir duktus sistemi hem tükürüğü glanddan oral kaviteye taşır hem de elektrolit ve su konsantrasyonunu modifiye eder. İlk iki segment olan interkale ve çizgili duktuslar intralobuler olup, metabolik aktivitelerinden dolayı sekretuar duktus olarak da adlandırılırırken diğer segmentler interlobulerdir ve sekretuar duktus olarak adlandırılırlar (26). İnterkale duktuslar doğrudan asiniler ile kontakt haldedir.

Tek katlı bir kuboidal epitel ve düzensiz bir myoepitel hücre tabakası ile döşelidir. Epitel hücreleri asiner hücreler ile duktal hücreler arasında progresif bir transformasyon ve güçlü bir sitoplazmik laktoferrin ve lizozim aktivitesi gösterir (27). İnterkale duktusların uzunluğu her üç majör tükrük glandında değişkendir ve histolojik kesitlerde en kolay parotis bezinde gözlenirler.

Çizgili duktuslar, özellikle uzun oldukları submaksiller glandda olmak üzere belirgindir. Tek katlı kolumnar epitel ile döşelidirler. Bazal tarafta derin hücre membranı invajinasyonları ve mitokondrilerden kaynaklanan karakteristik paralel çizgilenmeleri vardır. Bu hücrelerin çok sayıda mitokondri içermeleri çizgili duktusların yoğun eozinofilik boyanmaları ile koreledir. Çizgili duktuslar septal konnektif dokuda interlobuler duktuslar ile birleşir. Bu duktuslar psödostratifiye kolumnar epitel ile döşenmiş olup arada goblet hücreleri bulunur. Ana duktusa katılmadan önce progresif olarak genişlerler. İnterlobuler duktusların esas fonksiyonu tükrüğü taşımaktır (23, 24).

### **1.1.3 Parotis bezi Tümörleri**

Tükrük bezi tümörleri, baş-boyun tümörleri arasında kompleks ve farklı özelliklere sahip olup, nisbeten seyrek görülmelerine rağmen (tüm baş-boyun tümörlerinin %1-3'ü) teşhis ve tedavileri komplikedir (28). Tükrük bezi tümörlerinin %80'i parotis bezinde görülür ve bunların çoğu benign, benign tümörlerin çoğu da pleomorfik adenomdur (28, 29). Hastaların ortalama yaşları malign tümörler için 55 benign tümörler için 40'tır (28). Parotis tümörlerinin yaklaşık %25'i malign olup en sık görülen malign tümörü erişkinlerde düşük gradeli mukoepidermoid karsinomdur (29). Bunu sırasıyla indifferansiye ve asinik hücreli karsinom takip eder (30). Çocuklarda en sık görülen parotis tümörü pleomorfik adenom olmasına rağmen çocukluk çağında malignite oranı erişkinlere göre daha yüksektir (31). Whartin tümörü haricindeki çoğu tükrük bezi tümörü genellikle, tek taraflı olup tek bir odaktan gelişir (31).



**Tablo 1.** Tükürük bezi tümörlerinin sınıflaması (32).

---

**SINIFLANDIRMA ( DSÖ-2005 )**

---

**A. Benign epitelyal tümörler**

Pleomorfik adenom  
Miyoeptelyoma  
Bazal hücreli adenom  
Wharthin tümörü  
Onkositoma  
Kanaliküler adenom  
Sebese adenom  
Lenfadenoma  
Sebese  
Non-sebese  
Duktal papillom  
İnverted duktal papillom  
İntraduktal papillom  
Sialadenoma papilliferum  
Kistadenom

**B. Malign epitelyal tümörler**

Asinik hücreli karsinom  
Mukoepidermoid karsinom  
Adenoid kistik karsinom  
Polimorfik düşük grade adenokarsinom  
Epitelyal-miyoeptelyal karsinom  
Berrak hücreli karsinom  
Bazal hücreli adenokarsinom  
Sebese karsinom  
Sebese lenfadenokarsinom  
Kistadenokarsinom  
Düşük grade kribriiform kistadenokarsinom  
Müsinöz adenokarsinom  
Onkositik karsinoma  
Duktal karsinom  
Adenokarsinom  
Miyoeptelyal karsinom  
Karsinoma ex pleomorfik adenom  
Karsinosarkom  
Metastazik pleomorfik adenom  
Skvamöz hücreli karsinom  
Küçük hücreli karsinom  
Büyük hücreli karsinom  
Lenfoepitelyal karsinom  
Sialoblastoma

**C. Yumuşak doku tümörleri**

Hemanjiyom

**D. Hematolenfoid tümörler**

Hodgkin lenfoma  
Diffüz büyük B hücreli lenfoma  
Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma

**E. Sekonder Tümörler**

---

### 1.1.3.1. Pleomorfik adenom

Bu patoloji, tümörün epitelial ve mezenkimal bileşiklerinin birlikte bulunması nedeniyle uzun yıllardan beri "mikst tümör" olarak adlandırılmaktadır. Pleomorfik adenomlar tükürük bezi tümörleri arasında en sık görülendir (28, 29). Tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık yarısından fazlasını oluşturduğu söylenebilir. Bu tümör %80 parotiste, %10 submandibüler ve %10 da minör tükürük bezleri ile sublingual bezde görülürken, minör tükürük bezlerinde %75 sert damakta, %15 yanakta, %10 dil ve ağız tabanında görülür (33). Parotis lokalizasyonlu tümörlerin %80-90'ı parotis bezi yüzeysel lobunda, fasiyal sinirin üzerinde, %10-20'si parotis bezinin derin lobunda, fasiyal sinirin altında yer alır (32). Derin parotis lobu tümörleri parafarengeal tümörlerle karışabilir. Parafarengeal pleomorfik adenomlar yıllarca asemptomatik olarak gelişebilir. Çoğu kez tanıları rastlantıyla konulur. Submandibüler bezin pleomorfik adenomu genellikle semptomsuz olup bezin palpasyonunda sert, ağrısız kitle saptanması basit bir tanısal kriterdir (34).

Genel olarak pleomorfik adenomlar yıllar içerisinde gelişerek ağrısız solid kitleler şeklinde kendini gösterir. Tümörün kendisi yer yer lobüler yapıda olabilir. Genellikle çevre dokulardan daha sert olup, açık bir demarkasyon hattıyla ayrılmıştır. Oldukça büyük boyutlara ulaşabilir. Çapları 10 cm'yi aşan tümörlerle karşılaşmıştır (35, 36). Pleomorfik adenomlu hastalarda tümör kitlesinin büyüklüğü ve ağırlığı hiçbir zaman bir periferik fasiyal paralizi nedeni olamaz. Periferik fasiyal paralizinin varlığı bir malignite kriteridir (34). Makroskopik olarak solid, beyaz kitleler olmalarına karşın, yer yer mavimsi görünümde mukoid kistik alanlar içerebilir. Kistik alanlar genelde küçük çaplıdır. Tümöral kitlede kanama ve nekroz alanlarının varlığı malignite kriteri olarak değerlendirilmelidir (37).

Pleomorfik adenomlara ektopik olarak septumda, paranasal sinüslerde, farenkste ve larenkste, hatta bronşlarda bile rastlanabilir (38,39).

Pleomorfik adenomlar histolojik olarak ince bir kapsülle çevrilidir. Bu kapsülde yer yer ince filamanlar şeklinde uzantıların (psödopodlar) varlığı saptanmıştır. Gerektiği gibi çıkarılmadıklarında bu özellikleri nedeniyle nükslerle karşılaşılabilir. Nükslerin genellikle, ameliyat sırasında tümör kapsülünün yırtılması sonucunda tümörün implantasyonu nedeniyle geliştiği savunulursa da, bu yolla nüksün son derecede sınırlı olduğu bildirilmektedir (37). Nüksün en sık nedeni

yetersiz cerrahi uygulamadır (41). Nüks eden tümörlerin de primer tümör gibi yavaş büyüyeceği akılda tutulmalıdır. Nüksler çoğu kez bir buzdağı gibidir. Yüzeyle küçük bir kitle görülür ancak derinde kafa tabanına doğru uzanan kitleler saptamak mümkündür. Nüksler genellikle cerrahi girişimden sonra 6 ay ile 5 yıl gibi bir sürede gelişebilir (40). Palatal pleomorfik adenomlarda nüks, diğerlerinden daha çok ve daha kısa sürede gerçekleşir (38). Pleomorfik adenomlarda nüksler çok defa multiloküler gelişir (41).

Pleomorfik adenomda uzak metastaz çok nadirdir. Bu tip metastazik odaklar büyüme patterni göstermezler ve primer tümörle aynı yapıdadır (41).

Mikroskopik olarak dört tip pleomorfik adenom gösterilmiştir (42):

**Tip I:** Klasik pleomorfik adenom tipidir. Tümörün %30-50'si stromadan oluşur. Olguların %30'u bu tiptir.

**Tip II:** Stromadan en zengin tümör tipidir. Stromaya mukoid yapı egemendir. Stroma, tümörün %80'ini oluşturur. Pleomorfik adenomların %55'ini oluşturur.

**Tip III:** Hücreden zengin, stromadan fakir tümör tipidir. Tüm pleomorfik adenomların %9'u kadardır. Stroma tümörün ancak %20'sini oluşturur.

**Tip IV:** Bu tip, hücreden zengin, stromadan fakirdir. Tip III'ten farkı epiteliyal yapının diferansiye oluşudur. Bu tümör tipi pleomorfik adenomların yaklaşık %6.5'idir.

Pleomorfik adenomlarda değişik derecede fibrozis ve hiyalinizasyon saptanabilir. Nadir de olsa adipöz doku varlığından söz edilir.

Pleomorfik adenomların malign eğilim kazanıp kazanmadıkları yıllardır araştırılan ve üzerinde durulan bir konudur. Pleomorfik adenomların %3'ünün malign eğilimli olabileceği söylenmektedir (43). Sık sık nüks eden pleomorfik adenomların geçmişte malign dejeneratif değişikliğe uğradığı yolunda bir varsayım vardı. Bunun günümüz için sağlıklı bir görüş olduğunu söyleyemeyiz (33). Bugün, pleomorfik adenomların biyolojik davranışlarının hala tartışılan malign dejenerasyonlarına ilişkin kesin bir kriter saptanamadığını belirtmek gerekir. Ancak sık sık gelişen nükslerin cerrahi uygulamayı zorlaştırdığı kadar, tümöral yapıda bir agresiflik yarattığının bilinmesinde de yarar vardır (41).

Bir tümörde gerçek malignite kriterleri invazyon, perinöral ve perivasküler yayılmadır (34). Lenf ve kan yoluyla metastazda yoğun mitozun eşlik ettiği hücresel

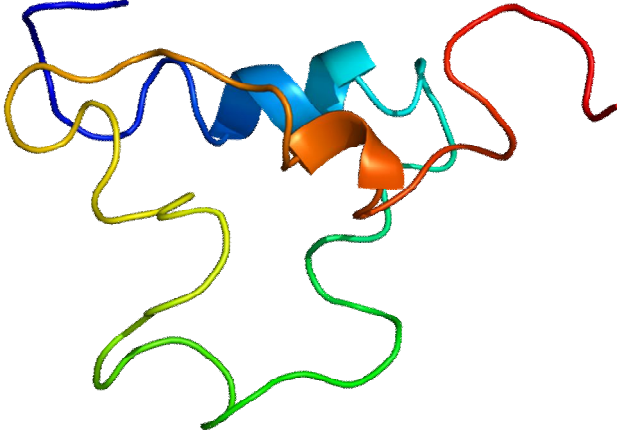
atipi görülür. Yukarıdaki değerler göz önüne alındığında, kapsül yırtılmaları, tümörlerin multifokal oluşları ve hücreden zenginlikleri malignite kriteri olarak alınmaz. Ancak kapsül yırtılmaları tümör ile tükürük bezi parenkimasını yüz yüze getirir. Multifokal tümörlerde bu tablo daha çok görülür (32). Çok düşük oranda tümör implantasyonu olabilir. Bunlar lokal nüks ve uzak metastaz yapabilir. Bir pleomorfik adenomda tümörün hareketliliğinin kaybolması, ağrı, yavaş gelişen tümörün birden hızla büyümesi, sertlik derecesinin daha da artması ve periferik fasiyal paralizi gelişmesi, klinik olarak malign dejenerasyon belirtileri olarak değerlendirilir (42). Bu tablodaki gelişmeleri gösteren tümöral yapıların mikroskopik incelemelerinde, pleomorfik adenom yapısına ek olarak glandüler ve skuamöz diferansiyasyon gösteren karsinom özellikleri saptanır. Glandüler yapıda kistik, papiller ve trabeküler özellik saptanması ve iri, hiperkromatik nükleuslu atipik hücre gruplarının varlığı malign değişimin belirtisi olup, malignite epiteliyal yapıyla sınırlıdır (42).

Parotis ya da submandibüler ve minör grup bezlerinin pleomorfik adenomları klinik muayene ile rahatlıkla saptanabilir. Tümörün konumuna göre gerekli tanı yöntemleri uygulanarak sağlıklı bir biçimde tanı konulabilir. Tanı için kullanılan yöntemlerden insizyonel biyopsi kesinlikle kontraendikedir ve ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmalıdır. Bu uygulamanın ameliyattan kısa süre önce yapılmasına ve iğnenin battığı deri alanının yapılacak klasik kesiye uygun yerde olmasına özen gösterilmesi, ayrıca bu noktanın kesi sırasında alınacak örnek içinde bırakılması gerekir (43, 44).

Tümörlerin tedavisi kesinlikle cerrahidir. Yıllarca tartışma konusu olan enükleasyonun, küratif cerrahide yeri yoktur. Minör ve submandibüler bezlerde gelişen pleomorfik adenomlar bezin total eksizyonunu gerektirir. Parotiste ise yüzeysel veya total parotidektomi uygulaması tümörün lokalizasyonuna ve deneyimli cerrahın yeteneğine bağlıdır. Kesinlikle fasiyal sinir korunmalıdır. Fazlaca estetik kusura yol açmayan ve iyi uygulandığında da nükse neden olmayan "limit eksizyon" seçeneğini de unutmamak gerekir. Minör tükürük bezlerinin pleomorfik adenomlarında çevredeki sağlam dokudan da bir miktar çıkarılması nüks olasılığını azaltır (41, 42).

### 1.1.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF-I ve IGF-II)

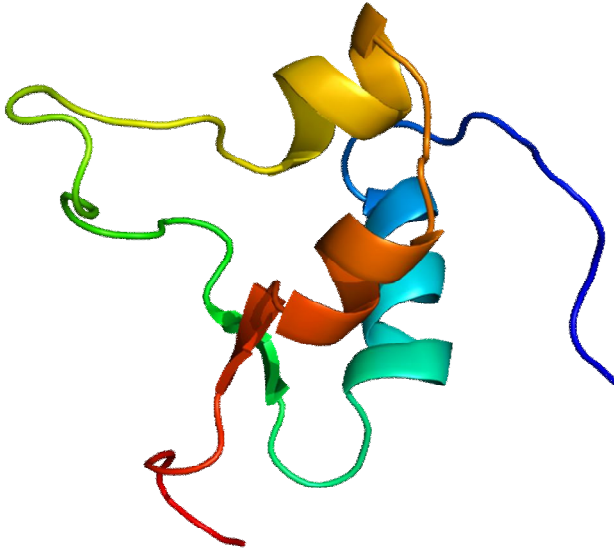
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I yapısal ve fonksiyonel olarak büyüme faktörleri ailesi içerisinde yer alır. Kısmen büyüme hormonuna (GH) bağımlı ve GH'nin anabolik ve mitojenik etkilerinden birçoğuna aracılık eden bir peptid grubudur. IGF-I, GH'nun kontrolü altında karaciğerde sentez edilir IGF-I, 70 aminoasit içeren bazik bir peptiddir, molekül ağırlığı 7649 kilodaltondur (Şekil 5).



Şekil 5. İnsülin benzeri büyüme faktörü -I'in peptid yapısı.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü II 67 amino asit içeren hafifçe asidik bir peptiddir, molekül ağırlığı 7471 kilodaltondur (Şekil 6). Her iki IGF molekülü proinsülin'e benzer olarak A ve B zincirlerine sahiptirler ve bu zincirler birbirlerine C peptidi adı verilen disülfid bağlarıyla bağlıdır. IGF-I ve IGF-II' nin aminoasit dizilimleri sırasıyla %43 ve %41 oranında proinsülin ile homoloji gösterirler. Proinsülinde farklı olarak IGF'ler karboksi terminalinde D bölgesi içermektedir. Proinsüline olan bu yapısal benzerlik her iki IGF molekülünün insülin reseptörlerine düşük affinite ile bağlanmasını açıklar.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I karaciğerde GH'nin kontrolünde sentezlenirken kemik gibi periferik dokularda da otokrin ya da parakrin sentezlenir. IGF-I ve IGF-II'nin birbirinden ayrı reseptörleri vardır.

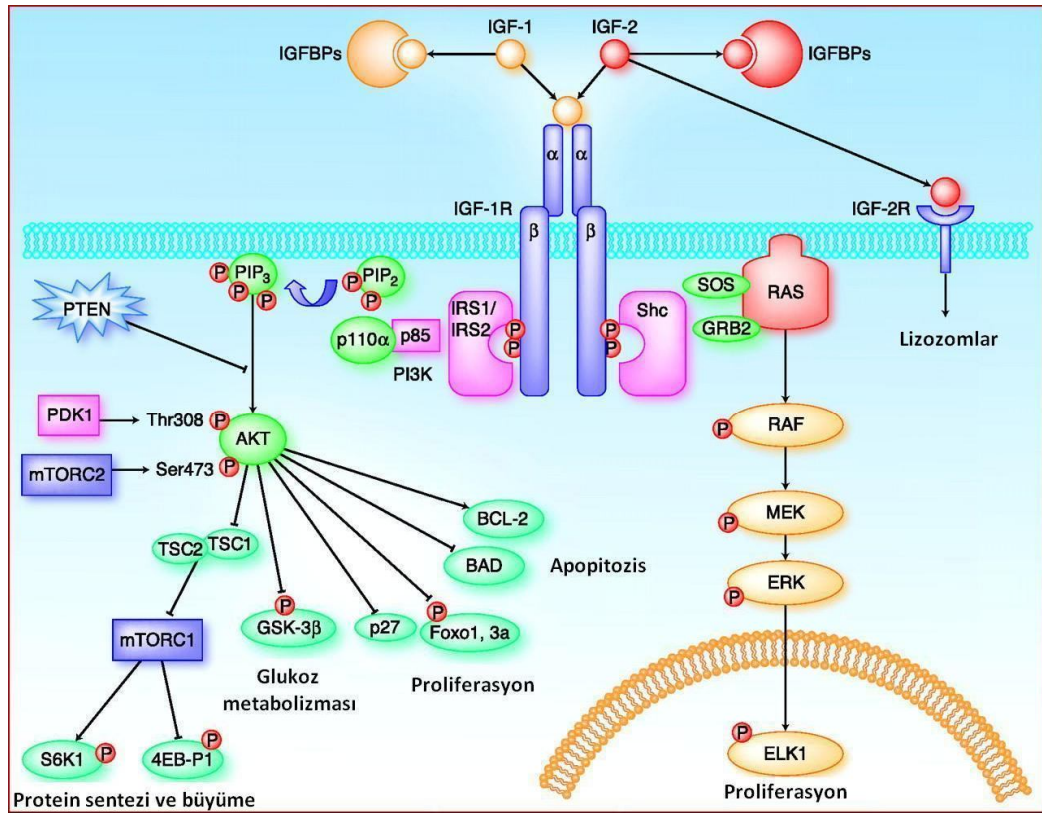


**Şekil 6.** İnsülin benzeri büyüme faktörü -II'in peptid yapısı.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I reseptörü, hücre dışı iki alfa ünitesi ve iki transmembran beta ünitesi içeren bir glikopeptiddir. Alfa ve beta subüniteleri disülfid bağları ile birbirine bağlanmıştır. Yapısal ve fonksiyonel olarak insülin reseptörüne benzer. Bu reseptörler benzer ligandları spesifik olarak bağlar. IGF-I reseptörü IGF-I' i insüline göre yüz kat daha fazla affinite ile bağlar. IGF-I reseptörü, tirozin kinaz ailesine ait olup insülin reseptörüne benzer. Alfa subünit bütünüyle hücre dışındadır. Beta subünit ise membran üzerine yerleşmiş bir protein olup sitoplazmik bölgesinde bir tirozin kinaz ilmiği ihtiva eder. IGF-I'in IGF-I reseptörünün alfa subünitine bağlanmasını takiben beta subünitinin otofosforilasyonu meydana gelir. Otofosforilasyon, reseptörün tirozin kinaz aktivitesini artırır. Bu aktivasyon endojen substratlarda olduğu gibi reseptör üzerindeki diğer önemli tirozinlerin fosforilasyonuna neden olur (11). IGF-I reseptörü, IGF-II' den daha yüksek bir affinite ile IGF-I' i bağlar. Gerçekte IGF-I ve IGF-II' ye karşı büyüme yanıtlarının çoğuna IGF-II reseptöründen daha çok IGF-I reseptörü aracılık bildirilmiştir (12).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü II reseptörü tek zincirli bir polipeptiddir. Ekstrasellüler olarak yerleşen uzunlamasına devam eden zinciri takiben kısa bir transmembran zincire sahiptir. IGF-II reseptörü intrinsek tirozin kinaz aktivitesinden yoksundur. Lizozomal enzim trafiğini düzenleyen katyon bağımsız mannoz 6- fosfat reseptörüyle çok benzer olduğundan IGF-II mannoz 6- fosfat (M6P) reseptörü olarak da bilinir (13). IGF-II reseptörü, IGF alım ve yıkımına aracılık eder. IGF-II reseptörü

aynı zamanda IGF-II'ye bağlanarak hücre yüzeyinden IGF-II'yi hücre içerisine sokar ve sonuçta IGF-II'nin lizozomlarda yıkımına neden olur. IGF-II reseptörü, IGF-II'yi IGF-I'den yüz kat daha fazla affiniteyle bağlar (12). İnsülin, insülin reseptörlerini aktive ederken her iki IGF molekülü, IGF-I reseptörünü aktive edebilir (Şekil 7). IGF-II üçüncü bir reseptör olan IGF-II reseptörüne bağlınırsa da hücre içi aktivasyonu bilinmemektedir (13).



Şekil 7. IGF-IR yolağının anahtar bileşenleri.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I reseptörünün aksine, IGF-II reseptörüne ligand bağlanması sonucunda, IGF-II'nin internalizasyonunun azaltılması ve transforming growth factor (TGF)-β aktivasyonu ile antiproliferatif ve proapoptotik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenden dolayı IGF-II reseptörünün IGF-I reseptör yolununun aktivasyonunu azaltarak bir tümör süpresör gibi davrandığı düşünülmektedir (11). IGF-IR'nin, prostat, meme, tiroid, kolon tümörlerinin gelişiminde ve progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (12-15).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2000-2011 yılları arasında Fırat Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'ne kulak önünde şişlik şikayeti ile müracaat eden ve parotiste kitle tanısıyla yüzeysel parotidektomi ameliyatı yapılan 40 hastanın verileri retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi. Hastaların tümünün yüzeysel parotidektomi spesmenlerinin patoloji sonucu pleomorfik adenom olarak rapor edilmişti. Kontrol grubu, 5 erkek 5 kadın cesetten otopsi esnasında normal parotis bezinden tek taraflı alınan 0.5x0.5 cm'lik doku biyopsilerinden oluşturuldu. Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Ceset sahiplerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Parotis bezi hastalığı hikayesi olanlar, obezite, diabetes mellitus, akromegali, kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu olgulara ait formalinle fikse edilmiş ve parafine gömülü olarak saklanmış olan dokular immünohistokimyasal olarak IGF-I Reseptör ve IGF-II Reseptör düzeyinin ölçümünde kullanıldı. Çalışma grubunda IGF-IR ve IGF-IIR ekspresyonu hem pleomorfik adenom dokusunda hem de aynı tarafta pleomorfik adenom dokusu içermeyen parotis dokusunda incelendi. Kontrol grubundaki IGF-IR ve IGF-IIR ekspresyonu ise cesetlerden alınan normal parotis dokusunda araştırıldı.

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastalara ait demografik veriler kaydedildi.

Çalışma grubu Grup A ve Grup B olmak üzere iki gruba ayrıldı:

Grup A (n=40): Pleomorfik adenom dokusu

Grup B (n=40): Aynı patoloji spesmeninde pleomorfik adenom dokusu içermeyen parotis dokusu

Kontrol grubu (n=10): Cesetlerden alınan normal parotis dokusu

### 2.1. İmmünohistokimyasal Boyama

Parafin bloklardan hazırlanan 4-5µm kalınlığındaki doku kesitlerine IGF-I ve IGF-II reseptör proteine karşı geliştirilmiş primer poliklonal antikorlar immünohistokimyasal olarak "Streptavidin-Biotin Kompleks" yöntemi ile uygulandı.

Kesitler, ksilolde 20 dakika bekletilerek deparafinize edildi ve sonrasında %96'lık alkol oranından başlanarak %70'lik alkol oranına dek rehidrate edildi.



Kesitler pH'sı 7, 2 olan TRİS (Hydroxymethyl-amino methan) solüsyonunda 5 dakika yıkandıktan sonra, antijen açığa çıkarımı için özel kaplar içinde mikrodalga fırında sitrik asid solüsyonu içinde 20 dakika süre ile kaynatıldı. Soğutulma işleminden sonra tekrar TRİS ile yıkandı ve kesitlerin çevresi sınırlayıcı kalem ile işaretlendi. Kesitlere %3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) damlatılarak 5 dakika bekletildi ve endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Kesitler tekrar TRİS ile yıkandı ve üzerlerine bloke edici (nonimmün serum) (Zyned Histostatin-Plus, 01062420, U.S) solüsyonu damlatılarak 10 dakika bekletildi. TRİS ile tekrar yıkandıktan sonra üzerlerine IGF-IR (bs-0014R, Rabbit Anti-IGF I Polyclonal Antibody 1/100; Bioss, U.S) ve IGF-IIR (bs-0015R, Rabbit Anti-IGF II Polyclonal Antibody 1/100; Bioss, U.S) damlatılarak oda sıcaklığında 60 dakika bekletildi. Kesitler TRİS solüsyonunda 5 dakika yıkanarak üzerlerine bağlayıcı biotinize sekonder antikör damlatıldı ve 10 dakika bekletildikten sonra tekrar TRİS solüsyonunda 5 dakika yıkandı. Son olarak streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatılarak 10 dakika bekletildi. TRİS solüsyonunda 5 dakika yıkandı ve zıt boyama sağlamak için Mayer's hematoksilende 5 dakika süreyle bekletildi. Çeşme suyunda yıkanan kesitler %70'lik etil alkolden %96'lık alkol ve izopropil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilip şeffaflanma sağlamak amacı ile 20 dakika ksilolde bekletildikten sonra Entellan (Merck) ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanan tüm preparatlar, hastaların klinik özellikleri ve izlem sonuçları bilinmeden, Olympus BX50 (Japonya) ışık mikroskobu kullanılarak uzman bir patolog tarafından değerlendirildi. Olgularda immunohistokimyasal olarak uygulanan IGF-IR ve IGF-IIR antikoru için, pozitif kontrol olarak, önceden denenmiş ve pozitif olduğu bulunmuş prostat tümörü kesitleri kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm dokularda duktus ve parankim hücrelerinin sitoplazmik boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

## **2.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

Boyamalar semikantitatif olarak patoloji uzmanı tarafından Allred 8-unit skorlama (AR-8) sistemi (45) kullanılarak değerlendirildi. Allred 8-unit skorlama sistemi IGF-I ve IGF-II antijeni ile immünohistokimyasal boyamanın sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir skorlama sistemidir.

Allred 8-unit skorumlama sisteminde immünohistokimya ile boyama yaygınlığı 0 ile 5 puan arasında değişmektedir. Buna göre incelenen alanda hiç boyanma olmaması 0 puan, %1'den daha az boyanma 1 puan, %1-10 arasında boyanma 2 puan, %10-33 arasında boyanma 3 puan, %33-66 arasında boyanma 4 puan, %66-100 arasında boyanma 5 puan olarak hesaplandı. Boyama yoğunluğu 0 ile 3 puan ( Hiç= 0, zayıf=1, orta= 2, kuvvetli= 3) arasında değerlendirildi. Boyama yaygınlığı ile boyama yoğunluğu toplanarak Allred skoru elde edildi.

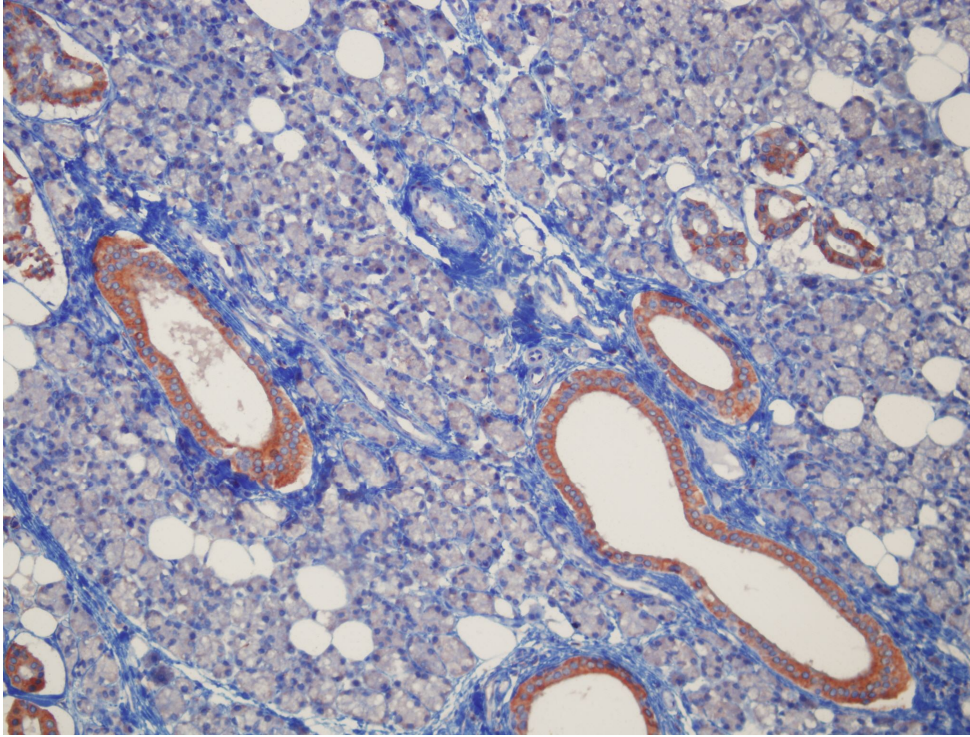
### **2.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında yapıldı. Gruplar arasındaki IGF-I ve IGF-IIR ekspresyonunu karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. P değeri  $p<0.05$  olması anlamlı olarak kabul edildi. İkili gruplar arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılırken P değerinin  $p<0.017$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

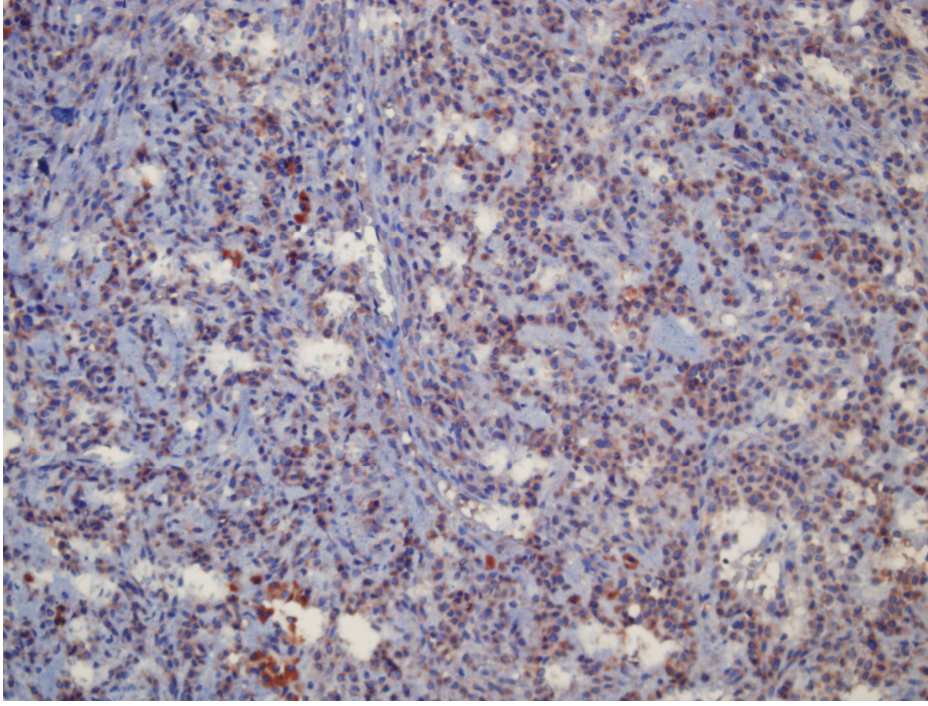
Çalışma grubunda (Grup A ve B) yer alan 20 bayan ve 20 erkek hastanın yaş ortalamaları sırasıyla  $37.5 \pm 8.6$  ve  $41.4 \pm 8.0$  idi. Kontrol grubundaki 5 kadın ve 5 erkek cesetin yaş ortalamaları sırasıyla  $40.2 \pm 10.8$  ve  $26.4 \pm 5.8$  idi.

Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan dokuların IGF-I ve IGF-II tutulum düzeyleri incelendi. Kontrol grubunda yer alan normal parotis dokusu incelendiğinde duktuslarda IGF-I tutulumu açıkça izlenmesine rağmen parankimde bu tutulum minimal izlendi (Şekil 8).



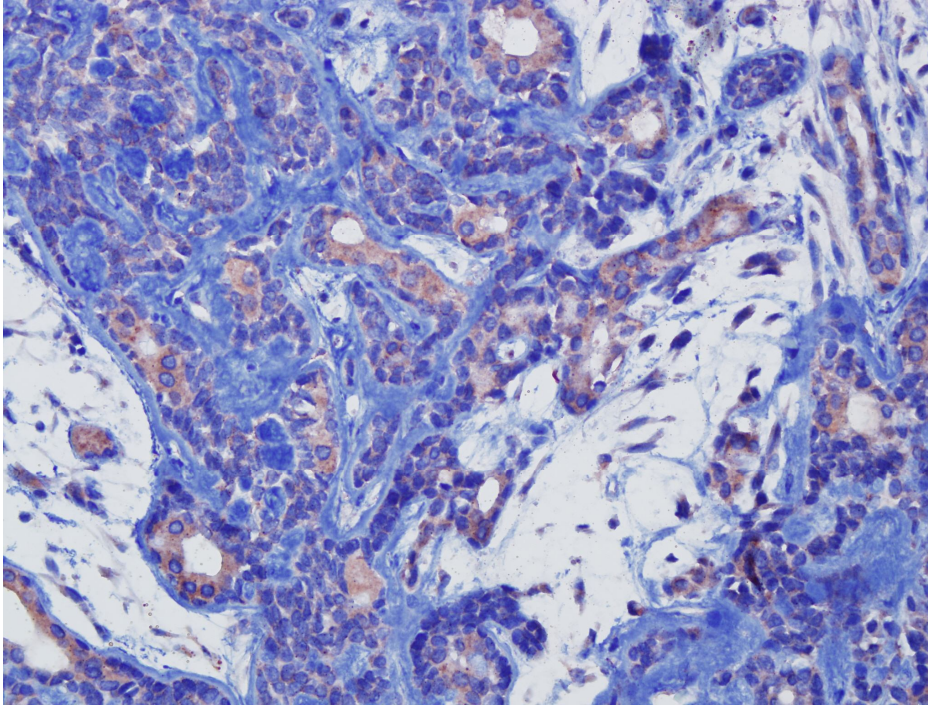
**Şekil 8.** Normal bir parotis doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi (HE X100).

Çalışma grubunda pleomorfik adenom dokusu incelendiğinde duktus yapısının bozulduğu ve hem parankimde hem de duktal hücrelerde yaygın IGF-I tutulumunun olduğu izlendi (Şekil 9).



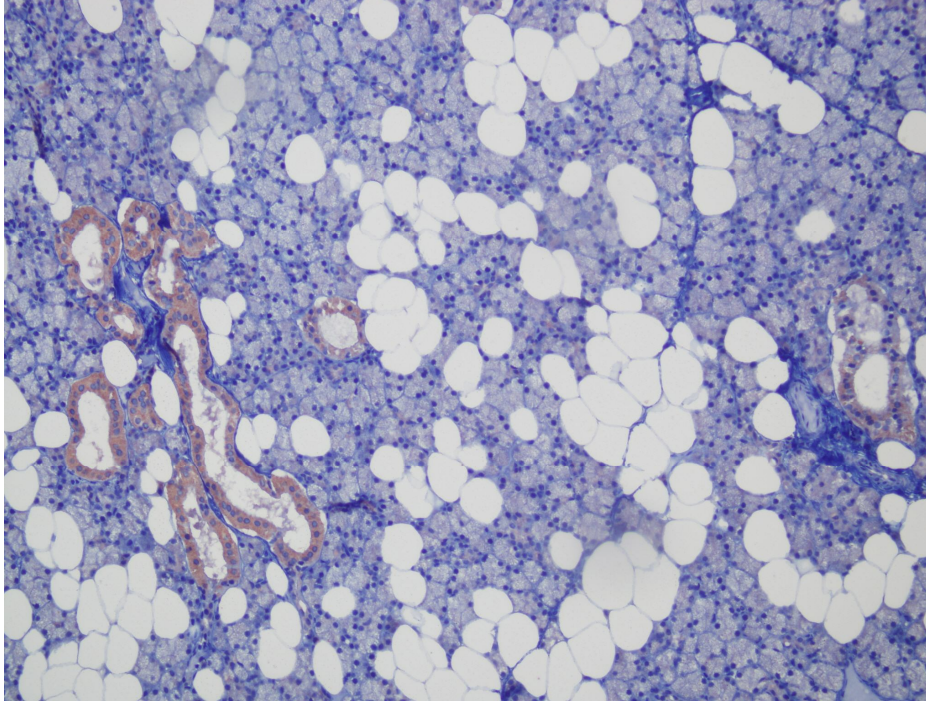
**Şekil 9.** Pleomorfik adenom doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi (HE X100).

Çalışma grubunda tümör içermeyen alanla kıyaslandığında pleomorfik adenom dokusundaki IGF-I tutulumunun daha yoğun olduğu görüldü (Şekil 10).



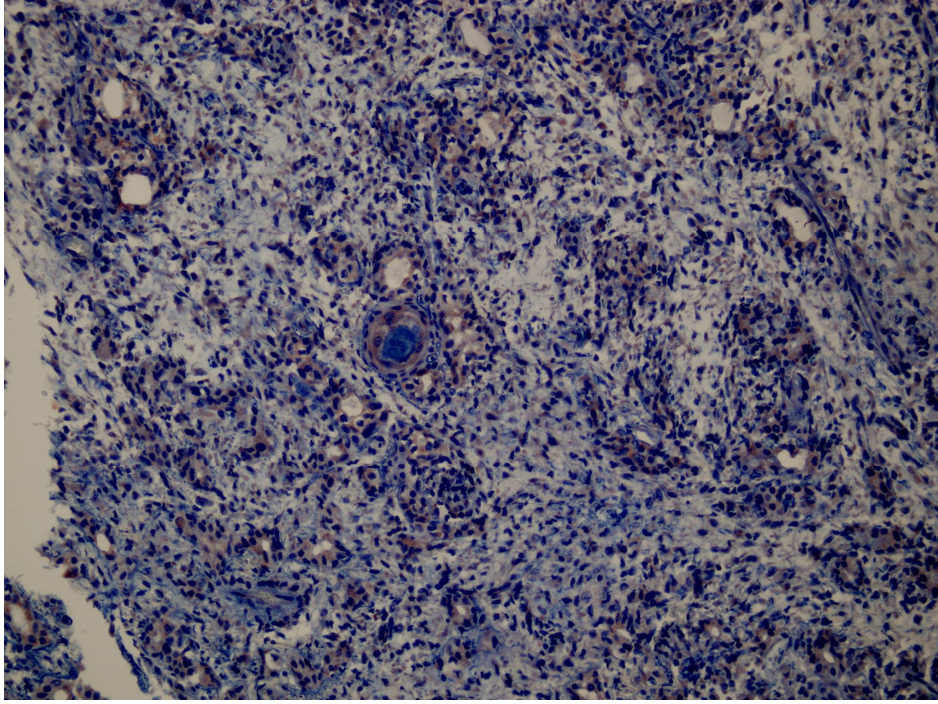
**Şekil 10.** Pleomorfik adenom ve sağlam parotis dokusu içeren doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi (HE X400).

Kontrol grubunda normal bir parotis doku örneği incelendiğinde duktusların bir kısmında IGF-II tutulumu izlenmesine rağmen parankimde IGF-II tutulumu izlenmedi (Şekil 11).



**Şekil 11.** Normal bir parotis doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi (HE X100).

Çalışma grubunda pleomorfik adenom dokusu incelendiğinde duktus yapılarının kısmen bozulduğu görölüp hem duktal hücrelerde hem de parankim hücrelerde IGF-II tutulumu izlendi (Şekil 12).



**Şekil 12.** Pleomorfik adenom doku örneğinin immünohistokimyasal incelemesi (HE X100).

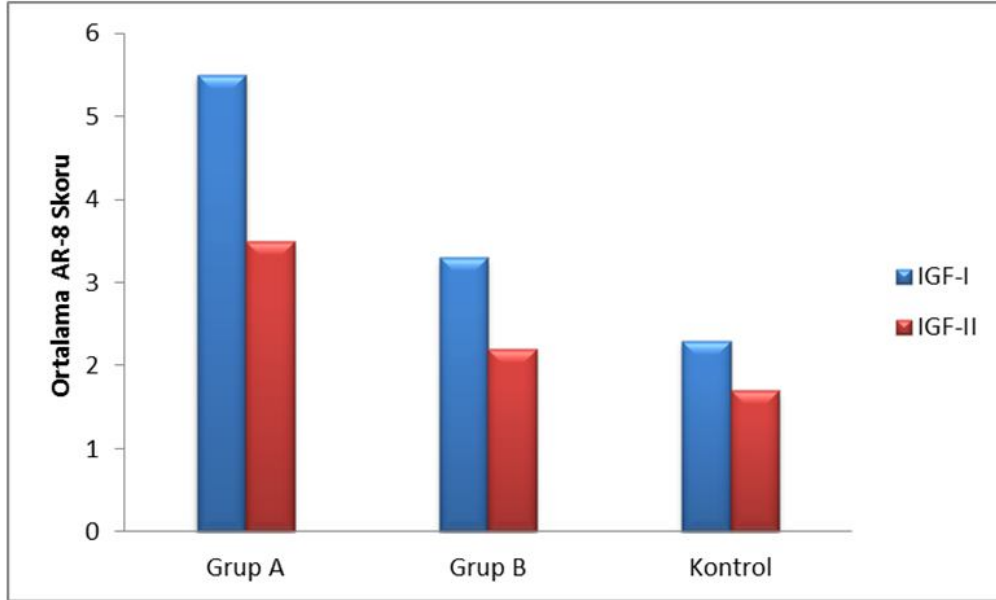
Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan dokuların IGF-I ve IGF-II tutulum düzeyleri AR-8 skorları göz önüne alınarak karşılaştırıldı ve elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Grup A ve grup B deki ortalama IGF-I AR-8 skorları sırasıyla  $5.45 \pm 1.83$  ve  $3.25 \pm 1.53$  idi. Bu iki veri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.017$ ) (Tablo 2). Grup A ve kontrol grubundaki ortalama IGF-I AR-8 skorları sırasıyla  $5.45 \pm 1.83$  ve  $2.40 \pm 0.96$  idi. Bu iki veri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.017$ ) (Tablo 2). Grup B ve kontrol grubu ortalama IGF-I AR-8 skorları sırasıyla  $3.25 \pm 1.53$  ve  $2.40 \pm 0.96$  idi. Bu iki ortalama skor karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ( $p > 0.017$ ) (Tablo 2). Grup A ve grup B deki ortalama IGF-II AR-8 skorları sırasıyla  $3.60 \pm 1.46$  ve  $2.35 \pm 1.25$  idi. Bu iki veri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.017$ ) (Tablo 2). Grup A ve kontrol grubundaki ortalama IGF-II AR-8 skorları sırasıyla  $3.60 \pm 1.46$  ve  $1.60 \pm 1.17$  idi. Bu iki veri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.017$ ) (Tablo 2). Grup B ve kontrol grubu ortalama IGF-II AR-8 skorları sırasıyla  $2.35 \pm 1.25$  ve  $1.60 \pm 1.17$  idi. Bu iki skor karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ( $p > 0.017$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Çalışma ve kontrol grubundaki ortalama AR-8 skorlarının dağılımı.

	IGF-I AR8 skoru		p	IGF-II AR8 skoru		p
	Ortalama ± SD	Median		Ortalama ± SD	Median	
<b>Grup A</b>	5.45±1.83	5.0	<b>0.000*</b>	3.60±1.46	4.0	<b>0.000*</b>
<b>Grup B</b>	3.25±1.53	3.0		2.35±1.25	2.0	
<b>Grup A</b>	5.45±1.83	5.0	<b>0.000*</b>	3.60±1.46	4.0	<b>0.000*</b>
<b>Kontrol Grubu</b>	2.40±0.96	2.0		1.60±1.17	2.0	
<b>Grup B</b>	3.25±1.53	3.0	<b>0.51</b>	2.35±1.25	2.0	<b>0.083</b>
<b>Kontrol Grubu</b>	2.40±0.96	2.0		1.60±1.17	2.0	

*Mann Whitney U test \*p<0, 017*

Tüm gruplarda ortalama AR-8 skorları göz önüne alındığında, IGF-I tutulum düzeyinin IGF-II tutulum düzeyinden daha fazla olduğu görüldü (Şekil 13).



**Şekil 13.** Tüm gruplardaki ortalama IGF-I ve IGF-II AR-8 skorlarının dağılımı.

#### 4. TARTIŞMA

Pleomorfik adenomlar tükürük bezi tümörleri arasında en sık görülenidir (28, 29). Tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık yarısından fazlasını oluşturduğu söylenebilir. Bu tümör %80 parotiste, %10 submandibüler ve %10 da minör tükürük bezleri ile sublingual bezde görülürken, minör tükürük bezlerinde %75 sert damakta, %15 yanakta ve %10 dil ve ağız tabanında görülür (34). Pleomorfik adenomlara ektopik olarak paranazal sinüslerde, farenkste ve larenkste, hatta bronşlarda bile rastlanabilir (38, 39). Parotis lokalizasyonlu tümörlerin %80-90'ı parotis bezi yüzeyel lobunda, fasiyal sinirin üzerinde, %10-20'si parotis bezinin derin lobunda, fasiyal sinirin altında yer alır (33).

Pleomorfik adenomların %3'ünün malign eğilimli olabileceği bildirilmiştir (40, 41). Sık sık nüks eden pleomorfik adenomların geçmişte malign dejeneratif değişikliğe uğradığı yolunda bir varsayım vardı. Bunun günümüz için sağlıklı bir görüş olduğunu söyleyemeyiz (33). Bugün, pleomorfik adenomların biyolojik davranışlarının hala tartışılan malign dejenerasyonlarına ilişkin kesin bir kriter saptanamadığını belirtmek gerekir. Ancak sık sık gelişen nükslerin cerrahi uygulamayı zorlaştırdığı kadar, tümöral yapıda bir agresiflik yarattığının bilinmesinde de yarar vardır (41).

Pleomorfik adenomda mevcut standart tedavi yüzeyel parotidektomidir (1, 8). Basit bir tümör enükleasyonu prosedüründen sonra pleomorfik adenomun %20-45 arasında bir rekürrens oranı vardır ve vakaların %11 kadarında pleomorfik adenomun multisentrik olduğu gösterilmiştir (1, 8).

İnsülin, primer olarak karaciğer, kas ve yağ dokusun da etki gösterirken, IGF'ler hemen hemen tüm organların fonksiyonlarında etkilidirler. IGF-I ve IGF-II embriyolojik gelişimde rol alırken, erişkin dönemde nanomolar konsantrasyon düzeyinde olsa da yaşam boyu etkileri devam eder (46). Bununla birlikte doğum sonrası IGF-II'nin fizyolojik rolü tam olarak bilinmezken, IGF-I büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynar (47). IGF'ler, fetal ve çocukluk evresi boyunca normal gelişimde esas rol oynarlar. Erişkin dönemde ise bu sistem normal hücrel metabolizma, proliferasyon ve apoptotik uyarılara karşı koruma gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol alır. Bununla birlikte bozulmuş stimülasyon, malign büyümenin gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunabilir. IGF-I'in hücre siklisunun G1 ile S fazı



arasında etkili olduğu ve bunu IGF-I reseptörü ile yaptığı, hücre "turnover"ını artırmak suretiyle hücrel transformasyon riskini artırdığı gösterilmiştir (48). IGF-I'in mitojenik etkisi, siklin D1 ekspresyonunun baskılanmasıyla ortadan kalkmaktadır (49). Buna ek olarak IGF-I, Bcl proteinlerinin salınımını artırırken Bax proteinlerinin salınımını azalması ve böylece Bcl/Bax oranı göreceli olarak artması apoptotik yolların başlamasını engellemektedir (50-52). Yapılan bazı araştırmalarda IGF-II'in embriyolojik ve fetal büyümede anahtar rol oynayabileceği gösterilmiştir (53, 54). Doğumdan sonra IGF-II'nin bu rolünü IGF-I üstlenmektedir (55-57).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I ve IGF II' nin %90'ı IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlanmaktadır. Bu sayede IGF düzeyleri kanda ölçülebilmektedir (58). IGF düzeyleri ve IGFBP 1 haricindeki diğer IGFBP düzeyleri kan dolaşımında stabil seyretmektedir. IGFBP 1 düzeyi insülinle yakından ilişkili olduğu için yemekten hemen sonra insülin artışına cevap olarak IGFBP 1 düzeyi düşmektedir (59). Buna ek olarak IGF I ve IGF-II nin kandaki düzeyi yaşa, beslenme durumuna, fiziksel aktiviteye, sigara kullanımına bağlı olarak değişmektedir (56-59).

Son zamanlardaki birçok epidemiyolojik çalışmada serumdaki yüksek IGF-I ve düşük IGFBP-3 seviyelerinin veya IGF-I/IGFBP-3 oranının yükselmesinin meme prostat, kolon ve akciğer gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (60-62). IGF-I reseptörünün uyarılmasını antogonize eden veya IGFBP-3 fonksiyonlarını artıran girişimlerin, insan kanser modellerinde tümör hücre gelişimini durdurduğu ifade edilmiştir (60). Akromegali hastalarında artmış kolon kanseri ve polip riski çok iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 155 akromegali tanısı almış hastadan, 8 hastada makroskopik olarak kolorektal karsinom, 39 hastada tübüler adenom tesbit edilmiş olup bu hastalardaki IGF-I düzeyi, polip ve kanser gelişmemiş akromegalilere göre daha yüksek bulunmuştur (61). Prostat kanseri ile ilgili yapılan bir olgu kontrol çalışmasında 14916 erkek hekimin kan örnekleri on yıl muhafaza edilmiştir. Bu süre zarfında prostat kanseri tanısı alan hekimlerin kandaki IGF-I düzeyi, prostat kanseri riskinin düşük olduğu gruptaki hastalardan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (62). Yüksek IGF-I ve düşük IGFBP-3 düzeylerinin yüksek akciğer riski ile ilişkili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (60, 63). Tiroid

bezinini benign nodüllerinde ve kanserlerinde IGF-I tutulumunun olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (64-71).

Yüksek IGF-II düzeyleri hepatosellüler karsinomda, Wilms tümöründe, meme kanserinde, nöroblastomada, rabdomyosarkomda tespit edilmiştir (72-77). IGF-II, hepatosellüler karsinomda hepatositlerdeki Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırarak dolaylı yünden anjiyogenezi uyarmaktadır (72). Shu ve ark.'nın (77) yaptığı immünohistokimyasal çalışmada prostat, meme, mesane kanseri ve paragangliomada IGF-II reseptör düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir.

Literatürde pleomorfik adenomla sınırlı sayıda immünohistokimyasal çalışma vardır. Ogawa ve ark. (78) yaptığı çalışmada, pleomorfik adenomda plazmositoid hücrelerin bulunduğunu ve bu hücrelerden keratin 14, keratin 18, keratin 19 ekspresse edildiğini tespit etmişlerdir. Ratlar üzerinde yapılan bu çalışmada, normal tükrük bezindeki duktal ve asiner hücrelerin bir kısmının keratin 18 ürettiği, pleomorfik adenomda dokusunda yer alan duktal hücrelerde keratin 14 ekspresyonunun fazla olduğu tespit edilmiştir. Ogawa ve ark.'nın (79) yaptığı diğer bir çalışmada tümöral proliferasyon aktivitesini gösteren proliferasyon hücre nükleer antijeni (PCNA)'nın pleomorfik adenom dokusunda arttığını tespit etmişlerdir. Bu artışın pleomorfik adenom dokusundaki miksomatöz alanlara göre solid alanlarda daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Myoken ve ark.'nın (80) yaptığı immünohistokimyasal çalışmada, tükrük bezlerinden kaynaklanan pleomorfik adenomların tüm histolojik tiplerinde Fibroblast Büyüme Faktörü-I (FGF-I) ve Fibroblast Büyüme Faktörü-II (FGF-II) tutulumu tespit etmişlerdir. Onlar, FGF reseptör ekspresyonunun tümör hücrelerinin proliferasyon derecesiyle yakından ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Nakazato ve ark. (81) pleomorfik adenom dokusunda S-100 ve glial fibriler asidik protein (GFAP)'in pozitif boyandığını gözlemişlerdir. Bu çalışmada pleomorfik adenomun yanı sıra, adenolenfomada, adenoid kistik karsinomda, asinik hücreli karsinomda da S-100 proteinin pozitif boyandığını, GFAP proteinin ise sadece pleomorfik adenomda pozitif boyandığını tespit edilmiştir. Ohtake ve ark. (82) pleomorfik adenom dokusunda p53 genini immünohistokimyasal olarak incelerken fokal karsinom gösteren alanlarda p53 düzeyinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda pleomorfik adenomla insülin benzeri büyüme faktörü I-II reseptör düzeyi arasındaki ilişkiyi immünohistokimyasal olarak araştırılmış ve pleomorfik adenom dokusunda hem IGF-I hem de IGF-II reseptör düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Glas ve ark.'nın (83) yaptığı çalışmada rekürren pleomorfik adenomda IGF-I tutulumunun arttığı gösterilmiştir. Bu immünohistokimyasal çalışmada, pleomorfik adenom dokusundaki IGF-I tutulumunu incelerken, kontrol dokusu olarak aynı patoloji spesmeninde pleomorfik adenom dokusu içermeyen parotis dokusunu seçmişlerdi. Biz, pleomorfik adenom dokusu içeren bir parotis bezinin normal histolojik ve fizyolojik fonksiyonlara sahip olmadığı kanısındayız. Bu yüzden, kontrol grubumuz cesetlerden alınan normal parotis doku örnekleri ile oluşturuldu. Biz ayrıca aynı patoloji spesmeninde pleomorfik adenom dokusu içermeyen parotis dokusundaki IGF-I ve IGF-II tutulumunun cesetlerden alınan normal parotis dokusuna göre daha fazla olduğunu tespit etmemize rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Son yıllarda tükrük bezi tümörlerinin onkojenik gelişimi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında 8q12 kromozomunda yer alan pleomorfik adenom geni 1'in (PLAG1) onkojenik aktivasyonunun pleomorfik adenom gelişiminde rol aldığı görülmüştür (84-89). Voz ve ark. (89), PLAG1 geninin IGF-II reseptör düzeyini arttırdığını ortaya koymuşlardır. PLAG1 tarafından potansiyel düzenlenen diğer genler pleomorfik adenomun tümörigenezinde rol alabilir. Aslında PLAG1 bir transkripsiyon faktörüdür asıl etkisi büyüme faktörleri, hücre siklusu ile ilgili genler ve onkogenler üzerinedir (87). Xudong ve ark. (90) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada normal tükrük bezi dokusuna göre tümörlü dokuda PLAG1 geninin ekspresyonunun arttığını ve IGF-II düzeyinin fark edilebilir düzeyde arttığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da pleomorfik adenom dokusunda anlamlı düzeyde IGF-II tutulumu tespit edildi. Fareler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda tükrük bezlerinde, meme bezlerinde, akciğerde, uterus ve dalakta IGF-II tutulumu gösterilirken pleomorfik adenom ya da diğer tükrük bezi tümörlerinde bu tutulum izlenmemiştir (88, 91).

Sonuç olarak çalışmamızda parotis bezinden kaynaklanan pleomorfik adenomla IGF-I ve IGF-II tutulumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Pleomorfik adenom dokusundaki IGF-I ve IGF-II tutulum düzeylerinin pleomorfik

adenom içermeyen parotis dokusuna ve cesetlerden alınan normal parotis dokusuna göre daha yüksek olması pleomorfik adenom patogeneğinde IGF-I ve IGF-II'in önemli bir faktör olabileceği sonucunu ortaya koymaktadır. Nitekim bu veriler literatürdeki deneysel ve klinik çalışmalarla örtüşmektedir. Bizim çalışmamız ve çalışmamızı destekleyen literatür pleomorfik adenom gelişmesini ya da gelişen patolojinin ilerlemesinin IGF-I, IGF-II ve benzeri faktörlerin reseptörlerinin bloke edilerek engel olunabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte planlanan hayvan ve klinik deneyler sayesinde bu faktörler hakkında daha detaylı bilgi elde edilebilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Ayoub OM, Bhatia K, Mal RK. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: is long-term follow-up needed? *Auris Nasus Larynx* 2002; 29: 283-285.
2. Patrick JB. Pleomorphic salivary adenoma of the parotid gland: which operation to perform? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 69-70.
3. Rodriguez-Bigas MA, Sako K, Razaek MS, Shedd DP, Bakamjian VY. Benign parotid tumors: A 24 year- experience. *J Surg Oncol* 1991; 46: 159-161.
4. Ahn MS, Hayashi GM, Hilsinger RL, Lalwani AK. Familial mixed tumors of the parotid gland. *Head Neck* 1999; 21: 772-775.
5. Seifert G, Langrock I, Donath K. A pathological classification of pleomorphic adenoma of the salivary glands. *HNO* 1976; 24: 415-426.
6. Short DW, Pullar P. Giant parotid tumor; with report of a case. *J R Coll Surg* 1956; 3: 240-248.
7. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the Salivary glands. *Atlas of Tumor pathology*. 3rd series, Washington DC: Armed forces institute of pathology 1995; 3: 39-41.
8. Stennert E, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Arnold G. Histopathology of pleomorphic adenoma in the parotid gland: a prospective unselected series of 100 cases. *Laryngoscope* 2001; 111: 2195-2200.
9. Lamson G, Giudice L, Rosenfelt RG. The insulin-like growth factor binding proteins structural and molecular relationships. *Growth Factors* 1991; 5: 19-28.
10. Kato H, Faria TN, Stannard B, Roberts CT Jr, LeRoith D. Role of tyrosine kinase activity in signal transduction the insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor. *J Biol Chem* 1993; 265: 2655-2661.
11. Frattali AL, Pessin JE. Relationship between alpha subunit legant occupancy and beta subunit autophos-phorylatio-n in insülin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors. *J Biol Chem* 1993; 268: 7393-7400.
12. Pollak M. Insulin like growth factor physiology and cancer risk. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1224-1228.

13. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 23-37.
14. Monti S, Proietti-Pannunzi L, Sciarra A, Lolli F, Falasca P, Poggi M, et al. The IGF axis in prostate cancer. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 719-727
15. Foulstone E, Prince S, Zaccheo O, Burns JL, Harper J, Jacobs C, et al. Insulin Like Growth Factor ligands, receptors and binding proteins in cancer. *J Pathol* 2005; 205: 145-153.
16. Nolan CM, Kyle JW, Watanabe H, Sly WS. Binding of insulin-like growth factor II (IGF-II) by human cation-independent mannose 6-phosphate receptor/IGF- II receptor expressed in receptor-deficient mouse L cells. *Cell Regul* 1990; 17: 197-213.
17. Cummings CW, Haugey Bruce H, Thomas Regan J. *A Cummings Otolaryngology: Head And Neck Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Lavoisier S.A.S, 2007: 977-985
18. Eracleous E, Kallis S, Tziakouri C, Blease S, Gourtsoyiannis N. Sonography, CT, CT sialography, MRI and MRI sialography in investigation of the facial nerve and the differentiation between deep and superficial parotid lesions. *Neuroradiology* 1997; 39: 506-511
19. Snell RS. *Clinical Anatomy for Medical Students*. 7th edition, Washington: Lippincott Williams and Wilkins, 2010: 773 – 788.
20. Harold E. *Clinical Anatomy*. 3rd edition, London: Williams and Wilkins, 2012: 569-572.
21. Frank H. Netter. *İnsan Anatomi Atlası*. 5. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011: 2014.
22. Martinez-Madrigal F, Micheau C. Major Salivary Glands. Sternberg S. (ed). *Histology For Pathologists*. New York: Raven Press, 1992: 459-462.
23. Cazelit J, Jafup T, Seifort G. Lactoferrin and lysozyme in carcinomas of the parotid gland. A comparative immunocytochemical study with the occurrence in normal and inflamed tissue. *Virchows Arch* 1981; 394: 61-73.

24. Reatimo S, Kontinnen YT. Distribution of lactoferrin in human salivary glands. *Histochemistry* 1980; 66: 285-291.
25. Greep R, Weiss L (eds). *Histology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1973: 752.
26. Korsrud FR, Brandtzaeg P. Characterization of epithelial elements in human major salivary by functional markers. *J Histochem Cyto Chem* 1982; 30: 657-666.
27. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol* 1985; 146: 51-58.
28. Spiro RH. Salivary neoplasms. Overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck Surg* 1986; 8: 177-184.
29. Mendenhall WM, Rigds, CE, Cassisi NJ. Treatment of Head and Neck Cancers. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 722.
30. Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. 9th edition, London: Oxford, 2004: 873-916.
31. Gnepp DR, Schroeder W, Heffner D. Synchronous tumors arising in a single major salivary glands. *Cancer* 1989; 83: 1219-1224.
32. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds). Salivary glands. World health organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors. Lyon: IARC Press, 2005: 209-281.
33. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 1. Baskı, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002: 57-70.
34. Seifert G, Miehke A, Haubrich J, Chilla R. *Diseases of the Salivary Glands*. New York: Thieme, 1986: 22-86.
35. Buenting JE, Smith TL, Holmes DK. Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland: Case report and review of the literature. *Ear Nose and Throat J* 1998; 77: 634-640.
36. Short DW, Pullar P. Giant parotid tumor; with report of a case. *J R Coll Surg* 1956; 3: 240-248.

37. Hoşal N. Tükürük bezi tümörlerinde yetersiz tedavi. Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni 1971; 4: 1-17.
38. Heffner DK, Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Sinonasal and laryngeal salivary gland lesions and major problems in pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 544-559.
39. Haberman RS, Stanley DE. Pleomorphic adenoma of the nasal septum. Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 100: 610-612.
40. Cuhruk Ç, Saatçi MR, Demireller A. Parotis malign tümörleri hakkında klinik gözlemlerimiz ve tedavi prensiplerimiz. Türk Otolarengoloji Arşivi 1995; 33: 212-222.
41. Buchman C, Stringer SP, Mendenhall WM, Parsons JT, Jordan JR, Cassisi NJ. Pleomorphic adenoma: effect of tumor spill and inadequate resection on tumor recurrence. Laryngoscope 1994; 104: 1231.
42. Seifert G, Sobin LH. Histological typing of salivary gland tumors. World health organization international histological classification of tumors. 2nd ed. New York: Springer, 1991: 165-168.
43. Cuhruk Ç, Yılmaz O. Parotis bezi kitlelerinde tarama yöntemleri. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1993; 1: 155-198.
44. Yılmaz O, Saatçi M, Aktürk T. Parotis kitlelerinde iğne aspirasyon biopsisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1993; 1: 72-75.
45. Allred DC, Clark GM, Elledge R, Fuqua SA, Brown RW, Chamness GC, et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 200-206.
46. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. Endocr Rev 1995; 16: 143-163.
47. Lamson G, Giudice L, Rosenfelt RG. The insulin-like growth factor binding proteins structural and molecular relationships. Growth Factors 1991; 5: 19-28.
48. Kornmann M, Arber N, Korc M. Inhibition of basal and mitogenstimulated pancreatic cancer cell growth by cyclin D1 antisense is associated with loss of tumorigenicity and



potentiation of cytotoxicity to cisplatin. *J Clin Invest* 1998; 101: 344–352.

49. Minshall C, Arkins S, Straza J, Conners J, Dantzer R, Freund GG, et al. IL-4 and insulin-like growth factor-I inhibit the decline in Bcl-2 and promote the survival of IL-3-deprived myeloid progenitors. *J Immunol* 1997; 159: 1225–1232.
50. Parrizas M, LeRoith D. Insulin-like growth factor-1 inhibition of apoptosis is associated with increased expression of the bcl-xL gene product. *Endocrinology* 1997; 138: 1355–1358.
51. Wang L, Ma W, Markovich R, Lee WL, Wang PH. Insulin-like growth factor I modulates induction of apoptotic signaling in H9C2 cardiac muscle cells. *Endocrinology* 1998; 139:1354–1360.
52. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68–91.
53. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3–34.
54. Stewart CE, Rotwein P. Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Physiol Rev* 1996; 76: 1005–1026.
55. Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF-BPs. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 303–312.
56. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 744–752.
57. Yu H, Mistry J, Nicar MJ, Khosravi MJ, Diamandis A, van Doorn J, et al. Insulin-like growth factors (IGF-I, free IGF-I and IGF-II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-6, and ALS) in blood circulation. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 166-172.
58. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Epidemiology of insulin-like growth factor-1 in elderly men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 970–976.

59. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Mantzoros C. Age, sex and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Clin Oncol* 1999; 17: 813–817.
60. Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 298-302.
61. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JA, Besser M. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 17-22.
62. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 563-566.
63. Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong, WK, Wu X. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 151-156.
64. Belfiore A, Pandini G, Vel AV. Insulin/IGF-I hybrid receptors play a major role in IGF-I signaling in thyroid cancer. *Biochemie* 1999; 81: 403–407.
65. Maiorano E, Ciampolil OA, Viale G, Maisonneuve P, Ambrosi A, Triggiani V, et al. Insulin-like growth factor 1 expression in thyroid tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; 8: 110-119.
66. Maiorano E, Ambrosi A, Giorgino R, Fersini M, Pol ice L, Ciampolil o A. Insulin like growth factor 1 (IGF-1) in multinodular goiters: a possible pathogenetic factor. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 1012-1016.
67. Maciel RM, Kimura ET, Takahaski MH, Lopes MH, Mesquita MI, Moses AC, Alberti VN. Insulin-Like Growth Factor I in Human Thyroid Tissue: specific localization by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Endocr Pathol* 1995; 6: 207-215.
68. Mezosi E, Yamazaki H, Bretz JD, Wang SH, Arscott PL, Utsugi S, et al. Aberrant apoptosis in thyroid epithelial cells from goiter nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4264–4272.
69. Eszlinger M, Krohn K, Kratzsch J, Voigt C, Paschke R. Growth factor expression in

cold and hot thyroid nodules. *Thyroid* 2001; 11: 125 -135.

70. Minuto F, Barreca A, del Monte P, Cariola G, Torre GC, Giordano G. Immunoreactive insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 binding protein content in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 621-626.
71. Vannelli GB, Barni T, Modigliani U. Insulin-like growth factor-I receptors in nonfunctioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1175-1182.
72. Kim KW, Bae SK, Lee OH, Bae MH, Lee MJ, Park BC. Insulin-like growth factor II induced by hypoxia may contribute to angiogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 348-351.
73. Reeve AE, Eccles MR, Wilkins RJ, Bell GI, Millow LJ. Expression of insulin like growth factor-II transcripts in Wilms' tumour. *Nature* 1985; 317: 258-260.
74. Cullen KJ, Smith HS, Hill S, Rosen N, Lippman ME. Growth factor messenger RNA expression by human breast fibroblasts from benign and malignant lesions. *Cancer Res* 1991; 51: 4978-4985.
75. Sullivan KA, Castle VP, Hanash SM, Feldman EL. Insulin-like growth factor II in the pathogenesis of human neuroblastoma. *Am J Pathol* 1995; 147: 1790-1798.
76. Minniti CP, Tsokos M, Newton WA, Helman LJ. Specific expression of insulin-like growth factor-II in rhabdomyosarcoma tumor cells. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 198-203.
77. Shu-Lian Li, Hideki Goko, Zhao Dong, Xu Go Kimura, Yanyu Sun, Mark H, et al. Expression of insulin-like growth factor (IGF)-II in human prostate, breast, bladder, and paraganglioma tumors. Springer-Verlag 1998; 291: 469-479.
78. Ogawa Y, Kishino M, Atsumi Y, Kimoto M, Fukuda Y, Ishida T Naokuni I, Ijuhin N. Plasmacytoid cells in salivary gland pleomorphic adenomas: evidence of luminal cell differentiation. *Virchows Archiv* 2003; 5: 625-634
79. Ogawa Y, Miyauchi M, Takata T, Vuhahula E, Ijuhin N, Nikar H. Proliferative activity of salivary gland pleomorphic adenomas and myoepitheliomas as evaluated by the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) labeling index (LI). *J Oral Pathology Med* 1993; 22: 447-450.

80. Myoken Y, Okamoto T, Sato JD, Kan M, McKeehan WL, Fujihara M, Takada K. Immunohistochemical localization of fibroblast growth factor-1 (FGF-1), FGF-2 and fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR-1) in pleomorphic adenoma of the salivary glands. *J Oral Pathology Med* 1997; 26: 17–22.
81. Nakazato Y, Ishida Y, Takahashi K, Suzuki K. Immunohistochemical distribution of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein in normal and neoplastic salivary glands. *Virchows Archiv* 1985; 3: 299-310.
82. Ohtake S, Cheng J, Ida H, Suzuki M, Ohshiro K, Zhang W, Saku T. Precancerous foci in pleomorphic adenoma of the salivary gland: recognition of focal carcinoma and atypical tumor cells by P53 immunohistochemistry. *J Oral Pathology Med* 2002; 31: 590–597.
83. Glas AS, Hollema H, Nap RE, Plukker JT. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and insulin-like growth factor receptor-1 and of MIB-1 in patients with recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Cancer* 2002; 94: 2211-2216.
84. Kas K, Voz ML, Roijer E, Astrom AK, Meyen E, Stenman G, Van de Ven WJ. Promoter swapping between the genes for a novel zinc finger protein and beta- catenin in pleiomorphic adenomas with t(3;8) (p21;q12) translocations. *Nat Genet* 1997; 15: 170–174.
85. Astrom AK, Voz ML, Kas K, Roijer E, Wedell B, Mandahl N, et al. Conserved mechanism of PLAG1 activation in salivary gland tumors with and without chromosome 8q12 abnormalities: identification of SII as a new fusion partner gene. *Cancer Res* 1999; 59: 918–923.
86. Enlund F, Nordkvist A, Sahlin P, Mark J, Stenman G. Expression of PLAG1 and HMGIC proteins and fusion transcripts in radiation-associated pleomorphic adenomas. *Int J Oncol* 2002; 20: 713–716.
87. Hensen K, Van Valckenborgh IC, Kas K, Van de Ven WJ, Voz ML. The tumorigenic diversity of the three PLAG family members is associated with different DNA binding capacities. *Cancer Res* 2002; 62: 1510–1517.

- 88.** Moorehead RA, Fata JE, Johnson MB, Khokha R. Inhibition of mammary epithelial apoptosis and sustained phosphorylation of Akt/PKB in MMTV-IGF-II transgenic mice. *Cell Death Differ* 2001; 8: 16–29.
- 89.** Voz ML, Agten NS, Van de Ven WJ, Kas K. PLAG1, the main translocation target in pleomorphic adenoma of the salivary glands, is a positive regulator of IGF-II. *Cancer Res* 2000; 60: 106–113.
- 90.** Xudong Z, Weihua R, Wenjun Y, Yi W, Hui K, Long W, et al. Wnt pathway is involved in pleomorphic adenomas induced by overexpression of PLAG1 in transgenic mice *Int. J. Cancer* 2006; 118: 643–648.
- 91.** Moorehead RA, Sanchez OH, Baldwin RM, Khokha R. Transgenic overexpression of IGF-II induces spontaneous lung tumors: a model for human lung adenocarcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 853-857.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

Kahramanmaraş'da 1981 yılında doğdum. İlk ve ortaöğrenimimi Karacasu Beldesi İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi Kahramanmaraş Hoca Ahmed Yesevi Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında Zongudak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenimime başlayıp 2006 yılında mezun oldum. Ardından yaklaşık 1,5 yıl süresince Bitlis'in Adilcevaz ilçesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Daha sonra 2009 Nisan döneminde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazandım ve ihtisasa başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.