

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Paratiroid Adenom Tanısında ki67 ve p53 Ekspresyonunun Rolü

Nermin ÜNAL<sup>1</sup>, Fatma ÖZ ATALAY<sup>2</sup>, Özlem SARAYDAROĞLU<sup>2</sup>, Feyza ŞEN<sup>3</sup>,  
Türkay KIRDAK<sup>4</sup>, Erdiç ERTÜRK<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Doç. Dr. Mustafa Kalemlı Tavşanlı Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, Kütahya.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>4</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>5</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Primer hiperparatiroidizmin en sık nedeni paratiroid adenomudur. Paratiroid adenomunun histopatolojik ayırıcı tanısında karsinom ve henüz küçük boyutta olanlarında normal veya hiperplastik paratiroid dokusu yer almaktadır. Morfolojik olarak tanı zorluğu olan durumlarda ek yardımcı yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ki67 proliferasyon indeksi, çeşitli tümörlerdeki ve birçok lezyondaki hücre proliferasyonunu değerlendirmede kullanılmaktadır. Yüksek ki67 değerleri özellikle agresif tümörlerde saptanır. P53 ise tümör supresör gen olarak görev alır. Neoplazilerde en sık mutasyona uğrayan genidir. Biz çalışmamızda ki67 ve p53 ekspresyonunun paratiroid adenomunu tanısındaki yardımcı rolünü araştırdık. 86 paratiroid adenomu olgusunda ki67 ve p53 immunoekspresyonunu çevre normal paratiroid dokusu ile karşılaştırdık. Ayrıca tümörün çapı, mitotik aktivitesi, pleomorfizm varlığı ile olan ilişkilerini değerlendirdik. Adenomlardaki p53 ekspresyonunun çevre paratiroid dokusuna göre daha fazla olduğunu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Adenom ve çevre paratiroid dokusundaki ki67 ekspresyonu ise istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdi. Sonuç olarak ki67 ve p53 immunoekspresyonlarının paratiroid adenomlarının ayırıcı tanısında ve tümörlerdeki agresif davranış ile nüks potansiyelini belirlemede etkin olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** ki67. Mitoz. Paratiroid adenomu. Pleomorfizm. p53.

### The Role of ki67 and p53 Expression in the Diagnosis of Parathyroid Adenoma

### ABSTRACT

Parathyroid adenoma is the most common cause of primary hyperparathyroidism. Histopathological differential diagnosis of parathyroid adenoma includes carcinoma, and normal or hyperplastic parathyroid, particularly in those that have small size. In cases of having difficulty in the histopathologic diagnosis, additional auxiliary methods are needed. Ki67 proliferation index is used for the evaluation of cell proliferation in many tumors and lesions. High ki67 value is determined especially in aggressive tumors. P53 is a tumor suppressor gene, which is the most mutated gene in neoplasms. In our study, the adjunctive role of ki67 and p53 expression in the diagnosis of parathyroid adenoma was evaluated. We compared their immunoeexpressions between parathyroid adenomas (86 cases) and adjacent normal parathyroid tissue. Furthermore, their correlation with tumor size, mitotic activity and presence of nuclear pleomorphism was searched. We identified that p53 expression was higher in adenomas when compared with adjacent normal tissue; however it was not statistically significant. Yet, the difference of ki67 expression between adenomas and adjacent normal tissue was statistically significant. In conclusion, we suggest that ki67 and p53 immunoeexpression is effective in the differential diagnosis of parathyroid adenomas, and prediction of aggressive tumor behavior and recurrence.

**Key Words:** ki67. Mitosis. Parathyroid adenoma. Pleomorphism. p53.

Geliş Tarihi: 28 Temmuz 2016

Kabul Tarihi: 15 Aralık 2016

Dr. Fatma ÖZ ATALAY  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı,  
Bursa.

Tel: 0224 255 36 80  
E-posta: fzatalay@gmail.com

Primer hiperparatiroidizm, diabetes mellitus ve hipertansiyondan sonra en sık görülen üçüncü endokrin bozukluktur. Klasik semptom pentadı; ağrılı kemikler, böbrek taşları, dispeptik şikayetler, psikik yakınmalar ve aşırı yorgunluk hissidir. Hastaların %10-25'inde böbrek taşları gelişir<sup>1</sup>. Olgularda kemik kırığı, adale güçsüzlüğü ve kardiyovasküler hastalık insidansında artış vardır<sup>2,3</sup>. Primer hiperparatiroidizmin en sık nedeni paratiroid adenomlarıdır<sup>4,5</sup>. Hiperparatiroidi-

dizm, %75-80 oranında soliter ve %3-10 oranında birden fazla adenom sonucu ortaya çıkar. Diğer etiyo-  
lojik faktörler ise paratiroid hiperplazisi ve karsino-  
mudur.

Paratiroid adenomları, kadınlarda erkeklere göre 3 kat  
daha sık görülür. Herhangi bir yaşta görülebilir, fakat  
en sık 4. dekatta rastlanır. Çocuklarda çok az sayıda  
paratiroid adenomu olgusu bildirilmiştir. Baş boyun  
bölgesine uygulanan radyoterapi etiyojide rol oynar.  
Adenom çoğunlukla tek paratiroid glandında görülse  
de, iki veya daha çok glandda da saptanabilir. %75'i  
alt paratiroid glandlarında, %15'i üst paratiroid gland-  
larında ve %10'u da ektopik lokalizasyonlarda (%70  
mediasten, %20 tiroid glandı) görülmektedir<sup>6</sup>. Başarılı  
yapılmış bir paratiroidektomi sonrası, klinik bulgu-  
lar %90 olguda düzelir.

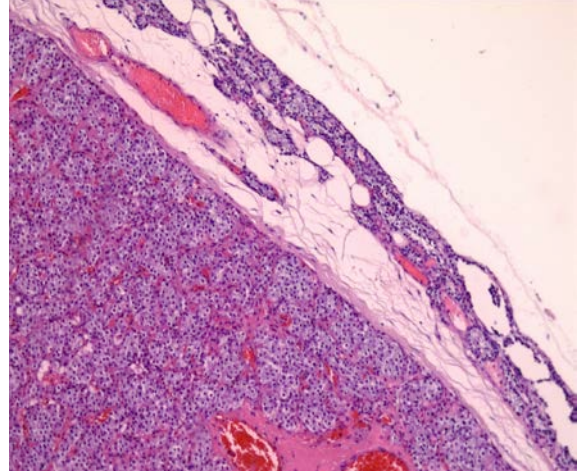
Bu tümörlerde, p53 gen mutasyonu en sık saptanan  
genetik mutasyondur. Yapılan bir çalışmada paratiroid  
hiperplazileri, adenom ve karsinomlarında az miktarda  
mutant p53 ekspresyonu bildirilmiştir<sup>7</sup>. Ki67 prolifere-  
syon indeksinin ise özellikle tanı konma güçlüğü  
yaşanan paratiroid lezyonlarında yardımcı olabilece-  
ğinden bahsedilmektedir. Ancak paratiroid adenomla-  
rının histopatolojik değerlendirilmesi sırasında p53 ve  
ki67 immünohistokimyasal boyamaları rutin olarak  
kullanılmamaktadır. Biz bu çalışmada, paratiroid  
adenomlardaki ki67 ve p53 ekspresyonlarının tümör  
çapı, nükleer pleomorfizm varlığı ve mitoz sayısı ile  
olan ilişkisini değerlendirdik.

## Gereç ve Yöntem

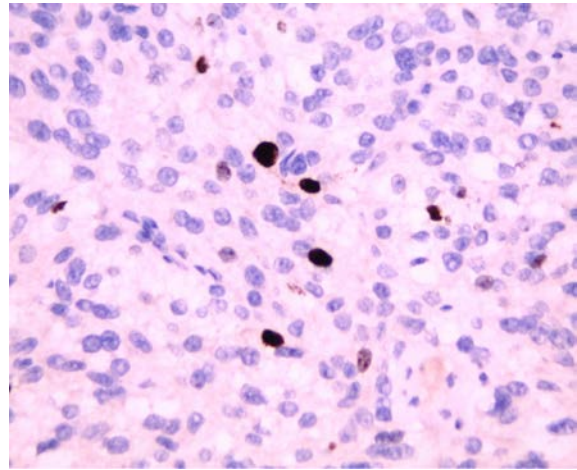
Bu çalışma, prospektif kohort araştırma olarak dizayn  
edildi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji  
Anabilim Dalı'nda 2010 ile 2013 yılları arasında tanı  
almış olan, 86 paratiroid adenomu olgusu çalışma  
kapsamına alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör çapı  
ve tümör lokalizasyonlarına ait bilgiler patoloji rapor-  
larından elde edildi. Olguların hematoksilen-eozin  
(HE) ile boyanmış kesitleri anabilim dalımıza ait ar-  
şivden çıkarılarak yeniden değerlendirildi. Her olguda  
tümörün morfolojisini en iyi temsil eden ve çevre  
normal paratiroid dokusu içeren uygun preparatlar  
seçildi (Şekil 1). Bu preparatların bloklarından yapılan  
kesitlere p53 (Monoclonal Mouse Anti-Human p53  
Protein, clone DO-7) ve ki67 (Rabbit MAb Clone SP6,  
Neomarkers) immünohistokimyasal boyamaları uygu-  
landı. p53 için kolon karsinomu, ki67 için lenf nodülü  
dokuları pozitif kontroller olarak kullanıldı.

Çalışmamızda ki67 ve p53 immünohistokimyasal  
boyalarını uyguladığımız preparatlarda en fazla bo-  
yanmanın olduğu (hot spot) alanlar belirlendi (sırası-  
yla Şekil 2 ve Şekil 3) ve bu seçilen alanlarda Olympus  
mikrometre kullanılarak 1000 hücre sayıldı. Sadece  
nükleer boyanma gösteren hücreler pozitif kabul edil-  
di<sup>4,8</sup>. Olguların HE kesitlerinde x40 objektifle 50 bü-

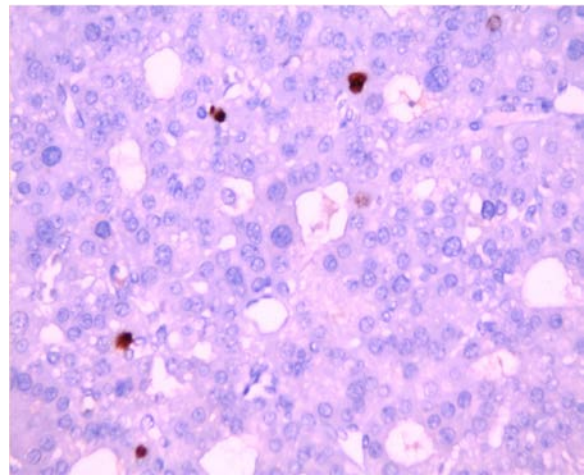
yük büyütme alanı taranarak mitoz sayıları belirlendi<sup>9</sup>.  
Ayrıca, tümörün çevre doku ile olan sınırı, kapsül  
bütünlüğü, nekroz varlığı, vasküler invazyon varlığı,  
perinöral invazyon varlığı, pleomorfizm varlığı ve  
mitoz sayısı değerlendirildi.



Şekil 1.  
Paratiroid adenomu ve çevre normal paratiroid  
dokusu (H&E x200)



Şekil 2.  
Paratiroid adenomunda ki67 ekspresyonu (x200)



Şekil 3.  
Paratiroid adenomunda p53 ekspresyonu (x400)

## Paratiroid Adenomları

### İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi  $\alpha \leq 0.05$  olarak belirlendi.

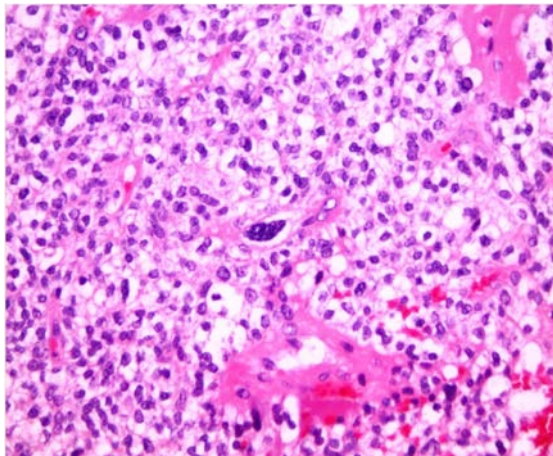
### Bulgular

86 paratiroid adenomu olgusunun %84.9'u (n=73) kadın, %15.1'i (n=13) erkekti. K/E oranı 5.6 olarak bulundu. Olgularımızın yaşlarının medyan değeri 55.5 yıl (aralık: 19-77 yaş) idi. Kadınların yaşlarının medyan değeri 53.6 yıl (aralık: 22-77 yaş), erkeklerin 59.7 yıl (aralık: 19-73 yaş) olarak saptandı.

Adenomların çaplarının medyan değeri 1.5 cm (aralık: 0.6 – 7 cm) idi. Adenom çapı ile p53 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmazken (p=0.176; r=0.491), ki67 ekspresyonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.038; r=0.224).

Olguların hiçbirinde kapsül invazyonu, çevre dokuya invazyon, nekroz, vasküler invazyon ve perinöral invazyon izlenmedi.

27 olguda nükleer pleomorfizm mevcuttu (Şekil 4). Pleomorfizm olan ve olmayan olgularda ki67 ve p53 boyanma oranları karşılaştırdı (Tablo I). Pleomorfizm ile p53 ekspresyonu ve ki67 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Pleomorfizm olan ve olmayan olgulardaki mitoz sayılarının medyan değerleri Tablo I'de verilmektedir. Pleomorfizm ile mitoz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p<0.001). Mitoz sayıları adenom çapları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca rastlanmadı (p=0.169; r=0.120).



Şekil 4.

Paratiroid adenomunda pleomorfizm gösteren hücre (H&E x400)

**Tablo I.** Pleomorfizm olan ve olmayan olgularda 1000 hücrede p53, Ki67 ekspresyonları ve mitotik hücre sayılarının karşılaştırılması

Pleomorfizm	Var (n=27)	Yok (n=59)	Total (n=86)	p
p53* (n = hc)	30 (4-500)	18 (5-45)	23 (2-500)	0.04
ki67* (n = hc)	20 (2-45)	10 (4-24)	12 (4-45)	0.002
Mitoz sayısı* (n = hc)	1 (0-14)	0 (0-2)	0 (0-14)	p<0.001

\* değerler **medyan** (min-maks) olarak verilmiştir.

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

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 86 paratiroid adenom olgusunun tümünde, adenom çevresinde rim şeklinde normal paratiroid dokusu mevcuttu. p53 ve ki67 boyanma oranları hem adenom alanında hem de normal paratiroid dokusunda değerlendirildi. p53 boyasında her iki alanda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, ki67 boyasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo II).

**Tablo II.** Normal paratiroid ile adenomdaki p53 ve ki67 ekspresyonları arasındaki istatistiksel ilişki

Normal doku ve adenomdaki boyanma ilişkisi (n=86)	p53	Ki67
r	0.128	0.408
p	0.240	<0.001

r: Korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık katsayısı.

### Tartışma

Paratiroid tümörögenesi, birçok genetik anormalliği içeren kompleks bir süreçtir. Paratiroid adenomlarının patogenezi MEN1 tümör süpresör geni, siklin bağımlı kinaz inhibitörü-1 (CDK1), beta katenin gibi birçok genin mutasyonu rol oynar<sup>10</sup>. Bu hastalarda, paratiroid karsinomu gelişimi %1'den düşük orandadır.

Paratiroid adenomları ve karsinomları farklı özellikler taşısa da sadece histopatolojik bulgularla ayırıcı tanı bazen güç olabilir. Adenomlarda sıklıkla esas hücreler ve oksifil hücrelerin karışık olarak izlendiği bir morfoloji vardır. Hücreler; tabakalar, yuvalar, nodüller, kordonlar, rozetler veya folliküler hatta papiller yapılar oluşturacak şekilde dizilebilirler<sup>11</sup>. Paratiroid karsinomunda ise kalın fibröz bantlar, mitotik aktivite artışı, trabeküler büyüme paterni ve kapsüller / vasküller veya çevre dokuya invazyon karakteristik bulgularıdır. Ancak fibröz bantlar, mitotik aktivite artışı ve trabeküler patern gibi morfolojik değişiklikler paratiroid adenomlarında da görülebilir<sup>8</sup>.

Özellikle adenomun boyutunun küçük olduğu durumlarda normal paratiroid dokusu ile ayırıcı tanıda da zorluklar yaşanabilmektedir.

Ki67, hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösteren protein olup, immünohistokimya yöntemi ile pozitif nükleer boyanan hücre yüzdesi, dokunun proliferasyon indeksini gösterir. Agresif tümörlerde bu oran yüksektir. Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, özofagus, böbrek ve prostat kanseri, malign melanom, nonhodgkin lenfoma, glial tümörler vs.) yüksek ki67 oranı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir<sup>12</sup>. Proliferasyon aktivite indeksini belirlemek için kullanılan ki67 immünohistokimyasal boyaması ayırıcı tanıda oldukça yararlıdır. Benign-malign ayırımında oldukça güvenli bir belirteç olmasının yanında hastaların yakın takibinin kararına da yardımcı olabilir. Ki67 indeksi yüksek olan olgular cerrahi sonrası daha yakından takip gerektirmektedir<sup>13</sup>. Iıksu ve ark.'nın<sup>5</sup> yaptıkları bir çalışmada adenomlardaki ki67 indeksi periferik paratiroid dokusundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak ki67 indeksi ile klinik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hadar ve ark.'nın çalışmasında normal paratiroid dokusunda ki67 ekspresyonunun hiç görülmezken, 26 adenom olgusunun %56'sında pozitiflik bildirilmiştir<sup>8</sup>. Yapılan çeşitli çalışmalarda paratiroid adenomlarında ki67 indeksi, %1.3 ile %4.2 arasında değişen sıklıklarda saptanmıştır<sup>5,14,15</sup>. Paratiroid karsinomlarındaki ki67 indeksi ise %6'dan daha yüksek oranlarda bulunmuştur<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda periferik paratiroid dokusunda ki67 indeksinin medyan değeri %0.2, adenomlarda ise %1.2 olarak saptanmıştır. Adenomlar ile normal paratiroid dokusundaki ki67 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık tespit edilmiştir. Bulgularımız önceki çalışmalar ile uyumludur ve %1'in üzerindeki ki67 indeksinin paratiroid adenomu lehine değerlendirilebileceğini göstermektedir.

P53 insan kanser biyolojisinde oldukça fazla çalışılmış genlerden biridir<sup>17</sup>. Bu gen kromozom 17'nin kısa kolunda yer alır<sup>18,19</sup>. P53 normalde tümör supresör gen olarak görev alır<sup>17,19,20</sup>. Kanserlerde en sık değişikliğe uğrayan genler ve inaktivasyonu karsinogenezde anahtar olay olarak kabul edilmektedir<sup>18,21-23</sup>. İnsan tümörlerinin yarısından fazlasında p53 mutasyonları saptanmıştır<sup>20,24,25</sup>. Doğal tip p53 tüm normal memeli hücrelerinin nükleuslarında bulunur<sup>26</sup>. Oldukça kısa ömürlü bir protein olduğundan p53 protein konsantrasyonu genellikle immünohistokimyasal olarak saptanamayacak düzeydedir<sup>17,19,26</sup>. Ancak p53 genindeki mutasyonlar daha uzun ömürlü ürün oluşumuna neden olur<sup>19,25-27</sup>. Fonksiyonel doğal tip p53'ün yokluğunda, hücrelerde genetik hasar birikir ve bu hücreler artmış genetik instabilite gösterirler<sup>17,19</sup>. Bu etkilerinin yanı sıra p53 yokluğu, anormal hücre büyümesine de yol açar<sup>20,26</sup>. p53 proteini normal dokularda DNA'ya hasar verici ajanlara yanıt olarak hızla artar<sup>27</sup>. Bu gendeki mutasyonlar p53 fonksiyonlarının kaybına, onkogenik fonksiyonların kazanımına neden olur<sup>27</sup>.

p53 immünohistokimyasal boyaması, mutant p53'e sahip hücreleri boyayarak, genetik anomaliye sahip paratiroid hücrelerini göstermede bize yardımcı olmaktadır. Literatürde paratiroid neoplazmlarındaki boyanma oranı %0 ile %52.4 arasındadır. Tek bir p53 alelindeki anormallik paratiroid adenomlarının bir kısmının patogenezinde rol oynamaktadır. Fakat p53 genindeki daha belirgin bir mutasyon durumunda paratiroid karsinomu meydana gelebilmektedir<sup>8,28</sup>.

Ricci ve ark.'nın<sup>4</sup> çalışmasında, hiperplastik (19 olgu) ve adenomatöz paratiroidlerde (21 olgu) ki67 ve p53'ün ayırıcı tanıda bir belirleyici olarak kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, p53 immüno-reaktivitesinin hiperplastik lezyonlarda, ki67 ekspresyonunun ise adenomlarda daha yüksek oranda görüldüğünü savunmuşlardır. Bir başka çalışmada paratiroid karsinomlarında p53 pozitifliği saptanırken, adenomlarda hiç boyanma görülmemiştir<sup>29</sup>. Hadar ve ark.<sup>8</sup> ise adenom olgularının %4'ünde pozitiflik saptadıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda p53 boyanması açısından adenom olguları ile çevre normal paratiroid dokusu kıyaslandığında farklılık mevcuttu (medyan değer sırasıyla; %2.3 ve %0.1), ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Ancak daha geniş adenom serisinde değerlendirilirse istatistiksel olarak da farklılık saptanabileceği kanısındayız.

Pek çok benign endokrin tümörde görüldüğü gibi adenom hücrelerinde de belirgin pleomorfizm izlenebilir. Adenomların içinde atipik, pleomorfik hücreler bulunabilir ve endokrin atipi olarak adlandırılan bu durum malignite kriteri olarak kullanılmamalıdır<sup>6,30,31</sup>. Ancak çalışmamızda pleomorfizm varlığı ile mitoz sayısı, p53 ve ki67 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu da, pleomorfizmin belirgin olduğu olgularda malignite düşünülmesi de hastanın yakın takibinin öngörülebileceğini düşündürmektedir.

Paratiroid karsinomlarının %80'inde mitotik aktivite mevcuttur. Fakat paratiroid adenom ve hiperplazilerinde de mitotik figürler görülebildiğinden benign-malign ayırımında mitoz tek başına yeterli kriter değildir<sup>32</sup>. Szende ve ark. hiperplazi ve adenom olgularında nadiren mitoz (<%2) izlemelerine rağmen karsinomlarda %4 oranında mitoz tespit etmişlerdir<sup>7</sup>. Biz de çalışmamızda paratiroid adenomlarında mitoz sayısının medyan değerini %0 olarak saptadık. 86 olgunun 5'i hariç mitotik aktivitenin %0-2 arasında değiştiğini ve mitoz sayısının adenomun ayırıcı tanısında genellikle etkin bir rolü olduğunu gördük.

Serimizde, tümör çapı değerlendirildiğinde p53 ekspresyonu veya mitoz sayısı ile korele değildi. Ancak ki67 ekspresyonu ile arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Bunun nedeni, ki67 indeksinin mitoz sayısına göre daha sensitif olmasıdır. Çünkü bu yöntemle yalnızca mitoz fazındaki hücreler değil, proliferatif fazdaki tüm hücreler belirlenebilmektedir.



## Paratiroid Adenomları

Sonuç olarak çalışmamızda, adenomlardaki p53 ekspresyonunun çevre paratiroid dokusundaki p53 ekspresyonundan fazla olduğunu tespit ettik. Adenom ve çevre paratiroid dokusundaki ki67 ekspresyonu da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdi. Her ne kadar paratiroid adenomlarının histopatolojik değerlendirilmesi sırasında rutin olarak p53 ve ki67 immünohistokimyasal boyamaları kullanılsa da, normal paratiroid dokusu ile paratiroid adenomunun ayırıcı tanısının yapılması gerektiği durumlarda bu belirteçlerin faydalı olacağını düşünmekteyiz. p53 ekspresyonu, özellikle kromozomda meydana gelen mutasyon açısından uyarıcı olacaktır. Ayrıca her iki belirtecin yüksek ekspresyonunun, tümördeki agresif davranışı ve nüks potansiyelini belirlemede faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Jansson S, Grimby G, Hange I, Hedman I, Tisell LE. Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 1991;157:13-16.
2. Gregory PS, Orlo HC, Jon AH, et al. Thyroid and parathyroid. 8th edition. Principles of surgery: the parathyroid glands; 1999. 1694-710.
3. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima K, Hamamoto N, Moritani M, et al. Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and h.pylori infection. *Internal Medicine* 2002;41:377-80.
4. Ricci F, Mingazzini PL, Sebastiani V, D'Erasmus E, Letizia C, De Toma G, et al. P53 as a marker of differentiation between hyperplastic and adenomatous parathyroids. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:229-35.
5. Ilikso Gozu H, Ege AG, Sargin H, Erkal F, Sönmez B, Sargin M, et al. Proliferative activity in parathyroid adenomas and its relation to the clinical parameters. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2006;3:57-61.
6. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al (eds). Pathologic basis of disease. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. 738-43
7. Szende B, Farid P, Vegso G, Perner F, Kopper L. Apoptosis and p53, Bcl-2 and Bax gene expression in parathyroid glands of patients with hyperparathyroidism. *Pathol Oncol Res* 2004;10:98-103.
8. Hadar T, Shvero J, Yaniv E, Ram E, Shvili I, Koren R. Expression of p53, Ki-67 and Bcl-2 in parathyroid adenoma and residual normal tissue. *Pathol Oncol Res* 2005;11:45-9
9. Lumachi F, Ermani M, Marino F, Iacobone M, Baldessin M, Cappuzzo G, et al. PCNA, Ki-67 immunostaining, p53 activity and histopathological variables in predicting the clinical outcome in patients with parathyroid carcinoma. *Anticancer Res* 2006;26:1305-8.
10. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:491-502.
11. William KO, Patrick CN. Netter's essential histology of endocrine system. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. 230-1.
12. Dahmoun M, Boman K, Cajander S, Westin P, Bäckström T. Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1737-43.
13. Farnebo F, Auer G, Farnebo LO, Teh BT, Twigg S, Aspenblad U, et al. Evaluation of retinoblastoma and Ki-67 immunostaining as diagnostic markers of benign and malignant parathyroid disease. *World J Surg* 1999;23:68-74.
14. Saggiorato E, Bergero N, Volante M, Bacillo E, Rosas R, Gasparri G, et al. Galectin 3 and Ki-67 expression in multiglandular parathyroid lesions. *Am J Clin. Pathol* 2006;126:59-66.
15. Demiralay E, Altaca G, Demirhan B. Morphological evaluation of parathyroid adenomas and immunohistochemical analysis of PCNA and Ki-67 proliferation markers. *Turk Patoloji Derg* 2011;27:215-20.
16. Abbona GC, Papotti M, Gasparri G, Bussolati G. Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki 67 immunostaining. *Hum Pathol* 1995;26:135-138.
17. Irwin MS, Kaelin Jr WG. Role of the newer p53 family proteins in malignancy. *Apoptosis* 2001;6:17-29.
18. Ribeiro-Silva A, Zambelli Ramalho LN, Britto Garcia S, Zucoloto S. The relationship between p63 and p53 expression in normal and neoplastic breast tissue. *Arc Lab Med* 2003;127:336-40.
19. Shimizu T, Oga A, Murakami T, Muto M. Overexpression of p53 protein associated with proliferative activity and histological degree of malignancy in solar keratosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;199:113-8.
20. Hall PA, Campbell SJ, O'Neill M, Royston DJ, Nylander K, Carey FA, et al. Expression of the p53 homologue p63 and Np63 in normal and neoplastic cells. *Carcinogenesis* 2000;21:153-60.
21. Parsa R, Yang A, McKeon F, Green H. Association of p63 with proliferative potential in normal and neoplastic human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1999;113:1099-105.
22. Batinac T, Zamolo G, Jonjic N, Gruber F, Petrovecki M. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004;90:120-32.
23. Liang SB, Ohtsuki Y, Furihata M, Takeuchi T, Iwata J, Chen BK, et al. Sun exposure and aging dependent p53 protein accumulation results in growth advantage for tumour cells in carcinogenesis of nonmelanocytic skin cancer. *Virchows Archiv* 1999;434:193-9.
24. Lu S, Tiekso J, Hietanen S, Syrjänen K, Havu VK, Syrjänen S. Expression of cell-cycle proteins p53, p21 (WAF-1), PCNA and Ki-67 in benign, premalignant and malignant skin lesions with implicated HPV involvement. *Acta Derm Venereol* 1999;79:268-73.
25. Marchesa P, Fazio VW, Oliart S, Goldblum JR, Lavery IC. Perianal Bowen's disease: a clinicopathologic study of 47 patients. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1286-93.
26. Hannuksela-Svahn A, Pakko P, Autio P, Reunala T, Karvonen J, Vähäkangas K. Expression of p53 protein before and after PUVA treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1999;79:195-9.
27. Szekeres G, De Giacomoni P. Ki-67 and p53 expression in cutaneous Bowen's disease: an immunohistochemical study of fixed-embedded tissue selections *Acta Derm Venereol* 1994;74: 95-7.
28. Cryns VL, Rubio MP, Thor AD, Louis DN, Arnold A. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 1320-4.
29. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, Merino MJ. The role of prognostic markers (MIB1, RB, and bcl-2) in the diagnosis of parathyroid tumors. *Mod Pathol* 1997;10:12-7.
30. Mocan Kuzey G. Temel patoloji. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007. 767-9.
31. Deutch SR, Jensen MB, Christiansen PM, Hessov I. Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2000; 24:102-7.
32. Wang O, Wang C, Shi J, Nie M, Xia WB, Li M, et al. Expression of Ki67, galectin 3, fragile histidine triad, and parafibromin in malignant and benign parathyroid tumors. *Chinese Medical Journal* 2012;125:2895-901.