



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KARSİNOMLARINDA
KAS İNVAZYONUNU DEĞERLENDİRMEDE
SMOOTHELİN'İN YERİ

Dr. ESEN ÖZYEDEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. AYŞE POLAT

MERSİN- 2013



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KARSİNOMLARINDA
KAS İNVAZYONUNU DEĞERLENDİRMEDE
SMOOTHELİN'İN YERİ

Dr. ESEN ÖZYEDEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. AYŞE POLAT

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi tarafından BAP-TF CTB (EÖ) 2012-3TU proje numarası ile desteklenmiştir.

MERSİN-2013

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gsteren , tezim konusunda bana yardımcı olan ve katkı sağlayan tez danıőmanım Prof. Dr. Ayşe POLAT'a,

Eđitimimde emeği gezen, bilgi ve tecrübelerini paylaőarak bir patolog olarak geliőimime katkıda bulunan değerli hocalarım Doç. Dr. Ebru SERİNSÖZ LİNKE, Doç. Dr. İclal GÜRSES, Yard. Doç. Dr. Tuba KARA, Yard. Doç Dr. Rabia BOZDOĐAN ARPACI'ya ,

İhtisasım süresince birlikte çalıőtıđım, dostluk ve arkadaşlıklarını unutamayacağım; Dr. Özlem GÜBÜR, Dr. Canan PORGALI ONAN, Dr.Didar GÜRSOY, Dr. Gül Emek YÜKSEK, Dr. Neslihan ETİ'ye,

Tez çalıőmamda, sonuçların istatistik değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Didem DERİCİ'ye,

Hayatımın her anında destekleriyle varlıklarını hep yanında hisettiğim annem, ve babama,

Bu zorlu süreçte daima yanımda olup desteğini esirgemeyen eőim Suat ÖZYEDEK'e , hayatıma mutluluk ve anlam katan oğluma,

Sonsuz teőekkür ederim.

Dr. Esen ÖZYEDEK

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER	9
2.1. Gastrointestinal Sistem Embriyolojisi	9
2.2. Gastrointestinal Sistem Histolojisi	10
2.2.1.Özofagus Histolojisi	10
2.2.2.Mide Histolojisi	11
2.2.3.İnce Barsak Histolojisi	12
2.2.4.Kalın Barsak Histolojisi	13
2.3. Gastrointestinal Sistem Karsinomları	15
2.3.1. Özofagus Karsinomları	15
2.3.1.1. Özofagus Karsinomlarında İnsidans ve Etyoloji	15
2.3.1.2. Özofagus Karsinomlarında Histopatolojik Sınıflama	15
2.3.1.3. Özofagus Karsinomlarında Evreleme	16
2.3.1.4. Özofagus Karsinomlarında Prognoz	17
2.3.2. Mide Karsinomları	17
2.3.2.1. Mide Karsinomlarında İnsidans ve Etyoloji	17
2.3.2.2. Mide Karsinomlarında Histopatolojik Sınıflama	18
2.3.2.3. Mide Karsinomlarında Evreleme	19
2.3.2.4. Mide Karsinomlarında Prognoz	20
2.3.3.Ampuller Bölge Karsinomları	21
2.3.3.1. Ampuller Bölge Karsinomlarında İnsidans ve Etyoloji	21
2.3.3.2. Ampuller Bölge Karsinomlarında Histopatolojik Sınıflama	21
2.3.3.3. Ampuller Bölge Karsinomlarında Evreleme	22
2.3.3.4. Ampuller Bölge Karsinomlarında Prognoz	23
2.3.4.İnce Barsak Karsinomları	23
2.3.4.1. İnce Barsak Karsinomlarında İnsidans ve Etyoloji	23
2.3.4.2. İnce Barsak Karsinomlarında Histopatolojik Sınıflama	24
2.3.4.3. İnce Barsak Karsinomlarında Evreleme	24

2.3.4.4. İnce Barsak Karsinomlarında Prognoz	25
2.3.5. Kolorektal Karsinomlar	25
2.3.5.1. Kolorektal Karsinomlarında İnsidans ve Etyoloji	25
2.3.5.2. Kolorektal Karsinomlarında Histopatolojik Sınıflama	26
2.3.5.3. Kolorektal Karsinomlarında Evreleme	26
2.3.5.4. Kolorektal Karsinomlarında Prognoz	27
2.4.Smoothelin	28
2.5.Desmin	29
2.6.Smooth Muscle Actin (Düz kas aktini)	30
3.GEREÇ ve YÖNTEMLER	33
3.1.Olgu Seçimi	33
3.2.Kullanılan Antikorlar	33
3.3.İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	33
3.4.immünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi	34
3.5.İstatistiksel Değerlendirme	35
4.BULGULAR	36
4.1.Olguların Klinikopatolojik Özellikleri	36
4.2.Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın Tümörlü Alanlardaki Boyanmalarının Karşılaştırılması	37
4.3. Smoothelin ile Tümörlü Alanlarda MM ve MP Tabakalarındaki Boyanmaların Karşılaştırılması	55
4.4.Smoothelin ile Tümörlü ve Tümör Dışı Alanlardaki MM ve MP Tabakalarının Boyanmalarının Karşılaştırılması	55
5.TARTIŞMA	64
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	75
KISALTMALAR DİZİNİ	86
ŞEKİLLER DİZİNİ	87
TABLolar DİZİNİ	89

ÖZET

Yeni bir düz kas belirteci olan Smoothelin, düz kas hücrelerine spesifik bir proteindir. Sadece diferansiyasyonunu tamamlamış, kontraktil özellikteki düz kas hücrelerinde üretilir.

İlk olarak mesane transüretal rezeksiyon (TUR) materyalleri ile yapılan çalışmalarda, Smoothelin'in mesane duvarındaki muskularis mukoza (MM) ve muskularis propria (MP) tabakalarını farklı yoğunlukta boyandığı gösterilmiştir. Transüretal rezeksiyon ile alınan dokular küçük ve parçalı olduğundan çoğu zaman MM ve MP ayrımı net yapılamaz. Bu da tümörün invazyon derinliği ve aynı zamanda tümörün evresi hakkında yorum yapmayı güçleştirir. Smoothelinin iki kas tabakasını farklı yoğunlukta boyaması bu konuda son derece yardımcıdır.

Tanısal amaçlı yapılan endoskopik biyopsiler ve endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) materyallerinde tümör invazyonunu değerlendirmek her zaman çok kolay olamamaktadır. Yakın zamanda yapılan ve özofagus, mide ve kolon rezeksiyon materyallerinin dahil edildiği bir çalışmada, smoothelin ile diğer bir düz kas belirteci olan smooth muscle actin 'in (düz kas aktini, SMA) boyanma özellikleri karşılaştırılmıştır. Çoğu olguda tümörün invazyon derinliğini değerlendirmede, smoothelin ile diğer bir düz kas belirteci olan SMA'nın birlikte kullanılmasıyla daha sağlıklı sonuçların alındığı görülmüştür. Ancak bu konuyla ilgili literatürde başka bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca literatürdeki mevcut çalışmalarda dar kapsamlı olup, az sayıda belirteç kullanılarak yapılmıştır.

Biz çalışmamızı, ampuller-periampuller bölgeyi de içerecek şekilde gastrointestinal sistemin tüm kısımlarını içeren geniş bir olgu serisinde yaptık. Tüm bu olgularda yeni bir düz kas belirteci olan smoothelin'in tümörlü ve normal alandaki MM ve MP'da boyanma özelliğini karşılaştırdık. Ayrıca çalışmamıza, en sık kullanılan düz kas belirteçlerinden SMA ve desmin'i de dahil edilerek, her üç belirtecin de boyanma özelliklerini karşılaştırdık.

Anahtar kelimeler: desmin, düz kas aktini, gastrointestinal sistem, smoothelin

ABSTRACT

The Effectiveness of Smoothelin in Evaluation of the Muscle Layer Invasion in Gastrointestinal Carcinomas

Smoothelin is a novel smooth muscle-specific marker expressed only in terminally differentiated, contractile smooth muscle cells. Unlike traditional smooth muscle markers, smoothelin expression is absent or limited in noncontractile and proliferative smooth muscle cells.

In previous studies performed on transurethral resection of urinary bladder tumour specimens, smoothelin has been shown to be differentially expressed in the muscular layers of the urinary bladder and even to allow distinction between MM and MP. Other smooth muscle markers do not have this differential staining pattern.

Cancer staging in transmural resections or endoscopic mucosal resection (EMR) specimens in the gastrointestinal tract sometimes offers significant problems to surgical pathologists. In a recent study the expression of smoothelin was analysed immunohistochemically in comparison with α -smooth muscle actin (α -SMA) in specimens from colon, stomach and oesophagus. The combination of SMT and α -SMA immunohistochemistry was found to be helpful to discriminate MM bundles from MP, providing an aid for correct staging of gastrointestinal tumours in transmural resections or endoscopic mucosal resection (EMR) specimens. So far there have been only one study about this subject published in literature. Also in current study, the number of series was small and smoothelin was compared with only one smooth muscle marker (α -SMA).

In our study, we investigate the expression of smoothelin in large series of gastrointestinal carcinoma cases including ampullary- periampullary region. In order to understand the effectiveness of smoothelin in evaluation of the muscle layer invasion in gastrointestinal carcinoma in routine practice, we analyse the expression of smoothelin in normal and tumoral areas of the gastrointestinal tract, comparing with not only α -SMA but also the other smooth muscle marker, desmin.

Keywords: desmin, alpha-smooth muscle actin, gastrointestinal tract, smoothelin,

GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistem kanserleri, dünyada ve ülkemiz genelinde en sık görülen kanserler arasındadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) GLOBOCAN 2008 istatistiksel verilerine göre dünya genelinde kolorektal kanserler erkeklerde 3. (%10), kadınlarda 2. (%9.4) sırada, mide kanseri ise erkeklerde 4. kadınlarda 5. sırada yer almaktadır. Ayrıca bu verilere göre dünya genelinde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında kolorektal kanserler 4. (%8), mide kanseri ise 2. (%9.7) sıradadır.^{1,2} Ülkemizde de benzer şekilde en sık görülen kanserler arasında gastrointestinal sisteme ait kanserler yer almaktadır. 2006 yılında yapılmış bir araştırmaya göre, Türkiye’de en sık görülen kanserler arasında erkeklerde akciğer, prostat, mesane’den sonra 4. sırada kolorektal kanser (%6.9), 5. sırada mide kanseri (%6.8) yer almaktadır. Kadınlarda ise meme kanserinden sonra 2. sırada kolorektal kanser (%8.1), 4. sırada mide kanseri (%5.9) görülmektedir.³

Günümüzde gastrointestinal kanserlerinin tanısı, endoskopik yöntemler sayesinde erken dönemde saptanabilmektedir. Ayrıca endoskopik mukozal rezeksiyon tekniği de, artık tedavi edici bir yaklaşım olarak görülmektedir.⁴⁻⁷ Yakın zamanda, yüzeysel neoplastik lezyonlarda tedavi stratejileri ve riski belirlemeye yönelik “Paris Yüzeysel Neoplastik Lezyonların Klasifikasyonu” adı altında bir sınıflama geliştirilmiştir. Bu sınıflamada, lezyonun invazyon derinliği önem kazanmaktadır.⁸ Bilindiği gibi gastrointestinal sistem kanserlerinde, tümörün evrelendirilmesinde, invazyon derinliği; tedavi planını belirlemede, tümörün evresi en önemli faktördür. Bu noktada endoskopik biyopsilerde gastrointestinal kanalın duvarında bulunan muskularis mukoza (MM) ve muskularis propria (MP) tabakalarını doğru bir şekilde ayırt edebilmek önem kazanmaktadır. Ancak, küçük biyopsi örneklerinde bu iki düz kas tabakasını ayırt etmek çoğu zaman çok zordur. Tümöre bağlı desmoplastik stromal reaksiyon veya tekrarlayan endoskopik işlemlere bağlı gelişen skar dokusu hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde bu tabakaları ayırt etmeyi bazen imkansız hale getirmektedir. Tam bu noktada, düz kas belirteçleri bu iki düz kas tabakasını ayırt etmede bize yardımcı olabilir. Ancak bilinen düz kas belirteçleri bu ayrımı yapmada fayda sağlamaz.

Rutin laboratuvarında kullandığımız düz kas belirteçleri (kaldesmon, smooth muscle actin , desmin, düz kas miyozini) proliferatif evredeki düz kas hücreleri yanı sıra miyofibroblastlar, miyoepitelial hücreler, çizgili kas ve perisitlerde de üretilir. Yeni bir düz kas belirteci olan Smoothelin ise düz kas hücrelerine spesifiktir ve sadece diferansiyasyonunu tamamlamış, kontraktıl özellikteki düz kas hücrelerinde üretilir.^{9,10} İlk olarak mesane karsinomlu olgulara ait TUR materyalleri ile yapılan çalışmalarda mesane duvarında Smoothelin'in MP tabakasını MM tabakasından daha yoğun boyandığı görülmüştür. Diğer düz kas belirteçlerinde ise bu özellik saptanmamıştır.^{11,12}

Bu konuyla ilgili olarak yakın yapılan başka bir çalışmada ise özofagus, mide ve kolon kanseri tanısı almış olgulara ait kısmı rezeksiyon veya endoskopik biyopsi materyallerinde tümörlü alanlarda, Smoothelin ve smooth muscle actin'nin (SMA) MP ve MM tabakalarındaki boyanma özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, Smoothelin ile MM tabakasının zayıf, MP tabakasının güçlü boyandığı ve bu boyama özelliği nedeniyle çoğu olguda tümörün invazyon derinliğini değerlendirmede SMA ile birlikte kullanılmasının daha sağlıklı sonuç verdiği yorumu yapılmıştır.¹³ Literatürde, bu çalışma dışında gastrointestinal sistem karsinomlarında tümör invazyonunu değerlendirmede Smoothelin'in ne kadar faydalı olabileceği ile ilgili başka bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca literatürdeki bu çalışmada, az sayıdaki özofagus, mide ve kolon kanserli olguda Smoothelin'in sadece SMA ile karşılaştırılması yapılmıştır.

Biz çalışmamızı, ampuller-periampuller bölge de dahil gastrointestinal kanalın tüm kısımlarını içerecek şekilde geniş bir olgu serisinde yaptık. Ayrıca Smoothelin yanı sıra rutin laboratuvarında en sık kullandığımız düz kas belirteçlerinden olan SMA ve Desmin'in de boyanma özelliklerini değerlendirdik. Yeni bir belirteç olan Smoothelin'in gastrointestinal sistem karsinomlarında tümör invazyonunu ve dolayısıyla tümörün evresini belirlemede ne kadar faydalı olabileceğini daha kapsamlı şekilde değerlendirmeyi amaçladık .

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Gastrointestinal Sistem Embriyolojisi

Gastrointestinal sistemin gelişimi, gestasyonun 4. haftasında embriyonik diskin endoderm tabakasının baş, kuyruk ve lateral kısımlarının kıvrılmaları ve embriyon içine vitelüs kesesi dorsal kısmının katılmasıyla ortaya çıkan ilkel barsağın oluşumuyla başlar. İlkel barsak endodermi, sindirim kanalı epitelinin ve bezlerin kökenini oluşturur.¹⁴ Sindirim kanalı duvarındaki kas, bağ dokusu ve diğer tabakalar ilkel barsak kanalı endodermi çevresindeki splanknik mezodermden köken alırlar. İlkel barsak, ön barsak(foregut), orta barsak(midgut) ve son barsak (hindgut) olarak üç bölüme ayrılır.¹⁴

İlkel barsağın baş kısmından (pre-enterondan) gelişen yapılar;¹⁴

-Ağız boşluğu, yutak, dil, bademcikler, tükürük bezleri ve üst solunum yolu

-Alt solunum yolu

-Özefagus, mide

-Duktus koledokusun açıldığı deliğin proksimalindeki duodenum

-Karaciğer, safra yolları ve pankreas

Orta barsaktan (mezenteron) gelişen yapılar;¹⁴

-Duodenumun büyük kısmı

-İnce barsak

-Çekum

-Appendiks vermiformis

-Çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısı (2/3'si)

Son barsaktan (metenteron) gelişen yapılar;¹⁴

-Transvers kolonun sol 1/3 kısmından ortasına kadar olan parçası,

-İnen kolon

-Sigmoid kolon

-Rektum

-Ana kanalın üst kısmı ile mesane epiteli

-Üretranın büyük kısım

2.2. Gastrointestinal Sistem Histolojisi

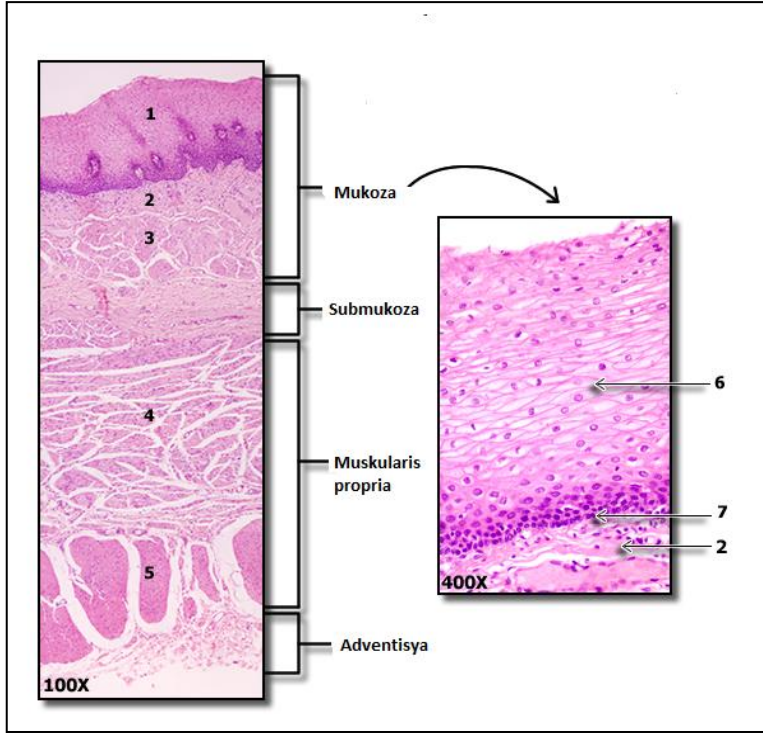
2.2.1.Özofagus Histolojisi

Histolojik olarak özofagusun duvarı mukoza, submukoza, muskularis propria ve en dışta adventisya tabakalarını içerir (Şekil-1)¹⁵.

Özofagusun lümenini döşeyen nonkeratinize çok katlı yassı epitelin %10-15'ni oluşturan bazal tabaka genellikle 1-4 hücre tabakası kalınlığındadır. Bazal tabaka üzerinde izlenen glikojenize hücreler yüzeye doğru yassılaşmaya başlayıp polariteleri vertikalden horizontale doğru değişir. Bazal tabaka içerisinde dağılmış endokrin hücreler, melanositler yanı sıra epitel içerisinde Langerhans hücreleri bulunur. Lamina propria tabakası, vasküler yapılar, dağınık halde bulunan inflamatuvar hücreler, mukus salgılayan bezler içeren gevşek bağ dokusu içerir¹⁶.

MM tabakası krikoid kartilaj seviyesinde başlar. Distale doğru kalınlığı daha da artar. Özofagusun proksimalinde birbirinden ayrı duran, düzensiz kas lifleri distale doğru kesintisiz longitudinal ve transvers kas lifleri haline gelir. Gastroözefajial bileşkede oldukça kalın olduklarından MP ile karışabilir. MM altında izlenen submukoza tabakasında, gevşek bağ dokusu, sinir lifleri, submukozal ganglionlar, submukozal bezler, yaygın lenfatik ve kan damar ağı mevcuttur¹⁶

MP, içte sirkuler ve dışta longitudinal tabaklar içerir. Özofagusun üst kısımlarında kas lifleri oblik oriyantasyonlu olup çizgili kas yapısındadır. Ancak özefagus orta 1/3 orta kısmında düz kasa dönüşmeye başlarlar¹⁶ Gastrointestinal sistemde sadece özefagusun dış kısmında seroza bulunmaz. En dıştaki adventisya tabakasında gevşek bağ dokusu ve içerisinde longitudinal uzanım gösteren kan ve lenfatik damarlar, sinir lifleri bulunur. Adventisya tabakası mediastendeki gevşek bağ dokusu ile devamlılık gösterir¹⁶.



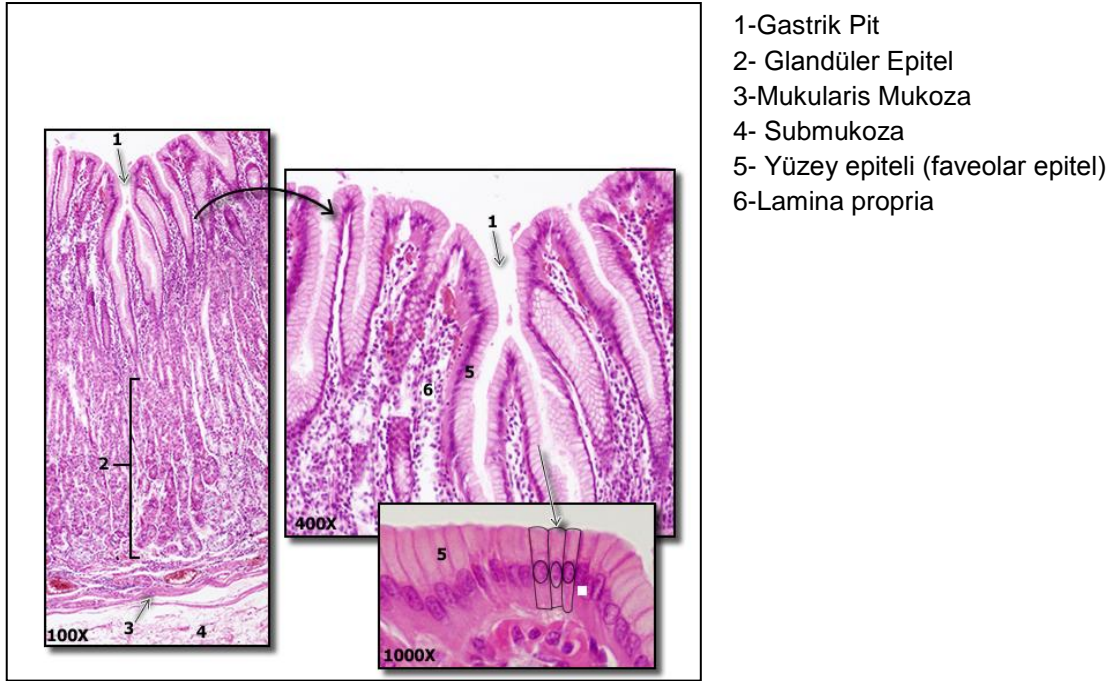
- 1-Çok Katlı Yassı Epitel
- 2-Lamina Propria
- 3- Muskularis Mukoza
- 4-Muskularis Propria (iç tabaka)
- 5-Muskularis Propria (dış tabaka)
- 6- Spinosellüler tabaka
- 7- Bazal tabaka

Şekil -1: Özofagusun histolojik yapısı

2.2.2.Mide Histolojisi

Mide, anatomik olarak bölgelere ayrılır. Bunlar; sırasıyla kardias, fundus, korpus ve antrum'dur¹⁷.

Mide duvarı, histolojik olarak mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza tabakalarını içermektedir (Şekil-2)¹⁵. Döşeyici epitel, yüzeyde faveolar ve epitelin derine doğru uzantısı olan glandüler olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Faveolar epitel, tek katlı, kolumnar, musinöz epitelten oluşur ve tüm midede aynı özelliktedir. Ancak glandüler epitel bölgelere göre yapısal ve fonksiyonel farklılıklar gösterir. Kardias ve pilorda glandüler epitelyum çoğunlukla nötral mukus salgılayan müköz hücrelerden oluşur. Fundusta en derinde pepsinojen salgılayan esas hücreler, daha üstte asit ve intrinsik faktör salgılayan parietal hücreler ve yüzeye doğru ise müköz hücrelerden oluşur. Epitel içerisinde dağınık halde bulunan endokrin hücreler, antrumda gastrin (G hücreleri), serotonin (enterokromafin hücreler), somatostatin (D hücreleri), fundusta histamin (enterokromafin- benzeri hücreler) salgılar¹⁷. Lamina propria, ince retiküler lif ağı ve daha az oranda basal membranda yoğunlaşan kollajen ve elastik lifler, kapiller damarlar, sinir lifler içerir. Bu yapı içerisinde ayrıca fibroblast, histiyosit, lenfositler ve plasma hücreleri de bulunur¹⁷.



Şekil-2: Midenin histolojik yapısı

Submukoza, gevşek bağ dokusu içerisindeki lenfatik, venöz ve arteriel damar pleksusları, submukozal ganglionlar içerir. MP, en içte oblik, ortada sirküler ve en dışta longitudinal olmak üzere üç ayrı uzanım gösteren düz kas liflerinden oluşmaktadır. Ayrıca bu tabakadan epitele doğru uzanan ince düz kas lifleri de bulunmaktadır. En dıştaki longitudinal lifler özofagustaki longitudinal düz kas lifleri ile devamlılık gösterir¹⁷.

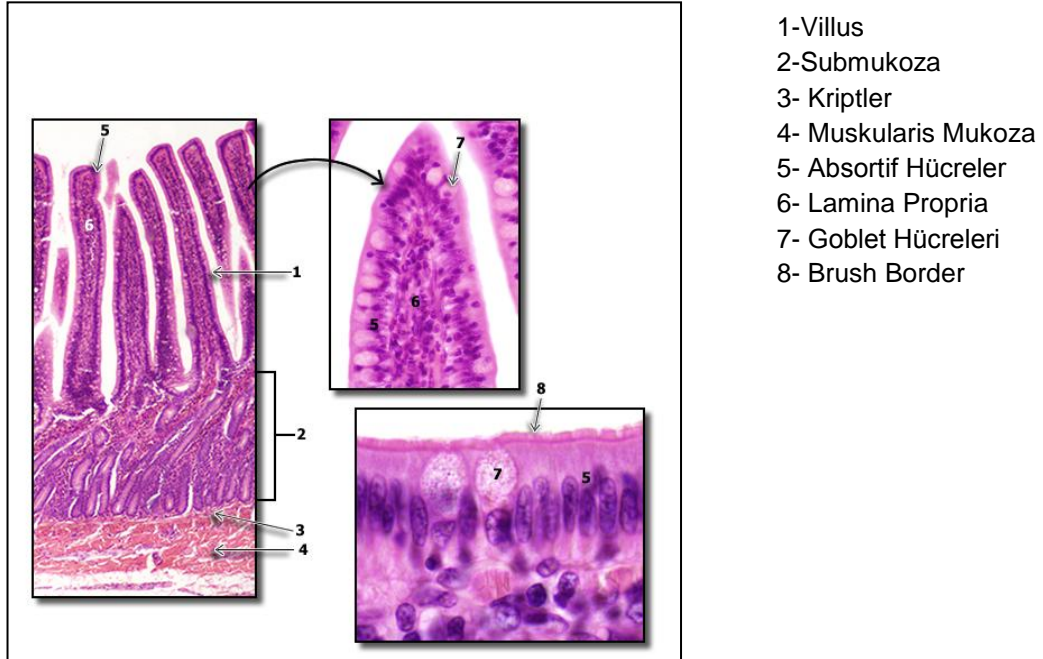
2.2.3. İnce Barsak Histolojisi

İnce barsak anatomik olarak proksimalinden distale doğru duodenum jejunum ve ileumdan oluşmaktadır¹⁸.

İnce barsak mukozasında, yüzey epiteli ve lamina propriayı içeren lümeneye doğru parmaklı çıkıntılar şeklinde izlenen “villus” yapıları mevcuttur. Villus bazallerinde ise “Lieberkühn Kriptleri” bulunur(Şekil-3)¹⁵. Villusların, lümenal yüzeylerinde mikrovillus içeren kolumnar absorptif hücreler ile bunların arasında dağınık halde bulunan goblet hücreleri ve endokrin hücreleri bulunur. Kriptlerde ise goblet hücreleri, kolumnar hücreler, epitelin yenilenmesini sağlayan kök hücreler, daha fazla sayıda endokrin hücre ve paneth hücreleri yer alır¹⁸. Lamina propriada ise vasküler yapılar, lenfatik damarlar yanı sıra

lenfositler, plasma hücreleri, eosinofil lökositler, histiyositler, mast hücreleri de yer alır¹⁹.

Submukoza, kollajen ve elastik lifler içeren gevşek bağ dokusu özelliğinde olup yaygın lenfatik, arteriol, venül ve kapiller damar ağına sahiptir. Duodenumda, ince barsağın diğer kısımlarından farklı olarak submukozada "Brunner bezleri" denen mukoz glandlar bulmaktadır. MP, içte sirküler dışta longitudinal uzanım gösteren düz kas lifleri içerir¹⁸.

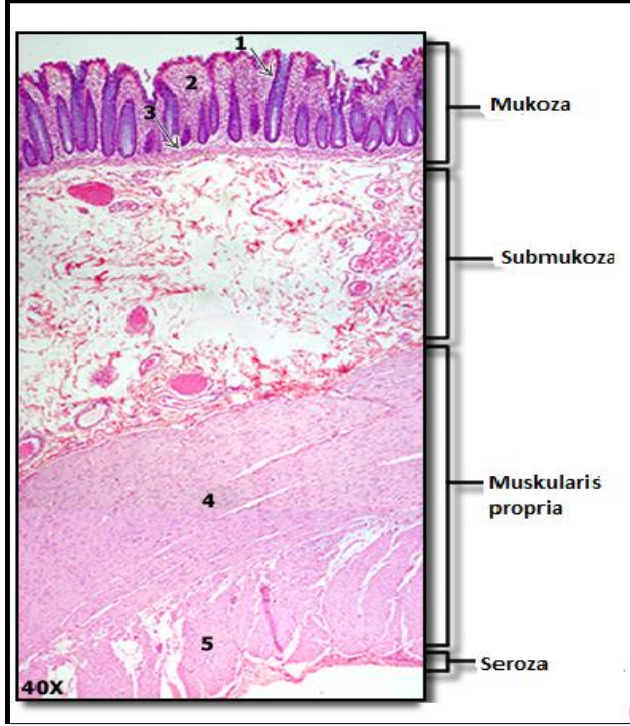


Şekil-3: İnce Barsağın Histolojik Yapısı¹⁵

2.2.4.Kalın Barsak Histolojisi

Kalın barsağın yapısı ve görünüşü ince barsaktan farklıdır. Longitudinal kas lifleri bir araya gelerek kolon duvarında tenya adı verilen bant oluştururlar. Tenyalar, sirküler kas tabakasından ve barsak uzunluğundan daha kısadır. Bu nedenle kolon büzüşmüş ve keseler (Haustralar) oluşturmuştur. Kalın bağırsak üzerinde "Appendices Epiploika" denilen dış yüzü periton ile örtülü yağ doku uzantıları bulunur. Kalın barsak, proksimalden distale doğru çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid ve rektum bölümlerini içerir²⁰.

İnce barsaktan farklı olarak kalın barsakta villus bulunmaz. Kalın barsak mukozasında goblet ve emici hücrelerden zengin kript yapıları bulunur. Kriptlerde ayrıca az miktarda nöroendokrin hücre mevcuttur(Şekil-4)^{15, 20}.



Şekil-4: Kalın Barsağın Histolojik Yapısı

Kolonda lamina propriada epitelin hemen altında kollajen ve temel maddeden (proteoglikan) oluşan , epitelten kapillerlere su ve elektrolit transportuna yardım eden kalın bir tabaka kollajen bulunur¹⁹.

Rektum, sindirim kanalının genişlemiş distal kısmıdır. Bezler daha derindir ancak rektumun alt ucunda intestinal bezler kısalmış ve anal kanalda kaybolurlar. Burada muköz membran bir seri longitudinal katlantılara sahiptir. Bunlara Morgagni'nin rektal sütunları denir. Bu bölgede MM demetlere bölünür ve sonuçta kaybolur, dolayısıyla ile lamina propria ve submukoza arasında belirgin bir sınır yoktur. Anal orifisten yaklaşık 2,5 cm yukarıda prizmatik epitel keskin bir şekilde stratifiye yassı epitele dönüşür. Stratifiye yassı epitel intestinal epitel ve deri arasında yalnızca bir transizyon (değişici) hat olarak kısa bir süre aşağı doğru uzanır. Anüste epitel keratinizedir ve altında dallanma gösteren tübüler bezler olan sirkumanal bezler bulunur¹⁹.

Rektoanal kavşakta kas tabakası belirli değişiklikler gösterir. Rektumun alt kısmında longitudinal tabaka rektumun kendi boyundan daha kısadır, dolayısıyla mukozanın lümenine transvers raflar şeklinde çıkıntı vermesine neden olur. Bunlara "plicae transversales" denir. Anal kanalın etrafını çeviren çizgili kas demetleri de anüsün eksternal sfinkterini oluşturur.

2.3.GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KARSİNOMLARI

2.3.1.Özofagus Karsinomları

2.3.1.1. Özofagus Karsinomlarında İnsidans ve Etyoloji

Özofagus kanserleri dünya genelinde en sık görülen kanserler arasında 8., kanserden ölüm nedenleri arasında ise 6. sıradadır. Özofagus kanserinin görülme sıklığı dünyada coğrafik olarak farklılıklar gösterir. Güney Afrika, Doğu Asya ve Doğu Afrika'da, özofagus kanseri Batı Afrika ve Orta Amerika'dan 16 kat daha sık görülür. Genel olarak özofagus kanserleri erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat daha fazla görülmektedir².

Ülkemizde ise 2006 yılında yapılan bir araştırmaya göre özofagus kanserlerinin insidansı yaklaşık olarak erkeklerde 4.3/100.000, kadınlarda 3.1/100.000'dir. Ayrıca bu araştırmaya göre Erzurum (11.3/100.000) en sık görülen ildir³.

Özofagus kanserlerinin, skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve adenokarsinom olmak üzere iki ana histolojik tipi mevcuttur. Bu iki histolojik tip, dünyada birbirinden farklı sıklık ve coğrafik dağılıma sahiptir²¹⁻²³. SHK sık görülen histolojik tip olup özellikle Çin ve İran gibi insidansın yüksek olduğu bölgelerde özofagial kanserlerin %90'nını oluşturmaktadır²⁴⁻²⁶. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve bazı Avrupa ülkelerinde, SHK için sigara ve alkol tüketimi, özofagial adenokarsinom için sigara ve obezite en önemli risk faktörü olarak görülmektedir^{27,28}. Ancak Çin ve İran gibi insidansın yüksek olduğu ülkelerde SHK için meyve ve sebzeden fakir beslenme, sıcak içeceklerin tüketimi ve akyon risk aktörleridir²⁹⁻³². SHK insidansı batılı ülkelerde azalma gösterirken, adenokarsinomların insidansı obezitenin endemik olduğu batılı ülkelerde gastroözefagial reflü ve barret özefagusu hastalığının sık görülmesine bağlı artış göstermektedir^{33,34}. Diğer risk faktörleri ise dietteki N-nitrosaminler, demir, riboflavin, diğer vitamin ve mineral eksiklikleri, akalazyaya hastalığı, kostik darlıklar, Çöliak hastalığı, Plummer-Winson sendromu ve insan papilloma virüsü enfeksiyonudur. Skuamöz hücreli kanser sosyoekonomik düzeyi düşük kesimde daha sık görülür³⁵.

2.3.1.2. Özofagus Karsinomlarında Histopatolojik Sınıflama

Dünya sağlık örgütü'nün (World Health Organization) (WHO 2010) özofagus karsinomları için önerdiği sınıflama aşağıda verilmiştir³⁵.

- Skvamöz hücreli karsinom
- Adenokarsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- İğsi hücreli (skuamöz)karsinom
- Verruköz (skuamöz)karsinom
- Undiferansiye karsinom

2.3.1.3. Özofagus Karsinomlarında Evreleme

Özofagus karsinomlarında TNM Sınıflaması (WHO 2010) Tablo-1'deki gibidir³⁵.

Tablo1: Özofagus karsinomlarında TNM sınıflaması

<p>T-Primer tümör Tx-Saptanamayan tümör T0-Primer tümöre ait bulgu yok Tis-Karsinoma in situ/ yüksek dereceli displazi T1-Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozaya invaze T1a-Lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze T1b-Submukozaya invaze T2-Tümör muskularis propriaya invaze T3-Tümör advetisyaya invaze T4-Tümör komşu yapılara invaze T4a-Tümör plevra perikard ya da diaframa invaze T4b-Tümör aort, vertebra ya da trakea gibi yapıları invaze</p>
<p>N-Bölgesel lenf nodları Nx-Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor N0-Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1- 1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz var N2- 3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz var N3- 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var</p>
<p>M-Uzak metastaz M0-Uzak metastaz yok M1-Uzak metastaz var</p>

Özofagus karsinomlarında anatomik evreleme (WHO 2010) Tablo-2'de görüldüğü gibidir³⁵.

Tablo-2: Özofagus karsinomlarında anatomik evreleme

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T1,T2	N1	M0
Evre IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
Evre IIIB	T3	N2	M0
Evre IIIC	T4a	N1,N2	M0
	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.3.1.4. Özofagus Karsinomlarında Prognoz

Özofagus karsinomlarında cerrahi önemli bir tedavi yöntemi olup tümörün invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazının varlığı, cerrahi sonrası önemli prognostik faktörlerdir. İleri evre tümörlerde preoperatif radyoterapi ya da kemoterapi uygulanmakta ve sonrasında alınan biyopsilerde bakılan tümör regresyon derecesi tümör prognozu hakkında önemli bilgi vermektedir³⁵.

2.3.2. Mide Karsinomları

2.3.2.1. Mide Karsinomlarında İnsidans ve Etyoloji

Mide kanseri, dünya genelinde en sık görülen kanserler arasında 4. , kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sıradadır^{2,36}. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir. İnsidansın en yüksek olduğu bölgeler, Doğu Asya (erkeklerde 42.4/100.000, kadınlarda 18.3/100.000), Doğu Avrupa, Güney Amerika iken en düşük insidansa sahip olan bölgeler ise Kuzey Amerika ve Afrika'nın çoğu bölgeleridir^{2,36}.

Ülkemizde yapılan bir çalışmanın verilerine göre Türkiye'de ikinci sıklıkta görülen kanserdir³⁷. Sağlık Bakanlığı'nın kanser istatistiklerine göre ise Türkiye'de en sık görülen beşinci (9.92/100,000) kanserdir. Mide kanseri, insidanslarına göre erkeklerde 12.9/100,000 ile 5. sırada, kadınlarda ise 6.8/100,000 ile 5. sırada görülen kanserdir³⁸.

Mide kanserinin kesin etyolojisi bilinmemektedir. Gelişiminde genetik ve çevresel predispozan faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Tuzlanmış veya tütülenmiş yiyeceklerin fazla tüketimi, sebze ve meyveden fakir, etten zengin diyet ile beslenmenin mide kanseri ilişkisi bilinmektedir³⁹. Ayrıca nitrat ve nitrit içeren ürünlerin tüketiminin mide kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır. Yüksek riskli bölgelerde içme sularında nitrat düzeyinin yüksek bulunması, mide kanserli hastaların mide sıvılarında nitrit konsantrasyonunun arttığı belirlenmesi bu ilişkinin kanıtları olarak bildirilmektedir⁴⁰. Bu konuyla ilgili olarak ülkemizde 2003 yılında yayınlanan bir araştırmada Van bölgesinde nitrat ve nitritten zengin geleneksel diyetle beslenme ile üst gastrointestinal (özofagus ve mide) kanserlerinin gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur⁴¹.

Helikobakter pylori enfeksiyonu da bilinen bir diğer risk faktörüdür. Bu enfeksiyona bağlı oluşan intestinal metaplazi ve hipoklorhidrinin ileri yaşlarda mide kanseri gelişmesi için uygun bir ortam meydana getirdiği bilinmektedir. Kronik inflamasyon sonucunda metaplastik intestinal tip epitel, mide mukozasının yerini almakta, sonuçta azalan asit sekresyonu da diğer bakterilerin kolonize olmasına uygun ortam oluşturmaktadır. Bakteriler de nitratları nitrite dönüştürerek kanser oluşumuna zemin hazırlamaktadırlar³⁹.

Mide kanserinin predispozan diğer faktörleri arasında; epitelyal polipler, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, pernisiyöz anemi, kronik mide ülseri, postgastrektomi ve Menetrier Hastalığı bulunmaktadır³⁸.

2.3.2.2 Mide Karsinomlarında Histopatolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO 2010) mide karsinomları için önerdiği sınıflama aşağıda verilmiştir³⁹.

-Adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Tubuler adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom

Zayıf koheziv karsinom (taşlı yüzük hücreli ve diğer varyantlar)

-Adenoskuamöz karsinom

-Lenfoid stromalı karsinom (Medüller karsinom)

-Hepatoid karsinom

-Skuamöz hücreli karsinom

-Undiferansiye karsinom

2.3.2.3. Mide Karsinomlarında Evreleme

Mide karsinomlarında TNM Sınıflaması (DSÖ, 2010) Tablo-3' deki gibidir³⁹.

Tablo-3: Mide karsinomlarında TNM sınıflaması

T-primer tümör Tx-Saptanamayan tümör T0-Primer tümöre ait bulgu yok Tis-Karsinoma in situ: lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelial tümör, yüksek dereceli displazi T1- Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozaya invaze T1a-Tümör lamina propriaya ya da muskularis mukozaya invaze T1b -Tümör submukozaya invaze T2-Tümör muskularis propriaya invaze T3-Tümör subserozaya invaze T4-Tümör seozayı perfore edip komşu organlara invaze T4a-Tümör serozayı perfore ediyor(viseral periton). T4b-Tümör komşu organlara invaze
N-Bölgesel lenf nodu Nx- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor N0- Bölgesel lenf nodları tutulumu yok N1- 1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz var N2- 3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz var N3- ≥ 7 bölgesel lenf nodunda metastazı var N3a- 7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz var N3b- ≥ 16 bölgesel lenf nodunda metastaz var
M- Metastaz M0- Uzak metastaz yok M1 -Uzak metastaz var

Mide karsinomlarında anatomik evreleme (DSÖ, 2010) Tablo-4'de görüldüğü gibidir.³⁹

Tablo-4: Mide karsinomlarında anatomik evreleme

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre IIIB	T4b	N0,N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2,N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.3.2.4. Mide Karsinomlarında Prognoz

Erken evre gastrik karsinomlarda, anjiolenfatik invazyon ve metastatik lenf nodu nadir görülmektedir ve prognoz oldukça iyidir. Bu hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90'dır³⁹.

İleri evre mide karsinomlarında serozaya yayılım ve lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktördür. 5 yıllık sağkalım oranı muskularis propria tutulumunda %60-80 iken subseroza tutulumunda bu oran %50 olmaktadır. Ayrıca bu olguların çoğunda tanı anında lenf nodu tutulumu da eşlik etmektedir. Tutulan lenf nodu sayısının da hastaların sağkalım oranlarında etkili olduğu bilinmektedir. 1-6 lenf nodu metastazı olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %46 kadarken 7-15 lenf nodu tutulumu olanlarda bu oranın %30 kadar olduğu saptanmıştır. Bu nedenle ileri evre olgularda küratif gastrektomi yanı sıra geniş kapsamlı bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılması ve lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi önemle vurgulanmaktadır³⁹.

2.3.3. Ampuller Bölge Karsinomları

Ampulla vateri bölgesinden gelişen ve bez benzeri yapılar oluşturan malign epiteliyal tümörlerdir. Duodenum mukozası, ortak safra kanalının distali ya da pankreas kaynaklı karsinomlar (periampuller bölge) da ampulla bölgesine yayılım yapabilir. Ancak tümör tanısına “Ampüller Bölge Karsinomu” diyebilmek için tümörün ampulla bölgesinde olması (etrafını tamamen sarmış ya da ortadan kaldırmış olması) gerekmektedir⁴².

2.3.3.1. Ampuller Bölge Karsinomlarında İnsidans ve Etyoloji

Ampullanın karsinomları, gastrointestinal sistem malign tümörlerinin % 0.5 kadarını oluşturmaktadır. Genellikle erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedirler. Ortalama görülme yaşı ise 60-80'dir. ABD'de yapılan bir araştırmada 1985-2005 yılları arasında ampuller bölge karsinomlarının insidansının erkeklerde 0.7/100.000, kadınlarda 0.4/100.000 olduğu saptanmıştır⁴².

Ampulla tümörlerinde de kolon kanserinde olduğu gibi adenom-karsinom birlikteliği sık olarak görülmektedir. Rezeke edilen ampuller kanserlerin büyük çoğunluğunda (%90) adenom dokusu bulunması nedeniyle major veya minor papilla adenomları kolon poliplerinde olduğu gibi prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilir. Papiller adenomların %25-65'inde malignite gelişebileceğinden lezyonun tamamen çıkarılması tedavide temel amaç olmalıdır⁴³. Kesin bir ilişki gösterilememiş olmasına rağmen ampuller tümörü olan hastaların %35-50 sinde birlikte safra kesesi taşı bulunur. Asya ülkelerinde karaciğerin paraziter hastalıkları ile bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür^{44,45}. Ampuller adenokarsinomun oluşumunda bilinen ve kanıtlanmış risk faktörleri FAP ve Peutz Jeghers sendromu varlığıdır. FAP li hastaların %50-85 inde kolon ve mide ile birlikte duodenum ve ampullada da adenomlar bulunur^{46,47}.

2.3.3.2. Ampuller Bölge Karsinomlarında Histopatolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO 2010) ampuller bölge tümörleri için önerdiği sınıflama aşağıdaki gibidir⁴².

-Adenokarsinom

İnvaziv intestinal tip

Pankreatobilier tip

-Adenoskuamöz karsinom

-Berrak hücreli karsinom

- Hepatoid adenokarsinom
- İnvaziv papiller adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Skvamöz hücreli karsinom
- Undiferansiye karsinom
- Osteoklast benzeri dev hücreler içeren Undiferansiye karsinom

2.3.3.3. Ampuller Bölge Karsinomlarında Evreleme

Ampuller bölge karsinomlarında TNM Sınıflaması (WHO 2010) Tablo-5' deki gibidir⁴².

Tablo-5: Ampuller bölge karsinomlarında TNM sınıflaması

<p>T-primer tümör Tx-Saptanamayan tümör T0-Primer tümöre ait bulgu yok Tis-Karsinoma in situ T1-Tümör ampulla vateri'de ya da odi sfinkterinde sınırlı T2-Tümör duodenum duvarına invaze T3-Tümör pankreasa invaze T4-Tümör peripankreatik yumuşak dokuya ya da diğer komşu organlara invaze</p>
<p>N-Bölgesel lenf nodu Nx-Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor N0-Bölgesel lenf nodunda metastaz yok N1-Bölgesel lenf nodunda metastaz var.</p>
<p>M- Metastaz M0-Uzak metastaz yok M1-Uzak metastaz var</p>

Ampuller bölge tümörlerinde anatomik evreleme (WHO 2010) Tablo-6'da görüldüğü gibidir⁴².

Tablo-6 : Ampuller bölge tümörlerinde anatomik evreleme

Evre	T	N	M
Evre0	Tis	N0	M0
Evre	T1	N0	M0
EvreIB	T2	N0	M0
EvreIIA	T3	N0	M0
EvreIIB	T1,T2,T3	N1	M0
EvreIII	T4	HerhangiN	M0
EvreIV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.3.3.4. Ampuller Bölge Karsinomlarında Prognoz

Ampuller bölge karsinomlarında prognozda etkili olan faktörler; tümörün evresi, histolojik tipi, histolojik grade'i ve daha önceden mevcut olan adenomun varlığıdır. Prognoz açısından en önemli olan faktör ise tümörün evresidir⁴². ABD'deki kanser istatistikleri hakkında bilgi veren Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre, ampulla bölgesinde lokalize olan tümörlerin 5 yıllık sağ kalım oranlarının (%45) çevre dokulara (%31) ya da uzak metastaz yapmış (%4) olanlara göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Ayrıca iyi diferansiye karsinomlar, az diferansiye olanlara göre daha iyi prognozludur. Adenom zemininde gelişmiş olan karsinomlar, doğrudan karsinom olarak ortaya çıkan tümörlere göre daha iyi prognozludur. Bunun nedenin, adenom zemininde gelişen tümörlerin daha erken evrede tespit edilmesi olabileceği düşünülmektedir. İntestinal tip ampuller adenokarsinomlar, daha çok önceki adenom zemininden geliştiğinden pankreatobiliyer tipe göre daha iyi prognozludurlar. Prognoz açısından diğer olumsuz faktörler olarak mikrosatellit instabilitenin varlığı, tümör boyutu ile vasküler, perinöral invazyonun varlığıdır⁴².

2.3.4. İnce Barsak Karsinomları

2.3.4.1.İnce Barsak Karsinomlarında İnsidans ve Etyoloji:

Gastrointestinal tümörler arasında ince barsak kanserleri oldukça nadirdir ve en sık duodenum, periampuller bölgede yerleşir. ABD'de 1973-2005 yılları arası insidans ortalama 1.000.000'da 6.8 olarak bildirilmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha sık olmakla birlikte ortalama görülme yaşı 67'dir⁴⁸.

Kronik inflamasyonun, ince barsak karsinomlarının etyolojisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Uzun süreli Crohn hastalığı ya da Çölyak hastalığı ince barsak adenokarsinomları için bilinen risk faktörleridir. Yapılan bir çalışmada Crohn hastalığında, ince barsak adenokarsinomu görülme riskinin 86 kat arttığı gösterilmiştir. Diğer risk faktörleri arasında sigara ve alkol tüketimi bulunmaktadır. Ayrıca Ülseratif kolit ya da Familial Adenomatöz Polipozisli hastalara uygulanan ileostomi sonrasında ileostomi mukozasında gelişen kolonik metaplazi ve daha sonra karsinom geliştiği de bilinmektedir⁴⁸.

2.3.4.2. İnce Barsak Karsinomlarında Histopatolojik Sınıflama

İnce barsak karsinomları için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO 2010) önerdiği histopatolojik sınıflama aşağıdaki gibidir;⁴⁸

-Adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

-Adenoskuamöz karsinom

-Medüller karsinom

-Skvamöz hücreli karsinom

-Undiferasiye karsinom

2.3.4.3. İnce Barsak Karsinomlarında Evreleme

İnce barsak karsinomlarında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO 2010) önerdiği TNM sınıflaması Tablo-7'deki gibidir⁴⁸.

Tablo-7: İncebarsak karsinomlarında TNM sınıflaması

<p>T-primer tümör Tx-Saptanamayan tümör T0-Primer tümöre ait bulgu yok Tis-Karsinoma in situ T1-Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozaya invaze T1a-Tümör lamina propria ya da muskularis propriaya invaze T1b-Tümör submukozaya invaze T2-Tümör muskularis propriaya invaze T3-Tümör subseroza ya da nonperitonealize perimusküler dokuya (mezenter ya da retroperiton) ≤2cm invaze T4-Tümör viseral peritonu perforo ediyor ya da diğer komşu organ ya da yapılara (diğer ince barsak loopları, mezenter ya da retroperitona ≥ 2cm yayılım, seroza yoluyla abdominal duvara , tümör duodenumda ise pankreasa yayılım) invaze</p>
<p>N-Bölgesel lenf nodu Nx- Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor N0- Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1- 1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var N2- ≥4 bölgesel lenf nodunda metastaz var</p>
<p>M- Metastaz M0- Uzak metastaz yok M1 -Uzak metastaz var</p>

İnce barsak karsinomlarında anatomik evreleme (WHO 2010) Tablo-8'deki gibidir⁴⁸.

Tablo-8: İnce barsak karsinomlarında anatomik evreleme

Evre	T	N	M
Evre0	Tis	N0	M0
EvreI	T1,T2	N0	M0
EvreIIA	T3	N0	M0
EvreIIB	T4	N0	M0
EvreIIIA	Herhangi T	N1	M0
EvreIIIB	Herhangi T	N2	M0
EvreIV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.3.4.4. İnce Barsak Karsinomlarında Prognoz

ABD'de 1985-1995 yılları arasında 4995 olgu ile yapılan bir araştırmada ince barsak karsinomlu hastaların 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %30.5 (evre I için %65, evreII için %48, evre III için %35, evre IV için %4) ve ortalama yaşam süresi 19.7 ay olarak bulunmuştur. Sağkalım oranı ile korelasyon gösteren bağımsız risk faktörlerinin <75 yaş, jejunal ya da ileal tutulum (duodenumdan farklı olarak), tümörün iyi ya da orta derecede diferansiye olması ve tümörün evresi olarak bildirilmiştir⁴⁸.

2.3.5. Kolorektal Karsinomlar

2.3.5.1. Kolorektal Karsinomlarda İnsidans ve Etyoloji

Kolorektal karsinomlar erkeklerde 4. kadınlarda ise 3. en sık görülen tümörler arasındadır. Görülme sıklığı Avrupa, Avustralya, Kuzey Amerika, Japonya gibi gelişmiş toplumlarda daha yüksek (100.000'de 40-60), Asya ve Afrika'da daha düşüktür. Kolorektal karsinomlarda insidans yaş ile artış gösterir. Kronik inflamatuvar barsak hastalığı gibi genetik predispozan durumlar dışında bu tümörlerin 40 yaşından önce görülmesi oldukça nadirdir. Erkeklerde kadınlara göre rektal karsinomlar %50, kolon karsinomları ise %20 daha sık oranda görülür⁴⁹.

Epidemiyolojik çalışmalar obesite, fazla et tüketimi, alkol ve sigaranın kolorektal karsinomlar için önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. İnflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit), *Schistosoma mansoni* enfeksiyonu gibi uzun süreli kronik inflamatuvar hastalıklarda kolorektal karsinom gelişme riski artar. Sebze ve meyve tüketimi, D vitamini ve

kalsiyumdan zengin diyet, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kadınlarda östrojen tedavisi ve fiziksel aktivite ise kanser riskini azaltan faktörlerdir⁴⁹.

2.3.5.2. Kolorektal Karsinomlarda Histopatolojik Sınıflama

Kolorektal karsinomlar için Dünya Sağlık Örgütü 'nün (WHO 2010) önerdiği histopatolojik sınıflama aşağıdaki gibidir⁴⁹.

-Adenokarsinom

Kribriform komedotip adenokarsinom

Medüller karsinom

Mikropapiller karsinom

Musinöz adenokarsinom

Serrated adenokarsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

-Adenoskuamöz karsinom

- İğsi hücreli karsinom

- Skuamöz hücreli karsinom

-Undiferansiye karsinom

2.3.5.3. Kolorektal Karsinomlarda Evreleme

Kolorektal karsinomlar için Dünya Sağlık Örgütü 'nün (WHO 2010) önerdiği TNM sınıflaması Tablo-9'deki gibidir⁴⁹

Tablo-9 : Kolorektal karsinomlarda TNM sınıflaması

<p>T-primer tümör Tx-Saptanamayan tümör T0- Primer tümöre ait bulgu yok Tis-Karsinoma insitu: intraepitelial ya da lamina propriaya invaze T1-Tümör submukozaya invaze T2-Tümör muskularis propriaya invaze T3-Tümör subserozaya ya da nonperitonealize perikolik ya da perirektal dokulara invaze T4-Tümör viseral peritonu perforé etmiş ve/veya diğer organ ya da dokulara invaze T4a-Tümör viseral peritonu perforé etmiş T4b-Tümör diğer organ ve dokuları direkt olarak invaze</p>
<p>N-Bölgesel lenf nodu Nx-Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor N0-Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1- 1-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz var N1a- 1 adet bölgesel lenf nodunda metastaz var N1b- 2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var N1c- Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada ya da nonperitonealize</p>

perikolik ya da perirektal yumuşak dokuda satellit tümör dokularının bulunması N2- 4 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastazı var N2a- 4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz var N2b- ≥7 bölgesel lenf nodunda metastaz var
M- Metastaz M0-Uzak metastaz yok M1-Uzak metastaz var M1a-Sadece bir organa metastaz var M1b-Birden fazla organa ya da peritona metastaz var

Kolorektal karsinomlarında anatomik evreleme (WHO 2010) Tablo-10'daki gibidir⁴⁹.

Tablo-10: Kolorektal karsinomlarda anatomik evreleme

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1,T2	N0	M0
Evre II	T3,T4	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre III	Herhangi T	N1,N2	M0
Evre IIIA	T1,T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Evre IIIB	T3,T4a	N1	M0
	T2,T3	N2a	M0
	T1,T2	N2b	M0
Evre IIIC	T4a	N2a	M0
	T3,T4a	N2b	M0
	T4b	N1,N2	M0
Evre IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b

2.3.5.4. Kolorektal Karsinomlarda Prognoz

Kolorektal karsinomlarda tümörün yaygınlığı ve evresi en önemli prognostik faktörlerdir. Morfolojik olarak invazyon derinliği ve yaygınlığı, mikrosiner pattern, taşlı yüzük hücreli, müsinöz adenokarsinomlar gibi diğer histopatolojik subtipler kötü prognoza sahiptir. Ayrıca mesenterik sınıra yakın ya da tümörden uzak mesafedeki çok sayıda lenf nodu tutulumu prognoz açısından önemlidir⁴⁹.

2.4 .Smoothelin

Mezodermden köken alan düz kas hücreleri, gastrointestinal sistem , solunum sistemi, genitoüriner sistem ve kardiovasküler sistemdeki organlarda yaygın olarak bulunurlar. Bu hücreler, farklı organlarda, morfolojik, fonksiyonel ve biyokimyasal olarak farklı özellikler sergilemektedir. Bu farklılaşmanın, diferansiyasyon aşamaları ve orjin aldıkları organ ile ilişkili olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur⁵⁰⁻⁵².

Düz kas hücrelerinin, proliferatif ve kontraktıl olmak üzere başlıca iki fenotipinin olduğu bilinmektedir. Proliferatif fenotipteki düz kas hücreleri, kontraktıl fenotipe diferansiye olabilirler. Bu diferansiyasyon çizgili kastan farklı olarak geri dönüşümlüdür. Embriyolojik çalışmalarda, düz kas hücrelerinin diferansiyasyonu sırasında, bir kısmı farklı düz kas fenotiplerine özgü olan çeşitli proteinlerin eksprese edildiği gösterilmiştir^{53,54}. Bu proteinlerden düz kas miyozini, alfa-düz kas aktini(SMA), metavinculin, kalponin ve kaldesmon'un düz kas için spesifik olduğu tespit edilmiştir⁵⁵⁻⁵⁹. Ancak bu proteinlerden bazıları düz kas dışındaki hücrelerden de eksprese olabilmektedir. Örneğin alfa düz kas aktininin, gelişme aşamasındaki çizgili kas hücrelerinden, kalponin, metavinculin ile myosinin bazı izoformlarının perisit, endotelial hücre ve trombositlerden de eksprese edildiği gösterilmiştir⁶⁰⁻⁶⁵.

İlk olarak 1996 yılında van der Loop ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada immunhistokimya ve northern blotting yöntemleriyle düz kas hücrelerinde 'smoothelin' adında yeni bir proteinin varlığını göstermişlerdir. Ayrıca in situ hibridizasyon yöntemi ile bu proteinin kromozom 22'de lokalize olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada, smoothelinin, sadece diferansiyasyonunu tamamlamış, kontraktıl özellikteki düz kas hücrelerinden ekspere edildiği gösterilmiştir⁹.

Smoothelin'in viseral (smoothelin A) ve vasküler (smoothelin B) olmak üzere iki izotipi bulunmaktadır⁶⁶. Smoothelin A'nın barsakların motilitesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir⁷⁰. Yapılan bir çalışmada idiyopatik megakolon, hirschsprung hastalığı gibi kolorektal motilite bozukluklarında düz kas myosin ağır zinciri ve histone deacetylase 8 gibi düz kas belirteçlerinin yanı sıra smoothelin ekspresyonunun da azalmış ya da fokal olarak yok olduğu saptanmıştır⁶⁷. Smoothelin B'in yokluğunda ise arterial kontraktılitenin

azaldığı ve buna bağlı hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi geliştiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir⁶⁸.

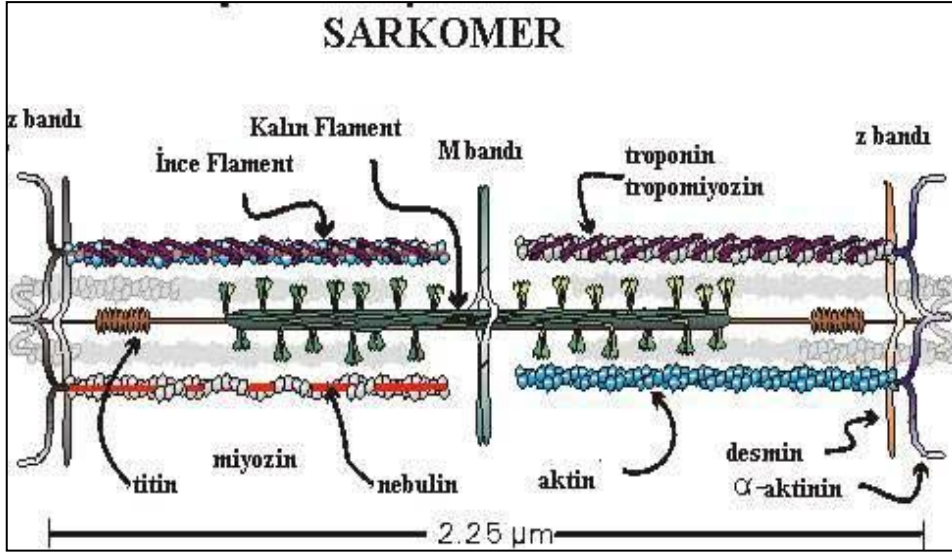
Smoothelin, gastrointestinal sistem ya da mesane gibi duvarlarında iki düz kas tabakası (MM ve MP) bulunan organlarda, bu iki tabakayı farklı yoğunlukta boyadığı gösterilmiştir. Bu özelliğinden dolayı transüretal rezeksiyon ve endoskopik mukozal rezeksiyon spesmenlerinde tümör invazyon derinliğini değerlendirmede bu belirtecin diğer düz kas belirteçleri ile beraber kullanımının faydalı olacağı düşünülmektedir^{11-13,69}.

Son dönemde yapılan çalışmada da gastrointestinal sistemin bazı düz kas tümörlerinde (özellikle benign leiomyomlar) de smoothelin'in eksprese olduğu saptanmıştır⁷⁰.

2.5. Desmin

Desmin, insanlarda DES geninde kodlanan bir proteindir^{71,72}. Çizgili kas, düz kas ve kalp kasında intermediete filamentlerin bir parçası olarak bulunan 52 kD ağırlığında bir proteindir⁷³. İlk olarak 1976 yılında tanımlanmış, 1977 yılında ise purifiye edilmiştir^{74,75}. Sadece vertebralılarda eksprese edilen bir protein olup embriyogenezde kas dokusu gelişimi sırasında erken dönemlerde eksprese olmaya başlar. Kas dokusuna diferansiyasyon tamamlandığında ekspresyonu daha da artar⁷⁶.

Desmin, bazı sitoplazmik komponentleri bağlayıcı bir protein olduğundan, kas dokusunun hücresel yapısında önemli bir role sahiptir. Kas hücrelerinde, myosin ve aktin filamentlerinden oluşan ve kontraktiletiyi sağlayan sarkomer denilen yapılar mevcuttur. Desmin, sarkomerlerin Z disk kısmını subsarkolemmal hücre iskeletine bağlar (Şekil-5)⁷⁷. Dolayısıyla desminin sarkomerleri hücre nükleusuna, mitokondriye ve motor end plate'lerin post sinaptik bölgelerine bağlama gibi bir fonksiyonu vardır. Bu bağlantılar kas hücrelerinin kontraksiyon sırasında mekanik ve yapısal bütünlüğünü sağlar^{78,79}.



Şekil-5: Sarkomerin yapısı⁸⁰

Desminin mitokondrilerin fonksiyonlarında da önemli olduğu düşünülmektedir. Desmin'in işlevsel olmadığı durumda, mitokondrilerin dağılımları, yapıları ve fonksiyonlarında bozukluk olması bu hipotezi desteklemektedir⁸⁰. Ayrıca desmin genindeki mutasyona bağlı kalp ve iskelet kasının tutulumu ile giden desminopati olarak tanımlanan bir myopati olduğu da bilinmektedir⁸¹.

Desmin düz kas hücreleri yanı sıra reaktif mezotel hücreleri, myoblastlar, karaciğerdeki stellat hücreleri, fallop tubu stroması ve değişen oranda myofibroblastlardan da eksprese edilir⁸².

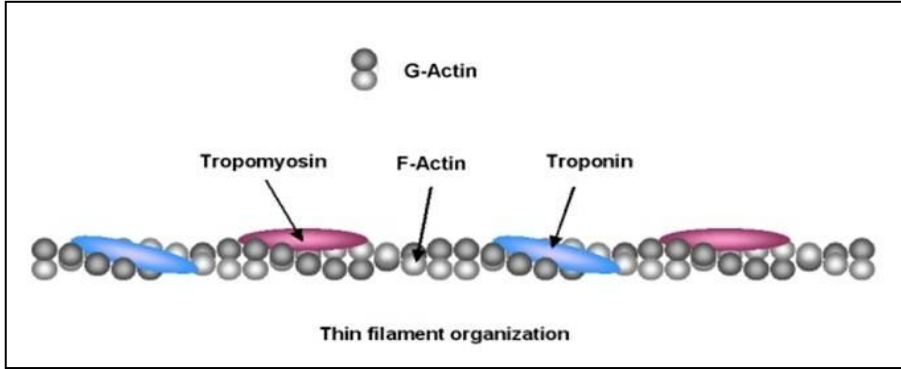
Desminin bazı kas dışı kökenli tümörlerde eksprese edildiği bilinmektedir. Örneğin böbrek tümörlerinden anaplastik sarkom, anjioleyomyom⁸³, memenin benign içsi hücreli tümörleri⁸⁴, yumuşak doku tümörlerinden anjiomatoid fibröz histiyositoma⁸⁵, ve değişen oranda inflamatuvar myofibroblastik tümörler⁸⁶ bu tümörlerden bazılarıdır.

2.6. Smooth Muscle Actin (Düz kas aktini, SMA)

Aktinler, 42kDa ağırlığında globuler yapıda proteinlerdir. Ökaryotik hücrelerde en yaygın bulunan ve evrimsel olarak, türler arasında en iyi korunmuş proteinlerdendir⁸⁷.

Aktinlerin, monomerik globuler formu olan G-aktin ile çok sayıda G-aktinin birleşmesiyle oluşan polimerik, filament formu olan F-aktin olmak üzere iki formu bulunmaktadır. F-aktin, tüm ökaryotik hücrelerin hücre

iskeletinde bulunan mikrofilamentler ile kas hücrelerinde kontraktileteyi sağlayan ince filamentlerin (Şekil-6)⁸⁸ ana komponentidir^{89,90}.



Şekil-6: İnce filamentlerin yapısında bulunan F-aktin

Aktinlerin memelilerde 6 isoformu bulunmaktadır.⁹¹ Bunlardan ikisi düz kas (α_1 smooth-actin, α_2 smooth-actin)^{92,93} biri çizgili kas (α skeletal-actin), diğeri de kalp kasında (α cardiac-actin) olmak üzere dördü kas liferinin kontraktil yapısında yer alır.⁹¹ Diğer iki isoform (β aktin ve γ aktin) ise kas dışı tüm hücrelerde hücre iskelet yapısında yer alır⁹⁴. Bu isoformların protein sekansları büyük oranda benzerlik taşır. Amino terminal uçlarındaki birkaç aminoasidin farklılığı değişik isoformların oluşmasına neden olmaktadır⁹⁵.

Hücre iskeleti yapısında bulunan bu isoformların hücre motilitesi,⁹⁶ hücre bölünmesi,⁹⁷ endositoz,⁹⁸ metastaz⁹⁹ gibi birçok hücreyel olayda etkili oldukları bilinmektedir.

SMA ilk olarak 1986 yılında Skalli ve arkadaşları tarafından aktin proteininin alfa düz kas isoformunun NH2 ucundaki dekaeptide karşı monoklonal bir antikor olarak geliştirilmiş, normal ve patolojik dokulardaki düz kas diferansiyasyonunu gösteren kullanışlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir⁵⁴.

SMA'nın memedeki myoepitelial hücrelerde,¹⁰⁰ miyofibroblastlarda,¹⁰¹ granülasyon ve skar dokusunda,¹⁰² perisitlerde,¹⁰³ desidual stromal hücrelerde,¹⁰⁴ lenf nodlarındaki fibroblastik retikulum hücrelerinde,¹⁰⁵ karaciğerdeki stellat (ito) hücrelerde,¹⁰⁶ osteoblastlarda¹⁰⁷ eksprese olduğu saptanmıştır.. Ayrıca normal dokular dışında; sinonazal tip hemanjioperisitoma,¹⁰⁸ adenoid kistik karsinom (myoepitelial komponent),¹⁰⁹ osteosarkom,¹¹⁰ miyofibroblastik sarkom,¹¹¹ inflamatuvar miyofibroblastik

tumor,¹¹² leiomyosarkom,¹¹³ leiomyom¹¹⁴ gibi birçok tümörde eksprese oldukları bilinmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Olgu Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 2005-2011 yılları arasında karsinom tanısı almış 13 özofajektomi, 31 gastrektomi, 19 ampuller-periampuller bölge, 43 kolon (12 çekum, 9 sigmoid kolon, 22 rektum) rezeksiyon materyali olmak üzere toplam 106 olguya ait Hematoksilen Eozin boyalı preparatlar yeniden incelendi. Her olgu için tümör derinliğini, MM ile MP tabakalarını ve tümör-normal mukoza geçişini iyi gösteren preparatlar seçildi. Bu preparatlara ait parafin bloklar arşivden çıkarılıp immunhistokimyasal boyama için çalışmaya dahil edildi.

3.2.Kullanılan Antikorlar

Çalışmamızda immunhistokimyasal inceleme aşamasında kullanılan primer antikorlar ile bu antikorların klon ve dilüsyon oranları Tablo- 11'de görüldüğü gibidir.

Tablo-11 : Kullanılan primer antikorlar

Antikor	Firma	Klon	Dilüsyon oranı
SMT	Novus Biologicals	R4A	1:150
Desmin	Thermo	Ab-1	1:40
SMA	Neomarkers	1A4	1:100

3.3.İmmunhistokimyasal Boyama Yöntemi

İmmunhistokimyasal yöntem ile boyama için formalin fiksasyonlu parafin gömülü bloklardan Pozitif Charge'li lamlara 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere etüvde bir gece bekletildi. Daha sonra bu kesitler sırasıyla aşağıdaki aşamalardan geçirilerek desmin ve SMA immunhistokimyasal boyama işlemi uygulandı.

- Kesitler iki kez 15'er dakika bekletilerek deparafinizasyona devam edildi.
- Absolü alkolden iki kez 10'er dakika geçirilerek dehidrate edildi.
- Preparatlar distile suyla yıkandı.

-Antijen retrieval aşaması uygulandı . (düdüklü tencerede eşit orandaki EDTA-SİTRAT solüsyonu kaynatıldıktan sonra preparatlar bu solüsyonun içinde koyulup 5 dk. kaynatıldı.)

- Distile suda yıkandı.

- %3'lük H₂O₂ ile 10 dakika muamele edildi.

-Distile su ile 5 dakika yıkandı.

-Fosfatla tamponlanmış salin (PBS) solüsyonunda 5 dakika yıkandı.

- Ultra V blok solüsyonu 5 dakika uygulandı.

-Ultra V blok solüsyonu akıtılarak primer antikorlar (Desmin, SMA) damlatıldı.

-Primer antikor ile 90 dakika oda sıcaklığında nemli ortamda inkübasyon yapıldı.

-PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.

-Biotinylated goat anti-polyvalent solüsyonunda 15 dakika bekletildi.

-PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.

-Streptavidin peroksidaz solüsyonunda 5 dakika bekletildi.

- PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.

-AEC kromojeni 10 dakika uygulandı.

-Kesitler distile suyla yıkandı.

-Mayer hematoksilen ile 30 sn süreyle zıt boya yapıldı.

- Musluk suyunda yıkandı.

-Lamlar kurutuldu.

-Mounting medium kullanılarak kapatıldı

Smoothelin için universal kit yerine peroksidaz avidin biotin sistemli kit olan micro polymer kit kullanıldı. Antijen retrieval aşamasında düdüklü tencere içerisinde EDTA-Sitrat karışımı yerine Tris Edta Buffer (PH:9) :200ml ve Distile su(PH:7):1800 ml karışımı kullanıldı. Düdüklü tencereden çıkartıldıktan sonra nemli ortamdaki kapalı kutu içerisindeki preparatlara proteinaz K damlatıldı.

3.4. İmmunhistokimyasal Boyanmanın Değerlendirmesi :

Boyanan preparatlar ışık mikroskobunda incelendi. Tümörlü alanlardaki MM ve MP tabakalarının her üç belirteç ile boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı ayrı ayrı değerlendirildi. Boyanma yaygınlığı için;

-Düz kas hücrelerinin %5'den azında boyanma derece 0

- %5-25 arasındaki boyanma derece 1,

-% 25-50 arasındaki boyanma derece 2

-% 50'in üzerindeki boyanma derece 3 olarak değerlendirildi.

Boyanma şiddeti ise semikantitatif olarak boyanma yok ise derece 0, zayıf boyanma derece 1, orta şiddette boyanma derece 2 ve güçlü boyama derece 3 olarak hesaplandı. Daha sonra her üç belirteç için boyanma yoğunluğu ve yaygınlıklarının toplanarak boyanma skor değeri elde edildi. Bu skora göre ; skor 0 boyanma yok, skor 1-2 zayıf boyanma, skor 3-4 orta derecede boyanma , skor 5-6 güçlü boyanma olarak değerlendirildi.

3.5. İstatiksel Değerlendirme

Boyanma yoğunlukları ve dağılımları bakımından yöntemlerin karşılaştırılmasında, veri tipi ordinal olduğundan Friedman testi kullanıldı. İkili karşılaştırılmalarda ise Willcoxon testi kullanıldı. Fark olduğu durumda farklılığın kaynağını bulmak için rank toplamlarından yararlanılarak çoklu karşılaştırma yapıldı. Sürekli veriler medyan[min.-max.], kategorik veriler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. İstatistik analizler Med Calc 12.3.0 paket programı ile yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

Olguların cinsiyet ve yaş dağılımlarına bakıldığında sırasıyla özofagus karsinomlu 4'ü (%30.8) kadın, 9'u (% 69,2) erkek toplam 13 olgunun yaş ortalaması 59, mide karsinomlu 10'u(%32,3) kadın, 21'i (%67,7) erkek toplam 31 olgunun yaş ortalaması 60, ampuller- periampuller bölge tümörü olan 3'ü(%21,4) kadın, 11'i (%78,6) erkek toplam 14 olguda yaş ortalaması 68 olarak belirlendi. Kolon karsinomu olan olgularda ise 7'si (%58,3) kadın, 5'i(%41,7) erkek toplam 12 çekum, 3'ü (%33,3) kadın 6'sı (%66,7) erkek toplam 9 sigmoid kolon ve 10'ü kadın (%50), 10'u(%50) erkek toplam 20 rektumda karsinomu olan olgularda yaş ortalaması sırasıyla 59, 60, 59 olarak hesaplandı.

Olguların tümör invazyon derinliğine göre evreleri; özofagus karsinomlu olanların 2'sinde (%15.4) pT2, 11'inde (%84.6) pT3, mide karsinomlu olguların 2'sinde (%6.5) pT2, 20'sinde (%64.5) pT3 ve 9'unda (% 29) pT4, ampuller- periampuller bölge karsinomu olan olguların 1'inde (%7.1) pT1, 8'inde (%57.1) pT2, 5'inde (%35.7) pT3 idi. Kolon karsinomu olanlar ise çekuma ait 6'sı (%50) pT3, 6'sı(%50) pT4 , sigmoid kolona ait 6'sı (%66.7) pT3, 3'ü(%33.3) pT4, rektuma ait 2'si (%10) pT1, 4'ü (%20) pT2, 11'i (%55) pT3, 3'ü(%15) pT4 evreli karsinom olgularıydı. Olguların yaş, cinsiyet ve tümör invazyon derinliğine göre dağılımı tablo-12'de özetlenmiştir.

Tablo-12 : Olguların yaş , cinsiyet ve evrelerine göre dağılımı

ORGAN	Olgu Sayısı	Yaş Ort.	Evre				Cinsiyet	
			pT1	pT2	pT3	pT4	E	K
Özofagus	13	59,46	-	2 (%15.4)	11 (%84.6)	-	9 (%69.2)	4 (%30.8)
Mide	31	60,29	-	2 (%6.5)	20 (%64.5)	9 (%29,0)	21 (%67.7)	10 (%32.3)
Ampuller – Periampuller Bölge	14	68,00	1 (%7.1)	8 (%57.1)	5 (%35.7)	-	11 (%78.6)	3 (%21.4)
Çekum	12	59,00	-	-	6 (%50)	6 (%50)	5 (%41.7)	7 (%58.3)
Sigmoid	9	60,66	-	-	6 (%66.7)	3 (%33.3)	6 (%66.7)	3 (%33.3)
Rektum	20	59,15	2 (%10)	4 (%20)	11 (%55)	3 (%15)	10 (%50)	10 (%50)

4.2. Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın Tümörlü Alanlardaki Boyanmalarının Karşılaştırılması

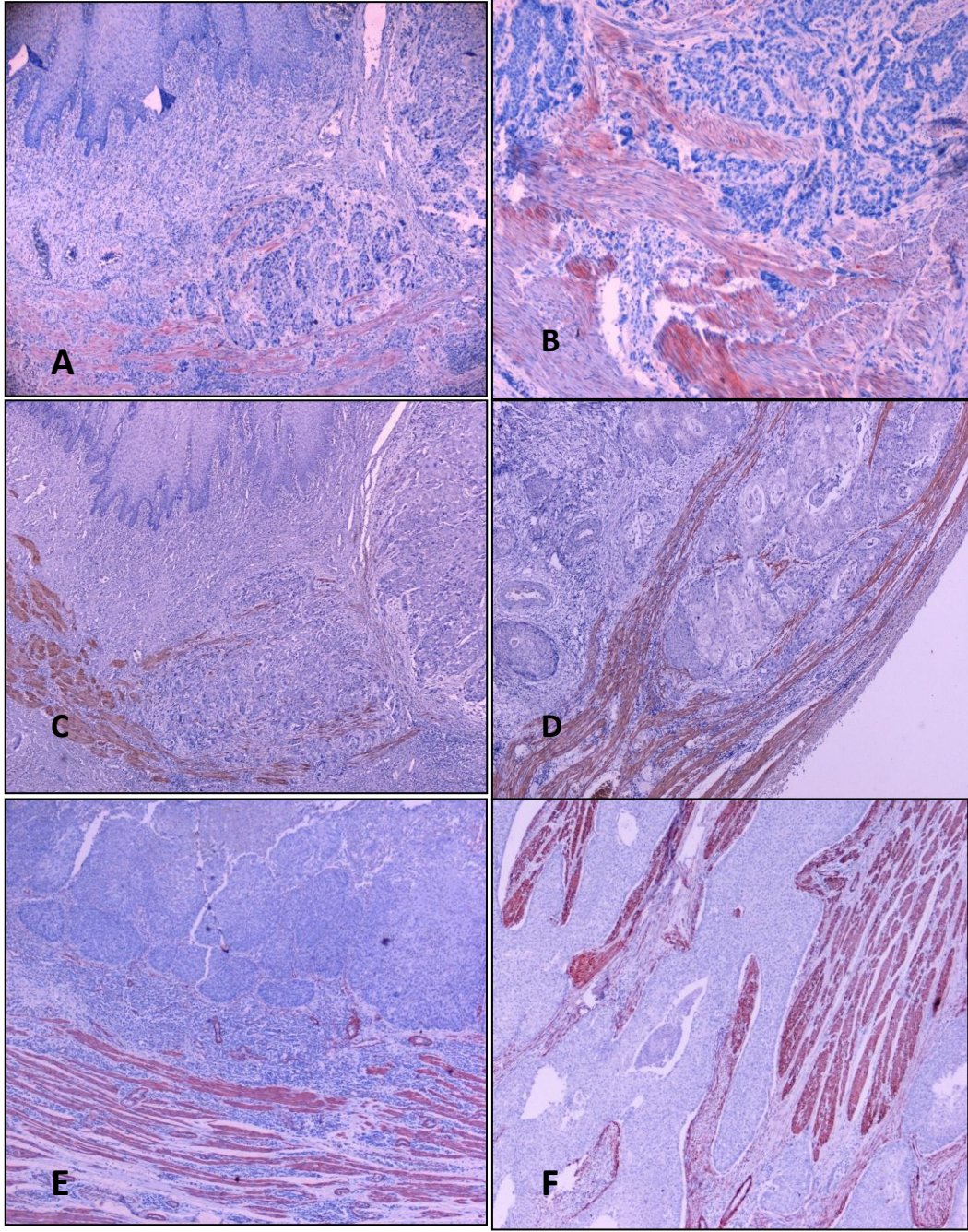
Özofagus karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 3,69 Desmin ve SMA için 5,46 olarak hesaplandı(Tablo-13). SMA ile olguların 13'ü (%100) güçlü (%100), Desmin ile olguların 12'si (%92.2) güçlü, 1'i (%7.8) orta derecede boyandı. Smoothelin ile olguların 4'ü (%30.7) güçlü, 5'i (%38.6) orta, 4'ü (%38.6) zayıf boyandı (Tablo-14). Genel olarak boyanma derecesinin Smoothelin ile orta derecede Desmin ve SMA ile güçlü olduğu görüldü (Şekil-7).

Tümörlü alanlardaki MP tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 4,38 Desmin için 5,38 SMA için 5 olarak hesaplandı(Tablo-13). Smoothelin ile olguların 6'sı (%46.1) güçlü, 6'sı (%46.1) orta derecede, 1'i (%7.8) zayıf, SMA ile olguların 9'u

(%69.3) güçlü, 4'ü (%30.7) orta derecede, Desmin ile olguların 12'si(%92.2) güçlü, 1'i(%7.8) orta derecede boyandı (Tablo-14). Genel olarak boyanma derecesinin Smoothelin, Desmin ve SMA ile güçlü olduğu izlendi. (Şekil-7)

Tablo-13: Özofagus karsinomlu olgularda, tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin, SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması

Tümörlü alan		Boyanma Yoğunluğu		Boyanma Yaygınlığı		Boyanma Skoru		P
		Ort.	Std. sapma	Ort.	Std. sapma	Medyan	Ort.	
MM	Smoothelin	1,76	0,83	1,92	0,75	4,0 (2,0-6,0)	3,69	0,021
	Desmin	2.46	0,66	3,00	0,00	6,0 (4,0-6,0)	5,46	
	SMA	2.46	0,51	3,00	0,00	5,0 (5,0-6,0)	5,46	
MP	Smoothelin	2,30	0,63	2,07	0,86	5,0 (2,0-6,0)	4,38	0,033
	Desmin	2,38	0,65	3,00	0,00	5,0 (4,0-6,0)	5,38	
	SMA	2,00	0,81	3,00	0,00	5,0 (3,0-6,0)	5,00	



Şekil-7: Özofagus karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100) . SMA; MM tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100)

Tablo-14: Özofagus karsinomlu olgularda tümörlü alanlarında Smoothelin, Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanmalarına ait boyanma derecelerinin dağılımı

Boyanma Skoru	Smoothelin		Desmin		SMA	
	MM	MP	MM	MP	MM	MP
5-6 (Güçlü)	4(%30.7)	6(%46.1)	12(%92.2)	12(%92.2)	13(%100)	9(%69.3)
3-4(Orta)	5(%38.6)	6(%46.1)	1(%7.8)	1(%7.8)	-	4(%30.7)
1-2(Zayıf)	4(%30.7)	1(%7.8)	-	-	-	-
0 (Boyanma yok)	-	-	-	-	-	-
Toplam	13	13	13	13	13	13

Mide karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 1,83 , Desmin için 4,93 SMA için 5 olarak hesaplandı(Tablo-15). Smoothelin ile olguların 7'si (%22.5) orta derecede, 20'si (%64.5) zayıf boyanırken 4'ünde (%13.0) boyanma olmadı. Desmin ile olguların 20'si güçlü(%64.5) , 11'i (%35.5) orta derecede, SMA ile olguların 21'i (%67.7) güçlü , 10'u(%32.3) orta derecede boyandı (Tablo-16). Genel olarak MM tabakasındaki boyanmanın derecesi Smoothelin ile zayıf Desmin ve SMA ile güçlü olduğu izlendi(Şekil-8).

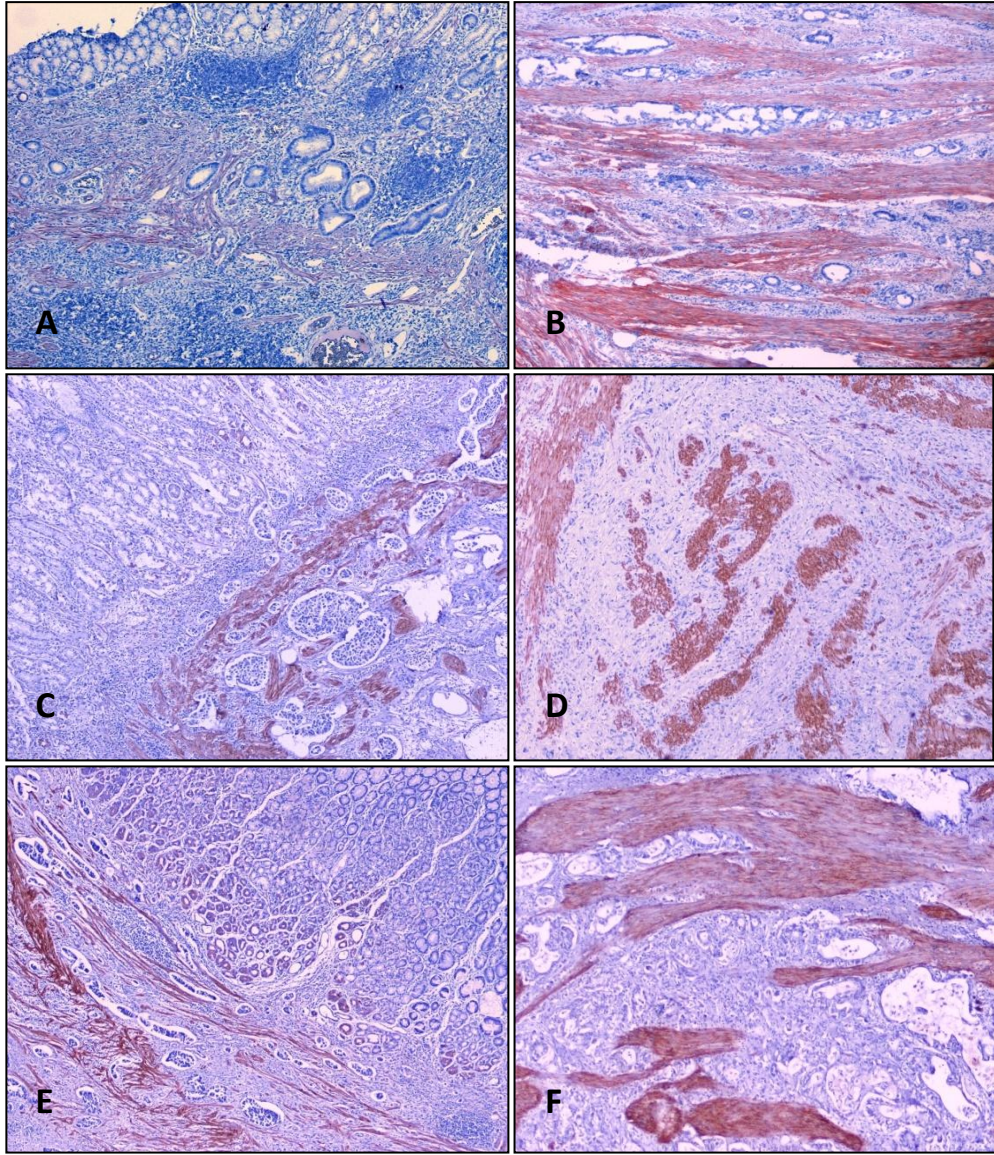
Tümörlü alanlardaki MP tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,205$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin ve SMA için 4,96 Desmin için 5,29 hesaplandı (Tablo-15). Smoothelin ile olguların 24'ü (%77.4) güçlü, 5'i(%16.1) orta derecede, 2'si (%6.5) zayıf boyanırken Desmin ile olguların 29'u (%93.5) güçlü, 2'si(%6.5) orta derecede, SMA ile olguların 23'ü (%74.1) güçlü, 8'i(%25.9) orta derecede boyandı. Genel olarak boyanma derecesinin her üç belirteç ile güçlü olduğu izlendi (Şekil-8)

Tablo-15: Mide karsinomlu olguların tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması

Tümörlü alan		Boyanma yoğunluğu		Boyanma yaygınlığı		Boyanma Skoru		P
		Ort.	Std. sapma	Ort.	Std. sapma	Medyan (min.-max.)	Ort.	
MM	Smoothelin	1,00	0,51	0,83	0,68	2,0 (0,0-4,0)	1,83	<0,001
	Desmin	2,03	0,83	2,90	0,30	5,0 (3,0-6,0)	4,93	
	SMA	2,00	0,81	3,00	0,00	5,0 (4,0-6,0)	5	
MP	Smoothelin	2,61	0,66	2,35	0,66	5,0 (2,0-6,0)	4,96	0,205
	Desmin	2,32	0,59	2,96	0,17	5,0 (4,0-6,0)	5,29	
	SMA	1,96	0,70	3,00	0,00	5,0 (3,0-6,0)	4,96	

Tablo-16: Mide karsinomlu olgularda tümörlü alanlarında Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı

Boyanma skoru	Smoothelin		Desmin		SMA	
	MM	MP	MM	MP	MM	MP
5-6 (Güçlü)	-	24(%77.4)	20(%64.5)	29(%93.5)	21(%67.7)	23(%74.1)
3-4(Orta)	7(%22.5)	5(% 16.1)	11(%35.5)	2(%6.5)	10(%32.3)	8(%25.9)
1-2(Zayıf)	20(%64.5)	2(%6.5)	-	-	-	-
0 (Boyanma yok)	4(%13.0)	-	-	-	-	-
Toplam	31	31	31	31	31	31



Şekil-8: Mide karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100) . SMA; MM tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100) .

Ampuller –periampuller bölge karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.001$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 1,31 Desmin için 4,42 SMA için 5,05 olarak hesaplandı (Tablo-17). Smoothelin ile olguların 3'ü (%15.7) orta derecede, 11'i (%57.8) zayıf boyanırken 5'inde (% 26.5) boyanma izlenmedi. Desmin ile olguların 10'u (%52,6) güçlü, 6'sı (%31.5) orta derecede, 2'i(%10.5) zayıf derecede boyanırken 1'inde (%5.4) boyanma izlenmedi. SMA ile olguların 17'si(%89.4) güçlü , 2'si (%10.6) orta derecede boyandı (Tablo-18). Genel olarak MM tabakasındaki boyanmanın Smoothelin ile zayıf, Desmin ile orta derecede, SMA ile güçlü olduğu görüldü (Şekil-9)

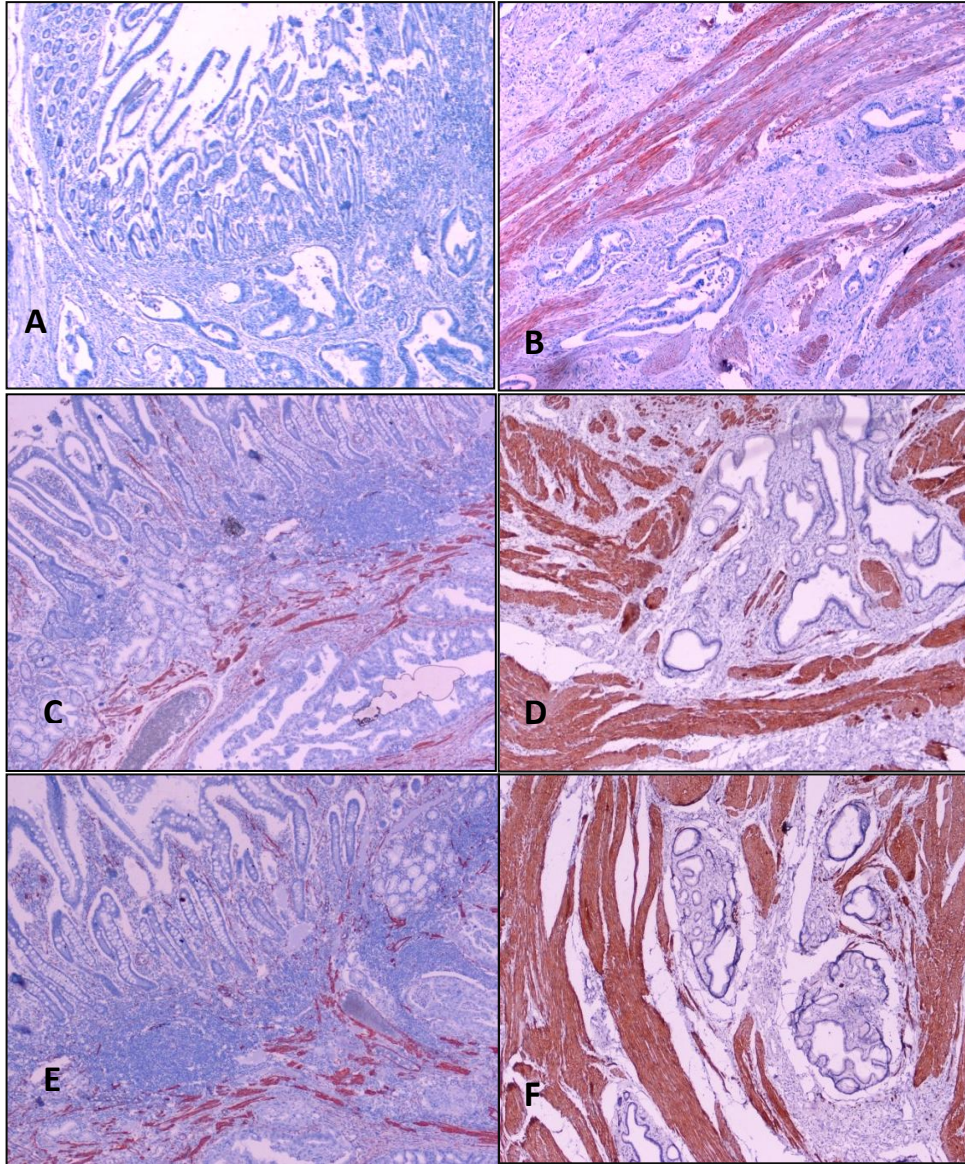
Tümörlü alanlardaki MP tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.066$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 4.42 Desmin için 5,15 SMA için 4,84 olarak hesaplandı(Tablo-17). Smoothelin ile olguların 9'u (%47.3) güçlü, 9'u (%47.3) orta derecede, 1'i (%5.4) zayıf boyanırken Desmin ile olguların 16'sı (%84.2) güçlü, 3'ü (%15.8) orta derecede, SMA ile olguların 15'i (%78.9) güçlü, 4'i (%21.1) orta derecede boyandı(Tablo-18). Genel olarak tümörlü alanlarda MP tabakasındaki boyanmanın Smoothelin ve SMA ile orta-güçlü derecede Desmin ile güçlü olduğu görüldü (Şekil-9)

Tablo-17: Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması

Tümörlü alan		Boyanma yoğunluğu		Boyanma yaygınlığı		Boyanma Skor		P
		Ort.	Std. sapma	Ort.	Std. sapma	Medyan	Ort.	
MM	Smoothelin	0,89	0,65	0,42	0,60	1,0 (0,0-4,0)	1,31	<0,001
	Desmin	2,15	0,83	2,26	0,87	5,0 (0,0-6,0)	4,42	
	SMA	2,15	0,50	2,89	0,31	5,0 (3,0-6,0)	5,05	
MP	Smoothelin	2,42	0,60	2,00	0,57	4,0 (2,0-6,0)	4,42	0,066
	Desmin	2,47	0,51	2,68	0,47	5,0 (3,0-6,0)	5,15	
	SMA	1,89	0,45	2,94	0,22	5,0 (3,0-6,0)	4,84	

Tablo-18: Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümörlü alanlarında Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanmalarına ait boyanma dereceleri dağılımı

Boyanma Skoru	Smoothelin		Desmin		SMA	
	MM	MP	MM	MP	MM	MP
5-6(Güçlü)	-	9(%47.3)	10(%52.6)	16(%84.2)	17(%89.4)	15(%78.9)
3-4(Orta)	3(%15.7)	9(%47.3)	6(%31.5)	3(%15.8)	2(%10.6)	4(%21.1)
1-2(Zayıf)	11(%57.8)	1(%5.4)	2(%10.5)	-	-	-
0 (Boyanma yok)	5(%26.5)	-	1(%5.4)	-	-	-
Toplam	19	19	19	19	19	19



Şekil-9: Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100) . SMA; MM tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100)

Çekum karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM tabakasında Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 0.83 Desmin için 3,58 SMA için 4,58 olarak hesaplandı (Tablo-19). Smoothelin ile olguların 7'si (% 58.3) zayıf boyanırken 5'inde (%41.7) boyanma görülmedi. Desmin ile olguların 7'si (%58.3) güçlü, 1'i (%8.5) orta derecede, 2'si(%16.6) zayıf boyanırken 2'sinde(16.6) boyanma izlenmedi. SMA ile olguların 8'i (%66.6) güçlü, 3'ü (% 24.9) orta derecede boyanırken 1'inde (%8.5) boyanma görülmedi(Tablo-20). Genel olarak tümörlü alanlardaki MM tabakasındaki boyanmanın Smoothelin ile yok denecek kadar az Desmin ve SMA ile orta derecede olduğu görüldü (Şekil-10).

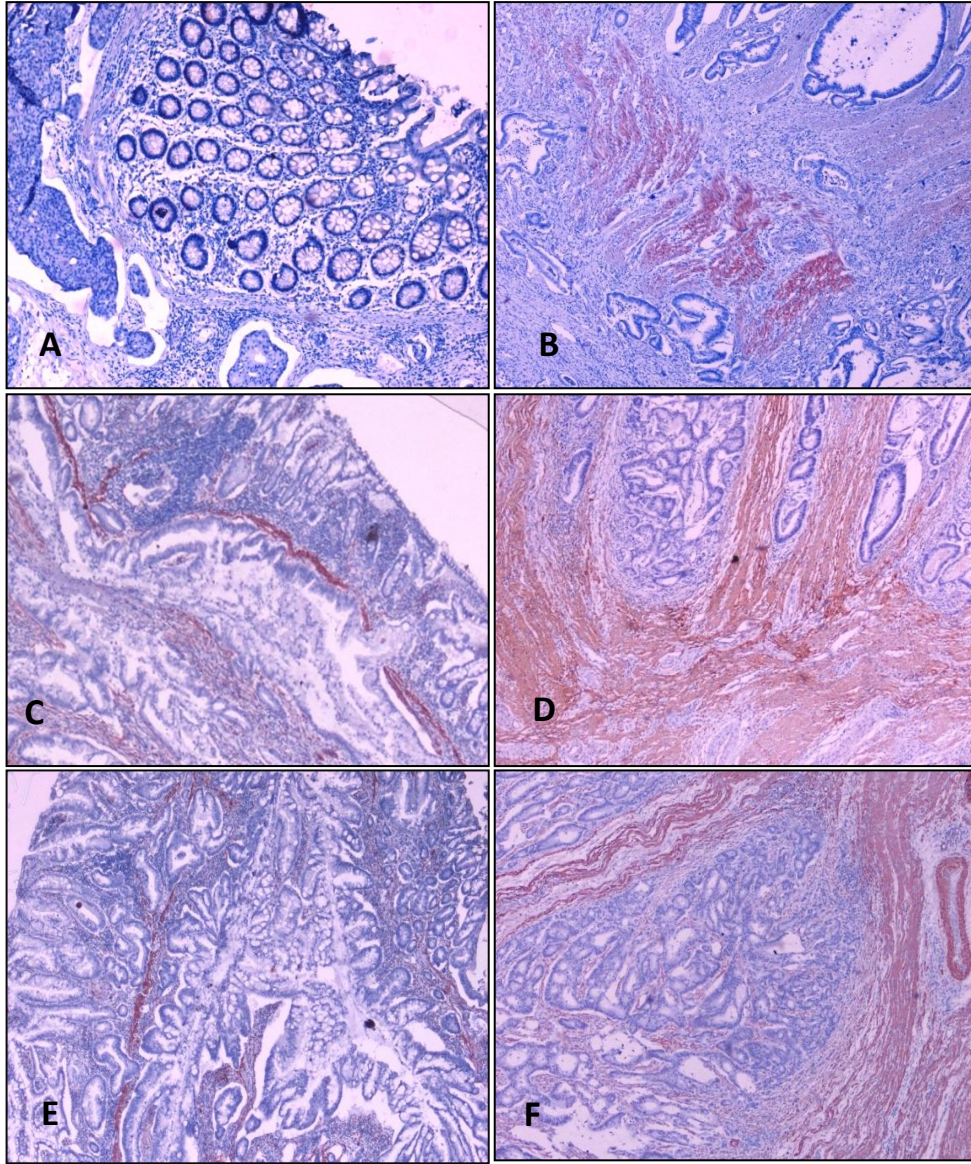
Tümörlü alanlardaki MP tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,913$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 4.16 Desmin için 4,66 SMA için 4,25 olarak hesaplandı(Tablo-19). Smoothelin ile olguların 6'sı(%50.0) güçlü, 4'ü(%33.4) orta derecede, 2'si(%16.6) zayıf boyanırken Desmin ile olguların 7'si (%58.3) güçlü , 5'i (%41.7) orta derecede, SMA ile olguların 5'i (%41.7) güçlü , 7'si (%58.3) orta derecede boyandı(Tablo-20). Genel olarak tümörlü alanlardaki MP tabakasında Smoothelin ,Desmin ve SMA ile orta-şiddetli derecede boyanma izlendi (Şekil-10)

Tablo-19: Çekum karsinomlu olguların tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması

Tümörlü alan		Boyanma Yoğunluğu		Boyanma Yaygınlığı		Boyanma Skoru		P
		Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Ort.	
MM	Smoothelin	0,58	0,51	0,25	0,45	1,0 (0,0-2,0)	0,83	0,004
	Desmin	1,66	0,98	1,91	1,31	5,0 (0,0-6,0)	3,58	
	SMA	1,91	0,99	2,66	0,88	5,0 (0,0-6,0)	4,58	
MP	Smoothelin	2,16	0,83	2,00	0,95	4,5 (1,0-6,0)	4,16	0,913
	Desmin	1,91	0,66	2,75	0,45	5,0 (3,0-6,0)	4,66	
	SMA	1,41	0,51	2,83	0,38	4,0 (2,0-4,0)	4,25	

Tablo-20: Çekum karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanmalarına ait boyanma derecelerinin dağılımı

Boyanma skoru	Smoothelin		Desmin		SMA	
	MM	MP	MM	MP	MM	MP
5-6 (Güçlü)	-	6(%50.0)	7(%58.3)	7(%58.3)	8(%66,6)	5(%41.7)
3-4(Orta)	-	4(%33.4)	1(%8.5)	5(%41.7)	3(%24,9)	7(%58.3)
1-2(Zayıf)	7(%58.3)	2(%16.6)	2(%16.6)	-	-	-
0 (Boyanma yok)	5(%41.7)	-	2(%16.6)	-	1(%8.5)	-
Toplam	12	12	12	12	12	12



Şekil-10: Çekum karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100) . SMA; MM tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100)

Sigmoid kolon karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 0,55 Desmin için 2 SMA için 4,88 olarak hesaplandı (Tablo-21) Smoothelin ile olguların 5'i (%55,5) zayıf boyanırken, 4'ünde (%44,5) boyanma izlenmedi. Desmin ile olguların 5'i (%55,5) orta derecede, 1'i (%11,1) zayıf boyanırken 3'ünde (%33,4) boyanma görülmedi. SMA ile olguların 8'i (%88,9) güçlü, 1'i (%11,1) orta derecede boyandı (Tablo-22). Genel olarak tümörlü alanlarda MM tabakasındaki boyanma Smoothelin ile zayıf Desmin ile orta derecedeyken SMA ile güçlüydü (Şekil-11)

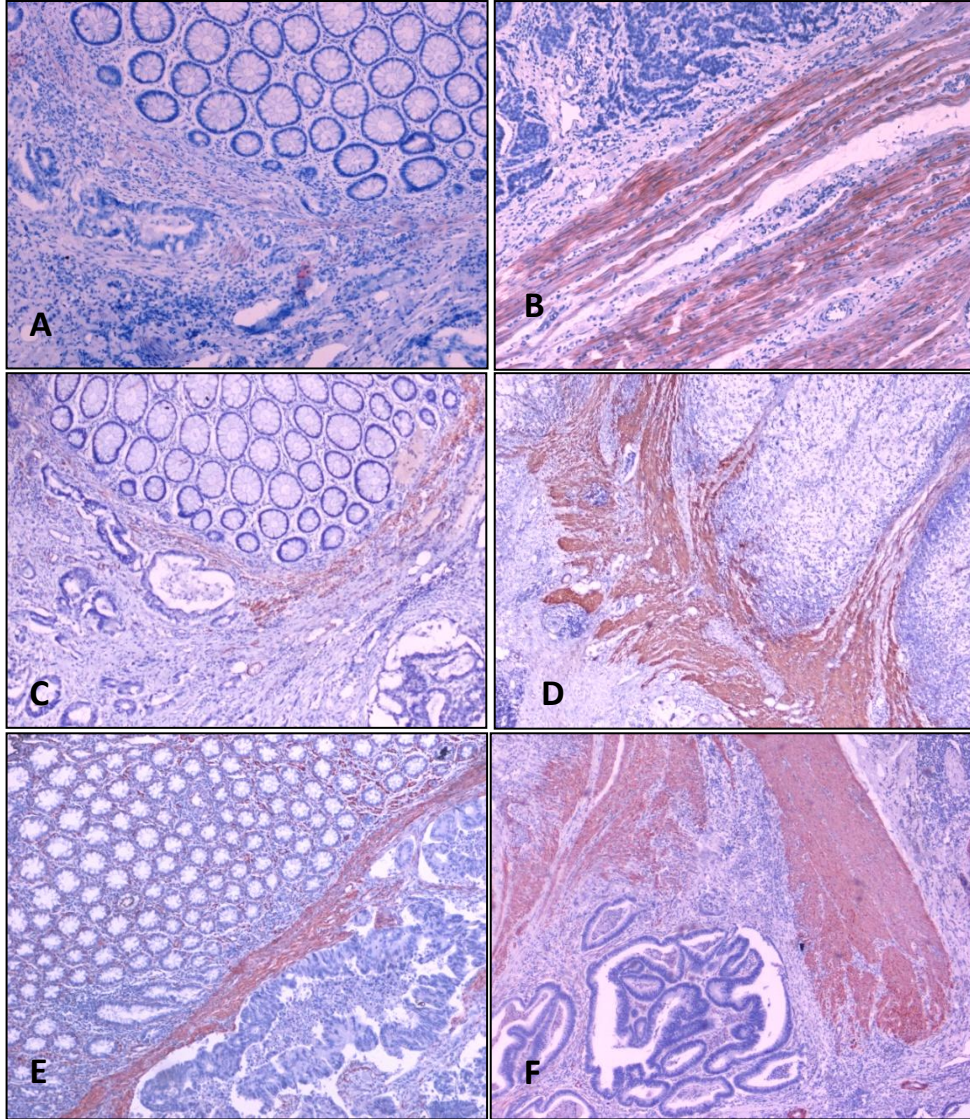
Tümörlü alanlardaki MP tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,727$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 4,88 Desmin için 4,66 SMA için 4,77 hesaplandı (Tablo-21). Smoothelin ile olguların 6'sı (%66,6) güçlü, 3'ü (% 33,4) orta derecede boyandı. Desmin ile olguların 5'i (%55,5) güçlü , 4'ü (%44,5) orta derecede , SMA ile olguların 7'si (%77,7) güçlü, 2'si (%22,3) orta derecede boyandı (Tablo-22). Genel olarak MP tabakasındaki boyanmanın Smoothelin , Desmin ve SMA ile orta- güçlü derecede olduğu görüldü (Şekil-11).

Tablo-21: Sigmoid kolon karsinomlu olguların tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması

Tümörlü Alan		Boyanma Yoğunluğu		Boyanma Yaygınlığı		Boyanma Skoru		P
		Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Ort.	
MM	Smoothelin	0,44	0,52	0,11	0,33	0,0 (0,0-2,0)	0,55	<0,001
	Desmin	0,77	0,66	1,22	0,97	3,0 (0,0-4,0)	2	
	SMA	2,00	0,50	2,88	0,33	5,0 (3,0-6,0)	4,88	
MP	Smoothelin	2,77	0,44	2,11	0,60	5,0 (4,0-6,0)	4,88	0,727
	Desmin	2,11	0,60	2,55	0,52	5,0 (4,0-6,0)	4,66	
	SMA	1,77	0,44	3,00	0,00	5,0 (2,0-6,0)	4,77	

Tablo-22: Sigmoid kolon karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanmalarına ait boyanma derecelerinin dağılımı

Boyanma skoru	Smoothelin		Desmin		SMA	
	MM	MP	MM	MP	MM	MP
5-6 (Güçlü)	-	6(%66.6)	-	5(%55.5)	8(%88.9)	7(%77.7)
3-4(Orta)	-	3(%33.4)	5(%55.5)	4(%44.5)	1(%11.1)	2(%22.3)
1-2(Zayıf)	5(%55,5)	-	1(%11.1)	-	-	-
0 (Boyanma yok)	4(%44.5)	-	3(%33.4)	-	-	-
Toplam	9	9	9	9	9	9



Şekil-11: Sigmoid kolonda karsinomu bulunan olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100) . SMA; MM tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100)

Rektum karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma dereceleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 1,04 Desmin için 3,27 SMA için 4,18 olarak hesaplandı(Tablo-23) Smoothelin ile olguların 4'ü (%18.1) orta derecede, 8'i (%36.2) zayıf boyanırken 10'unda (%45,7) boyanma görülmedi. Desmin ile olguların 5'i(%22.7) güçlü, 11'i (%50.0) orta derece, 5'i (%22,7) zayıf boyanırken olgulardan 1'inde (%4,6) boyanma izlenmedi. SMA ile olguları 10'u (%45.7) güçlü, 9'u(%40.7) orta derecede, 3'ü (%13,6) zayıf boyandı(Tablo-24). Genel olarak MM tabakasındaki boyanmanın Smoothelin ile yok denecek kadar zayıf, Desmin ve SMA ile orta derecede olduğu görüldü(Şekil-12)

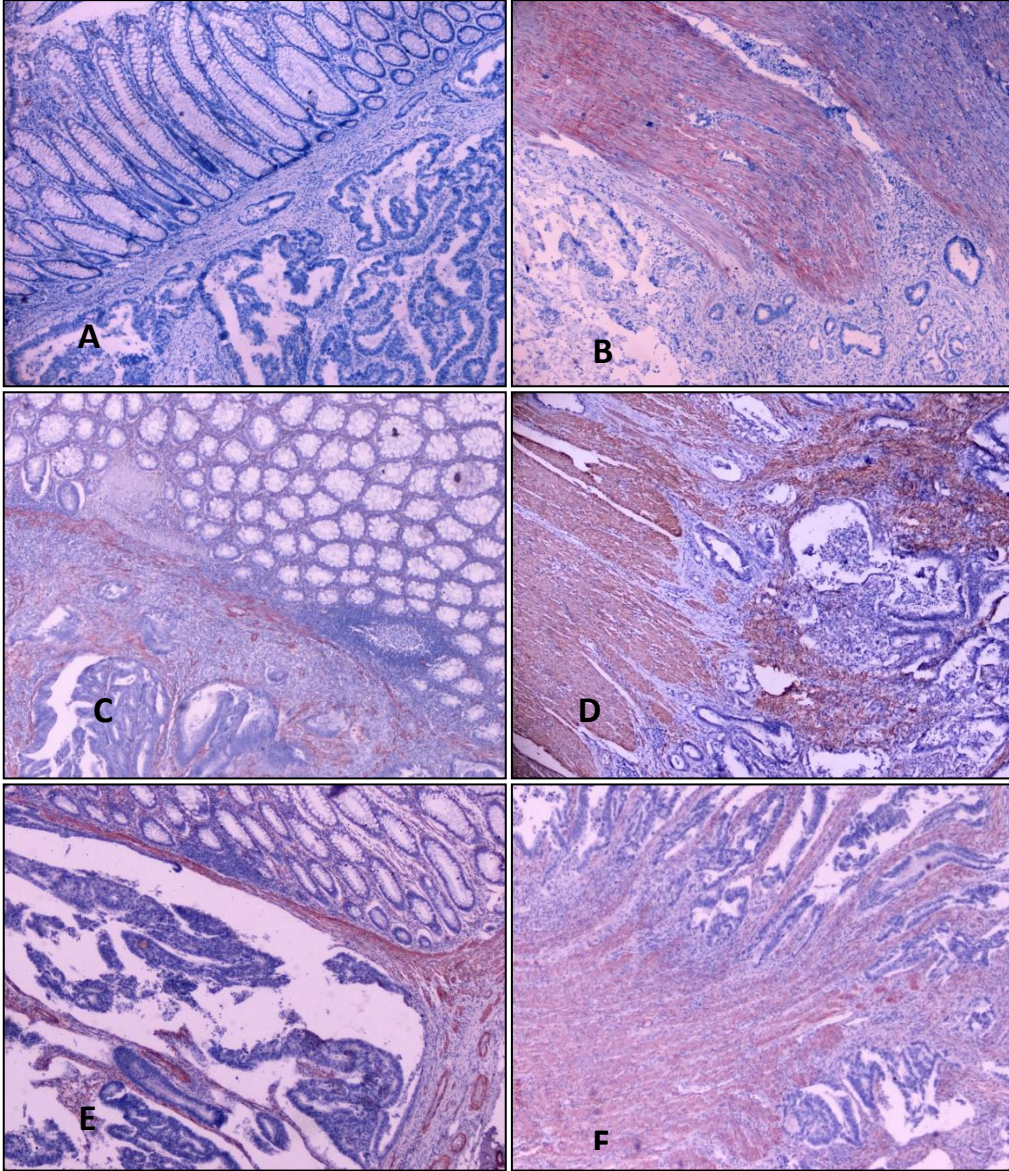
Tümörlü alanlardaki MP tabakasında Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanma dereceleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,157$). Boyanma skorlarının ortalaması Smoothelin için 4,31 Desmin için 4,54 SMA için 4,09 olarak hesaplandı(Tablo-23). Smoothelin ile olguların 10'u (%45.7) güçlü, 10'u (%45.7) orta derecede, 2'si (%8.6) zayıf derecede boyanırken Desmin ile olguların 8'i (%36.2) güçlü, 14'ü (%63.8) orta derecede , SMA ile olguların 7'si (%31.6) güçlü, 14'ü (%63.8) orta derecede, 1'i(%4.6) zayıf derecede boyandı (Tablo-24). Genel olarak tümörlü alanlarda MP tabakasındaki boyanma Smoothelin ve SMA ile orta derecede, Desmin ile güçlüydü (Şekil-12).

Tablo-23: Rektum karsinomlu olguların tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması

Tümörlü Alan		Boyanma Yoğunluğu		Boyanma Yaygınlığı		Boyanma Skoru		P
		Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Medyan (Min.-Max.)	Ort.	
MM	Smoothelin	0,63	0,65	0,40	0,79	1,0 (0,0-4,0)	1,04	<0,00 1
	Desmin	1,40	0,79	1,86	1,08	3,0 (0,0-6,0)	3,27	
	SMA	1,63	0,72	2,54	0,73	4,0 (2,0-6,0)	4,18	
MP	Smoothelin	2,13	0,71	2,18	0,66	4,5 (2,0-6,0)	4,31	0,157
	Desmin	1,72	0,63	2,81	0,39	5,0 (3,0-6,0)	4,54	
	SMA	1,45	0,50	2,63	0,58	4,0 (2,0-6,0)	4,09	

Tablo-24: Rektum karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı

Boyanma skoru	Smoothelin		Desmin		SMA	
	MM	MP	MM	MP	MM	MP
5-6 (Güçlü)	-	10(%45.7)	5(%22.7)	8(%36.2)	10(%45.7)	7(%31.6)
3-4(Orta)	4(%18.1)	10(%45.7)	11(%50.0)	14(%63.8)	9(%40.7)	14(%63.8)
1-2(Zayıf)	8(%36.2)	2(%8.6)	5(%22.7)	-	3(%13.6)	1(%4.6)
0 (Boyanma yok)	10(%45.7)	-	1(%4.6)	-	-	-
Toplam	22	22	22	22	22	22



Şekil-12: Rektum karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100) . SMA; MM tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100)

4.3. Smoothelin ile Tümörlü Alanlarda MM ve MP Tabakalarındaki Boyanmaların Karşılaştırılması

Özofagus karsinomlu olgular hariç diğer tüm gastrointestinal sistem karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM tabakasındaki boyanma derecesi zayıftı. Tüm gastrointestinal sistem karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MP tabakasının boyanma derecesi ise orta- güçlüydü. Özofagus karsinomlu olgularda smoothelin ile MM tabakasının boyanma skoru ile MP tabakasının boyanma skoru arasındaki farkı anlamlı değildi ($p=0.149$). Diğer organlarda ise bu iki tabakanın boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo-25)

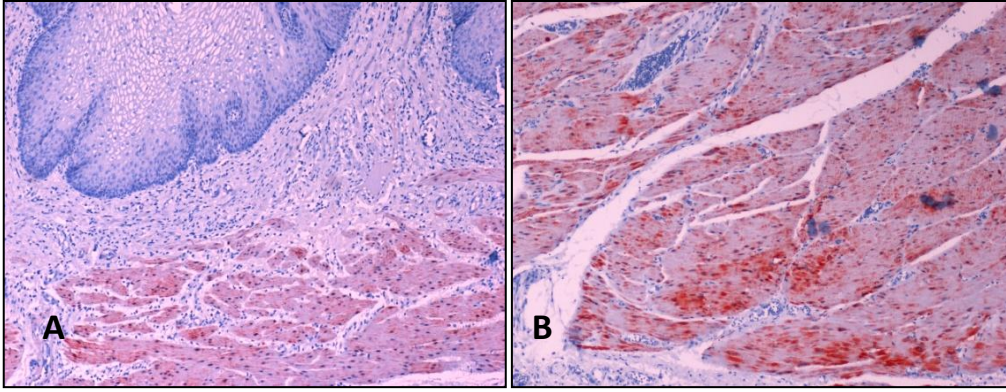
Tablo-25: Smoothelin ile gastrointestinal sistem karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM ve MP tabakalarda boyanmaların karşılaştırılması

	MM		MP		P
	Medyan (Min.-Max)	Ort. skor	Medyan (Min.-Max)	Ort. skor	
Özofagus	4.0 (2.0-6.0)	3.69	5.0 (2.0-6.0)	4.38	0.149
Mide	2.0 (0.0-4.0)	1.83	5.0 (2.0-6.0)	4.96	<0.001
Ampuller- Periampuller Bölge	1.0 (0.0-4.0)	1.31	4.0 (2.0-6.0)	4.42	<0.001
Çekum	1.0 (0.0-2.0)	0.83	4.5 (1.0-6.0)	4.16	0.002
Sigmoid Kolon	0.0 (0.0-2.0)	0.55	5.0 (4.0-6.0)	4.88	0.006
Rektum	1.0 (0.0-4.0)	1.04	4.5 (2.0-6.0)	4.31	<0,001

4.4. Smoothelin ile Tümörlü ve Tümör Dışı Alanlardaki MM ve MP Tabakalarının Boyanmalarının Karşılaştırılması

Özofagus karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MM tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,176$). Tümör dışı alanlarda MM tabakasındaki boyanma, olguların 6'sında(%46.1) güçlü, 4'ünde (%30.7) orta derecede, 3'ünde (%23.2)

zayıftı(Tablo-26) ve boyanma skorunun ortalaması 3,69 olarak hesaplandı(Tablo-25). Her iki alanda MM tabakalarındaki boyanmanın orta derecede olduğu görüldü (Şekil-19). Tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MP tabakalarının boyanmaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,120$). Tümör dışı alanlarda MP tabakasındaki boyanma, olguların 10'unda (%76.9) güçlü, 2'sinde (%15.3)orta derecede , 1'inde(%7.8) zayıftı (Tablo-26) ve boyanma skorunun ortalaması 3,69 olarak hesaplandı(Tablo-25). Her iki alandaki MP tabakalarında orta-güçlü derecede boyanma görüldü (Şekil-13)



Şekil-13: Özofagus karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200)

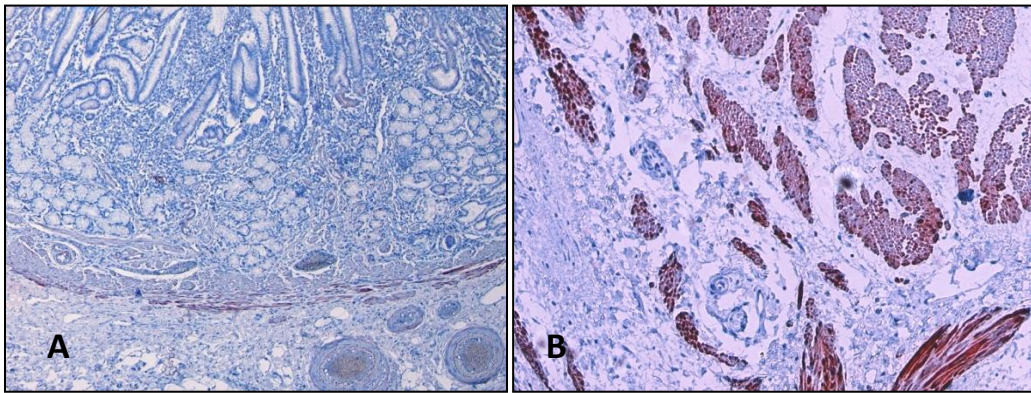
Tablo26: Özofagus karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü (T) ve tümör dışı (TD) alanlarda MMve MP tabakalarındaki boyanma skorları

		MM(T)	MM(TD)	MP(T)	MP(TD)
Boyanma Skoru	Medyan (min-max)	4.0 (2,0-6,0)	4.0 (1,0-6,0)	5.0 (2,0-6,0)	6.0 (2,0-6,0)
	Ort.	3.69	2.36	4.38	5.15
P		0.176		0.120	

Tablo27: Özofagus karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü ve tümör dışı alanlarda MMve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı

	5-6 (Güçlü)	3-4 (Orta)	1-2(Zayıf)	0 (Boyanma yok)	Toplam
MM	6(%46.1)	4(%30.7)	3(%23.2)	-	13
MP	10(%76.9)	2(%15.3)	1(%7.8)	-	13

Mide karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MM tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,064$). Tümör dışı alanlarda MM tabakasındaki boyanma, olguların 7'inde(%22.5) orta derecede, 20'sinde(%64.5) zayıfken, 4'ünde(%13.0) boyanma olmadığı görüldü (Tablo-28). Boyanma skoru ortalaması 2,25 olarak hesaplandı(Tablo-27). Her iki alanda MM tabakalarındaki boyanmanın zayıf olduğu görüldü (Şekil-20). Tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MP tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,042$). Tümör dışı alanlarda MP tabakasındaki boyanma, olguların 24'ünde (%77.4) güçlü, 5'inde (%16.1) orta derecedeydi, 2'sinde (%6.5) zayıftı (Tablo-28) ve boyanma skor ortalaması 5,41 olarak hesaplandı(Tablo-27). Her iki alandaki MP tabakalarında orta-güçlü derecede boyanma görüldü (Şekil-14)



Şekil-14: Mide karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200).

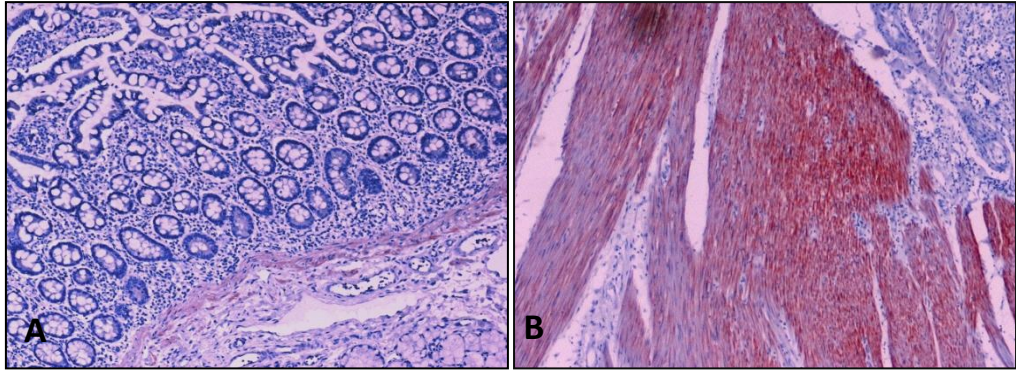
Tablo-28: Mide karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü (T)ve tümör dışı alanlarda(TD) MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları

		MM(T)	MM(TD)	MP(T)	MP(TD)
Boyanma Skoru	Medyan (min-max)	2.0 (0,0-4,0)	2.0 (0,0-4,0)	5.0 (2,0-6,0)	6.0 (3,0-6,0)
	Ort.	1.83	2.25	4.96	5.41
P		0.064		0.042	

Tablo-29: Mide karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarında Smoothelin 'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı

	5-6 (Güçlü)	3-4 (Orta)	1-2(Zayıf)	0 (Boyanma yok)	Toplam
MM	-	7(%22.5)	20(%64.5)	4(%13.0)	31
MP	24(%77.4)	5(%16.1)	2(%6.5)	-	31

Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MM tabakalarının boyanmaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,166$). Tümör dışı alanlarda MM tabakasındaki boyanma, olguların 3'ünde (%15.7) orta derecede, 15'inde(%78.9) zayıfken , 1'inde(%5.4) boyanma görülmedi (Tablo-30). Boyanma skoru ortalaması 1,84 olarak belirlendi (Tablo-29). Her iki alanda MM tabakalarındaki boyanmanın genelde zayıf olduğu görüldü (Şekil-21). Tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MP tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,048$). Tümör dışı alanlarda MP tabakasındaki boyanma, olguların 15'inde (%78.9) güçlü, 2'sinde (%10.5) orta derecede, 2'sinde (%10.5) zayıftı (Tablo-30) ve boyanma skor ortalaması 4,42 olarak belirlendi (Tablo-29). Her iki alandaki MP tabakalarında orta-güçlü boyanma görüldü (Şekil-15).



Şekil-15: Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200)

Tablo-30: Ampuller-periampuller bölge karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümürlü (T)ve tümör dışı alanlarda(TD) MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları

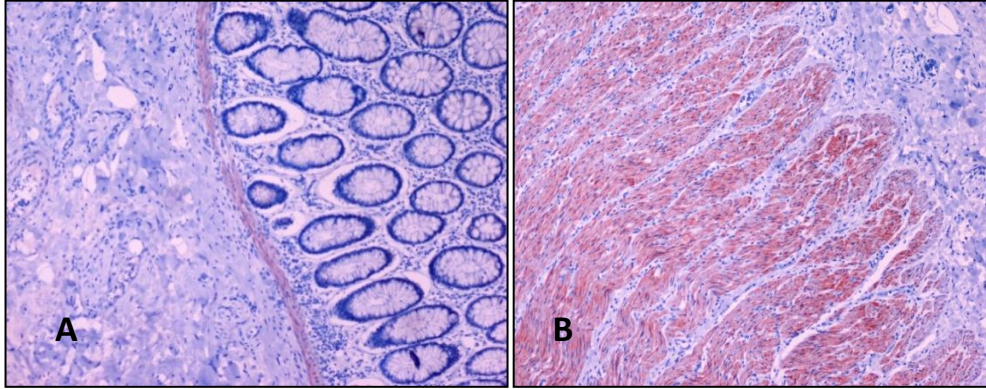
		MM(T)	MM(TD)	MP(T)	MP(TD)
Boyanma Skoru	Medyan (min-max)	1.0 (0,0-4,0)	2.0 (0,0-4,0)	4.0 (2,0-6,0)	6.0 (2,0-6,0)
	Ort.	1.31	1.84	4.42	5.15
P		1.66		0.048	

Tablo-31: Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda Smoothelin 'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı

	5-6 (Güçlü)	3-4 (Orta)	1-2(Zayıf)	0 (Boyanma yok)	Toplam
MM	-	3(%15.7)	15(%78.9)	1(%5.4)	19
MP	15(%78.9)	2(%10.5)	2(%10.5)	-	19

Çekum karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümürlü ve tümör dışı alanlardaki MM tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,058). Tümör dışı alanlarda MM tabakasındaki boyanma,

olguların 9'unda (%75.0) zayıf derecedeyken 3'ünde (%25.0) boyanma izlenmedi (Tablo-32). Boyanma skoru ortalaması 1,58 olarak hesaplandı (Tablo-31). Her iki alanda MM tabakalarındaki boyanmanın zayıf olduğu görüldü (Şekil-22). Tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MP tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,340$). Tümör dışı alanlarda MP tabakasındaki boyanma, olguların 6'sında (%50.0) güçlü, 5'inde (%41.7) orta derecede, 1'inde(%8.3) zayıftı (Tablo-32) ve boyanma skoru ortalaması 4,49 olarak hesaplandı (Tablo-31). Her iki alandaki MP tabakalarında orta-güçlü derecede boyanma görüldü (Şekil-16).



Şekil-16: Çekum karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200).

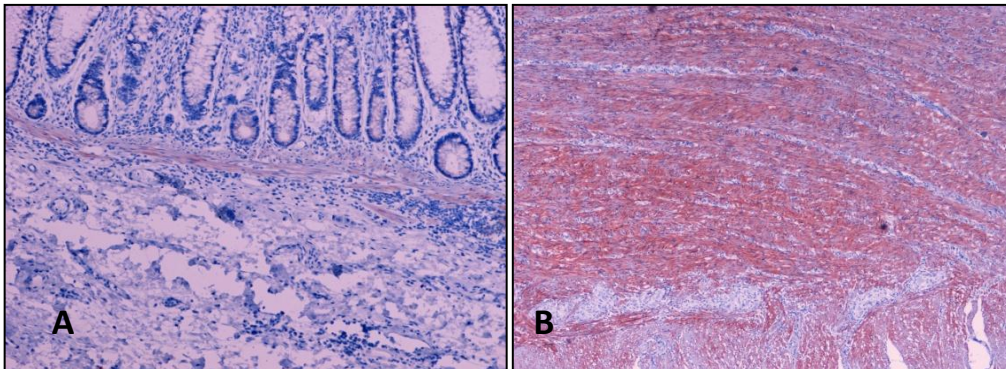
Tablo-32: Çekum karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü (T) ve tümör dışı (TD) alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları

		MM(T)	MM(TD)	MP(T)	MP(TD)
Boyanma Skoru	Medyan (min-max)	1.0 (0,0-2,0)	1.5 (0,0-5,0)	4.5 (1,0-6,0)	4.5 (2,0-6,0)
	Ort.	0.83	1.58	4.16	4.49
P		0.058		0.340	

Tablo-33: Çekum karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı

	5-6 (Güçlü)	3-4 (Orta)	1-2(Zayıf)	0 (Boyanma yok)	Toplam
MM	-	-	9(%75.0)	2(%25.0)	12
MP	6(%50.0)	5(%41.7)	1(%8.3)	-	12

Sigmoid kolon karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MM tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,011$). Tümör dışı alanlarda MM tabakasındaki boyanma, olguların 9'unda (%100) zayıftı (Tablo-34) ve boyanma skoru ortalaması 1,44 olarak hesaplandı (Tablo-33). Her iki alanda MM tabakalarındaki boyanmanın zayıf olduğu görüldü (Şekil-23). Tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MP tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$). Tümör dışı alanlarda MP tabakasındaki boyanma, olguların 8'inde(%88.9) güçlü, 1'inde (%11.1) orta derecedeydi (Tablo-34) ve boyanma skoru ortalaması 5,54 olarak hesaplandı(Tablo-33). Her iki alandaki MP tabakalarında orta-güçlü derecede boyanma görüldü (Şekil-17)



Şekil-17: Sigmoid kolon karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200).

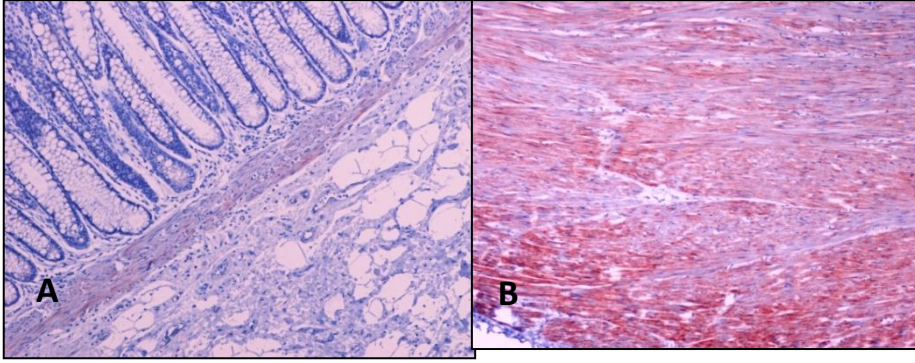
Tablo-34: Sigmoid kolon karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü(T) ve tümör dışı (TD) alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları

		MM(T)	MM(TD)	MP(T)	MP(TD)
Boyanma Skor	Medyan (min-max)	0.0 (0,0-2,0)	1.0 (1,0-2,0)	5.0 (4,0-6,0)	6.0 (4,0-6,0)
	Ort.	0.55	1.44	4.88	5.54
P		0.011		0.084	

Tablo-35: Sigmoid kolon karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma dereceleri dağılımı

	5-6 (Güçlü)	3-4 (Orta)	1-2(Zayıf)	0 (Boyanma yok)	Toplam
MM	-	-	9(%100)	-	9
MP	8(%88.9)	1(%11.1)	-	-	9

Rektum karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MM tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). Tümör dışı alanlarda MM tabakasındaki boyanma, olguların 5'inde(%22.9) orta derecede, 15'inde (%68.1) zayıfken , 2'sinde(%9.0) boyanma görülmedi (Tablo-36). boyanma skoru ortalaması 1,90 olarak hesaplandı(Tablo-35). Her iki alanda MM tabakalarındaki boyanmanın zayıf olduğu görüldü (Şekil-24). Tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MP tabakalarının boyanma skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). Tümör dışı alanlarda MP tabakasındaki boyanma, olguların 15'inde (%68.1) güçlü, 7'sinde (%31.9) orta derecedeydi (Tablo-36) ve boyanma skoru ortalaması 5,18 olarak hesaplandı (Tablo-35). Her iki alandaki MP tabakalarında orta-güçlü derecede boyanma görüldü (Şekil-18)



Şekil-18: Rektum karsinomlu olgularda tümördışı alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200)

Tablo-36: Rektum karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü (T) ve tümör dışı (TD) alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları

		MM(T)	MM(TD)	MP(T)	MP(TD)
Boyanma Skoru	Medyan (min-max)	1.0 (0,0-4,0)	2.0 (0,0-4,0)	4.5 (2,0-6,0)	6.0 (3,0-6,0)
	Ort.	1.04	1.90	4.31	5.18
P		0.003		0.003	

Tablo-37: Rektum karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı

	5-6 (Güçlü)	3-4 (Orta)	1-2(Zayıf)	0 (Boyanma yok)	Toplam
MM	-	5(%22.9)	15(%68.1)	2(%9.0)	22
MP	15(%68.1)	7(%31.9)	-	-	22

5.TARTIŞMA

Gastrointestinal sistem kanserleri, dünya genelinde en sık görülen kanserler arasındadır. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında kolorektal kanserler 4. (%8) , mide kanseri ise 2. (%9.7) sıradadır^{1,2}. Ülkemizde 2006 yılında yapılmış bir araştırmaya göre, en sık görülen kanserler arasında erkeklerde akciğer, prostat, mesaneden sonra 4. sırada kolorektal kanserin (%6.9), 5. sırada mide kanserinin (%6.8), kadınlarda ise meme kanserinden sonra 2. sırada kolorektal kanserin (%8.1), 4. sırada mide kanserinin (%5.9) yer aldığı saptanmıştır³.

Günümüzde gastrointestinal sistem karsinomlarının erken dönemde tanısında yaygın olarak kullanılan endoskopik biyopsi yöntemleri önem kazanmaktadır. Ayrıca endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) tekniği, artık tedavi edici bir yaklaşım olarak da görülmektedir. Barret özofaguslu hastalarda, yüksek dereceli displazi alanları ya da intramukozal karsinom alanlarının EMR yöntemiyle tamamıyla çıkartılmasının tedavi için yeterli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁴⁻⁶. Ayrıca yapılan bir çalışmada erken dönemlerdeki kolorektal karsinomların EMR yöntemiyle tamamıyla çıkartıldığını, tedavi için yeterli bir yöntem olduğunu bildirmiştir⁷. Yakın zamanda, gastroenterologların, "Paris Yüzeysel Neoplastik Lezyonların Klasifikasyonu" adı altında gastrointestinal sistemdeki yüzeysel neoplastik lezyonlarda tedavi stratejileri ve riski belirlemeye yönelik geliştirdikleri bir sınıflama mevcuttur. Bu sınıflamada lezyonun invazyon derinliğinin önemi üzerinde durulmaktadır. Yüzeysel neoplastik lezyonlarda submukozaya invazyonunun, lenf nodu metastazı açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca bu sınıflamada, endoskopik biyopsilerde, gastrointestinal sistemdeki bölgelere göre, lezyonların submukozadaki invazyonunun derinliği için "cutoff" değerlerinin belirlendiğinden ve bu değer altında bir invazyon derinliğine sahip lezyonların lenf nodu metastazı riskinin çok düşük olacağı dolayısıyla EMR 'nin tedavi için yeterli olacağından bahsedilmektedir⁸.

Gastrointestinal sistem karsinomlarında tümörün invazyon derinliği, tümörün evresini ve dolayısıyla tedavi planını belirlemede en önemli parametre olduğundan endoskopik biyopsilerde gastrointestinal kanalın duvarında bulunan MM ve MP tabakalarını doğru bir şekilde ayırt edebilmek

önem kazanmaktadır. Ancak, tümöre bağlı desmoplastik stromal reaksiyon ile tekrarlayan endoskopik işlemler ya da cerrahi öncesi verilen neoadjuvan tedavilere bağlı gelişen skar dokusu hematoksilen eozin boyalı kesitlerde bu tabakaları ayırt etmeyi bazen imkansız hale getirmektedir. Tam bu noktada, düz kas belirteçleri bu iki düz kas tabakaları ayırt etmede bize yardımcı olabilir. Ancak bilinen düz kas belirteçleri bu ayrımı yapmada fayda sağlamaz. Rutin laboratuvarında kullandığımız düz kas belirteçleri (kaldesmon, alfa-düz kas aktini, desmin, düz kas miyozini) proliferatif evredeki düz kas hücreleri yanı sıra miyofibroblast, miyoepitelial hücreler, çizgili kas ve perisitlerde de üretilir. Yeni bir düz kas belirteci olan Smoothelin ise düz kas hücrelerine spesifiktir ve sadece diferansiyasyonunu tamamlamış, kontraktıl özellikteki düz kas hücrelerinde üretilir^{9,10}.

Smoothelin ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda mesane karsinomlu olgulara ait TUR materyallerinde, mesane duvarındaki MM tabakasını MP tabakasından daha zayıf boyandığı saptanmıştır. Diğer düz kas belirteçlerinde bu özelliğin olmadığı ve Smoothelin'in bu iki düz kas tabakasını ayırt etmede faydalı olabileceği bildirilmiştir^{11,12}.

Smoothelin ile mesanede bu iki tabakanın farklı derecede boyandığının tespit edilmesinden sonra gastrointestinal sistemdeki MM ve MP tabakalarının smoothelin ile boyanmasıyla ilgili çalışmalar yapıldı^{13, 115-117}. İlk olarak Montani ve arkadaşları yakın zamanda yapmış oldukları çalışmada Smoothelin'in mesane karsinomlu olgularda olduğu gibi gastrointestinal sistem karsinomlu olgularda da tümörlü alanlarda bu iki tabakayı farklı derecede boyadığını tespit ettiler¹³. Daha sonra Chan ve arkadaşları, çalışmalarında, normal olgularla gastrointestinal sisteminde motilite bozuklukları olan olguları karşılaştırdıklarında, özellikle kolonda smoothelin'in MP tabakasındaki ekspresyonunda azalma olduğunu saptadı. Ayrıca smoothelin'in normal gastrointestinal sistemde özofagus hariç mide, duodenum, jejunum, ileum ve kolonda MM tabakasını MP'dan daha zayıf boyadığını bildirdi¹¹⁵.

Montani ve arkadaşları yakın zamanda yapmış oldukları çalışmalarında, tümör tanısı almış olgular ile tümör dışı nedenlere bağlı transmural rezeksiyon veya endoskopik biyopsi uygulanan olguların özofagus, mide ve kolona ait biyopsi materyallerinde tümörlü ve normal alanlarda, Smoothelin ve SMA'nın MP ve MM tabakalarındaki boyanmalarını

karşılaştırdı¹³. Biz çalışmamıza literatürdeki bu çalışmadan farklı olarak ampuller-periampuller bölgede karsinomu bulunan olguları da dahil ettik. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız materyallerin hepsi olgulara ait total rezeksiyon materyalleriydi. Tümörlü ve tümör komşuluğundaki normal mukoza alanlarını içeren kesitlerinde smoothelin ile tümörlü ve tümör dışı alanlardaki boyanmaları değerlendirdik. Çalışmamızın, literatürdeki bu çalışmadan diğer bir farkı ise Smoothelin'i sadece SMA ile değil bir diğer düz kas belirteci olan Desmin ile de karşılaştırmamızdı.

Literatürdeki çalışmada, toplam 9 özofagus karsinomlu, 22 mide karsinomlu ve 16 kolon karsinomlu olguya ait materyaller kullanılmıştı¹³. Biz çalışmamızda 13 özofagus karsinomlu, 31 mide karsinomlu ve toplam 43 kolon karsinomlu olgulara ait total rezeksiyon materyalini kullandık. Dolayısıyla çalışmamızdaki özofagus, mide ve kolon karsinomlu olguların sayısı daha fazlaydı. Ancak literatürdeki çalışmada özofogusa ait normal mukoza içeren olgu sayısı toplam 30, midede normal alanları değerlendirmek için kullanılan olgu sayısı 44'dü¹³. Bizim çalışmamızda ise aynı kesit üzerinde tümör komşuluğundaki mukozayı tümör dışı alanlar olarak değerlendirdiğimizden normal alanlar için değerlendirdiğimiz olgu sayısı daha azdı. Ayrıca tüm olgularda boyanma yaygınlığı ve yoğunluğunu da içerecek şekilde daha kapsamlı bir boyanma skoru kullandık.

Literatürdeki çalışmada özofagus karsinomlu olgularda smoothelin ile tümörlü alanlarda MM tabakasındaki boyanmanın zayıf-orta, MP tabakasındaki boyanmanın güçlü olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0.015$)¹³. Bizim çalışmamızda özofagus karsinomlu olgularda smoothelin ile tümörlü alanlardaki MM tabakasındaki boyanma orta derecede (ort. skor 3.69), MP tabakasındaki boyanma ise biraz daha güçlüydü (ort. skor. 4.38). Ancak boyanma dereceleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.149$).

Gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinden farklı olarak distal özofagusta Barrett özofagusu zemininde metaplastik sürece bağlı MM tabakasında dublikasyonun geliştiği bilinmektedir¹¹⁸. Bu konuyla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, endoskopik biyopsi materyallerinde dublikasyona bağlı yeni oluşan MM tabakasının altındaki gerçek MM tabakasının yanlışlıkla MP tabakası olarak değerlendirilebileceği ve bu durumun yüzeysel neoplastik

lezyonların invazyon derinliğini ve dolayısıyla evresini belirlemede yanıltıcı olabileceği bildirilmiştir. Lenf nodu metastazı açısından daha yüksek riskli olması nedeniyle submukozaya invazyon gösteren lezyonlarda, ileri tedavi yöntemlerinin uygulandığı ve bu nedenle invazyon derinliğini doğru değerlendirmenin önemli olduğu vurgulanmaktadır¹¹⁸. Yapılan bir başka çalışmada ise smoothelin ile Barrett özofaguslu olgularda tümörlü alanlardaki MM tabakasının dublikasyonuna bağlı gelişen yüzeydeki yeni MM tabakasındaki boyanmanın daha derindeki gerçek MM tabakasına göre daha zayıf olduğu bildirilmektedir. Ayrıca olguların tümünde gerçek MM tabakasındaki boyanmanın güçlü olduğu saptanmıştır¹¹⁶. Bizim çalışmamızdaki özofagus karsinomlu olguların hepsi skuamöz hücreli karsinom tanısı olan olgulardı. Dolayısıyla olguların hiçbirinde MM tabakasında dublikasyon saptamadık.

Literatürdeki çalışmada özofagus karsinomlu olgularda Smoothelin ile MM tabakasındaki boyanmanın SMA'dan daha zayıf olduğu belirlendi.¹³ Bizim çalışmamızda da Smoothelin ile boyanma MM tabakasındaki boyanma Desmin ve SMA'dan daha zayıftı ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı(p=0,021). Tümörlü alanlarda MM tabakasındaki boyanmanın Smoothelin ile orta derecede (ort. skor 3,69), Desmin ve SMA ile güçlü (ort. skorlar 5,46) olduğunu saptandık. Literatürdeki çalışmada Özofagus karsinomlu olgularda MP tabakasında hem smoothelin hem de SMA ile olguların tümünde güçlü boyanma olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda MP tabakasındaki boyanma Smoothelin ile orta derecede (ort. skor 4,38) Desmin ve SMA ile (ort. skorlar desmin ile 5,3 SMA ile 5,0) güçlüydü. Sonuç olarak çalışmamızda diğer iki belirteçle olduğu gibi smoothelin ile özofagus karsinomlu olgularda her iki düz kas tabakasındaki boyanmanın anlamlı derecede farklı olmadığını saptadık. Bu nedenle özofagusta karsinom tanısıyla gelen küçük biyopsilerde smoothelin'in bu iki düz kas tabaksını ayırt etmede faydalı olamayacağını gördük.

Özofagusun proksimalinde MP tabakasının çizgili kas içerdiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızdaki özofagus karsinomlu olguların materyallerinin hepsi distal özofagusa aitti.

Literatürdeki çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da Smoothelin ile mide karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM tabakasındaki

boyanmanın zayıf (ort. skor 1.83) MP tabakasındaki boyanmanın güçlü (ort. skor 4.96) olduğunu gördük ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Ayrıca mide karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM tabakasındaki Smoothelin ile boyanmanın Desmin ve SMA'a göre çok daha zayıf olduğunu gördük ($p < 0,001$). Desmin ve SMA ile MM tabakalarındaki boyanma (ort. skor Desmin ile 4,93 SMA ile 5,0) güçlü iken Smoothelin ile zayıftı (ort. skor 1,83). Literatürdeki çalışmada mide karsinomlu olguların tümörlü alanlarındaki MP tabakasındaki Smoothelin ve SMA ile güçlü boyanma olduğu belirlenmişti. Bizim çalışmamızda da Smoothelin ile MP tabakasındaki boyanmanın güçlü olduğunu gördük (ort. skor 4,96). Desmin ve SMA ile boyanma Smoothelin'den farklı değildi ($p = 0,205$). Dolayısıyla çalışmamızda, mide karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü alanlarda MM tabakasındaki boyanmanın Desmin ve SMA'dakinden çok daha zayıf, MP tabakasındaki boyanmanın ise Desmin ve SMA ile aynı derecede olduğu saptandık. Sonuç olarak çalışmamızda mide karsinomlu olgularda Smoothelin'in MM ve MP tabakalarını belirgin derecede farklı boyadığını gördük. Desmin ve SMA ise her iki tabakayı aynı derecede boyandı. Bu nedenle rutinde bu belirtecin mide karsinomlu olgularda her iki tabakayı birbirinden ayırmada bize faydalı olacağını söyleyebiliriz.

Çalışmamıza, literatürdeki çalışmadan farklı olarak ampüller-periampüller bölgede karsinomu bulunan olguları da dahil ettik. Literatürde şu ana kadar bu bölge karsinomlarını içeren Smoothelin ile yapılmış başka bir çalışma bulunmadığından, yapmış olduğumuz çalışma, bu yönüyle, bu konuda yapılan ilk araştırmaydı. Bu olgularda smoothelin ile MM tabakasındaki boyanmanın zayıf (ort. skor 1.31) MP tabakasındaki boyanmanın güçlü (ort. skor 4.42) olduğunu gördük. Aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0.001$). Ampüller-periampüller bölgede karsinomu bulunan olguların her üç belirteç ile boyanmaları karşılaştırıldığında, diğer gastrointestinal sistemdeki karsinomlu olgularda olduğu gibi tümörlü alanlardaki MM tabakasındaki boyanmanın Smoothelin ile zayıf Desmin ve SMA ile orta- güçlü (ort. skor sırasıyla desmin ile 4,42 SMA ile 5,05) olduğu tespit ettik. MP tabakasındaki boyanmalar ise her üç belirteç ile güçlüydü. Smoothelin ile Desmin ve SMA arasında bir farklılık izlenmedi ($p = 0.066$). Çalışmamızda ampüller –periampüller bölge karsinomlu olgularda da Smoothelin ile her iki düz kas tabakasının farklı boyandığını

saptadık . Desmin ve SMA 'nın boyanmalarında ise bu tabakalar arasında belirgin bir farklılık yoktu. Bu nedenle ampuller –periampuller bölge karsinomlu olgularında da smoothelin'in her iki düz kas tabakasını ayırt etmede rutinde faydalı olabileceğini söyleyebiliriz.

Literatürdeki çalışmada kolon karsinomlu olguların hepsi bir arada değerlendirilmişti. Ancak biz yapmış olduğumuz çalışmada kolona ait 3 farklı bölgeyi ayrı ayrı değerlendirdik. Buna göre sırasıyla çekum, sigmoid kolon ve rektumda karsinomu bulunan olgularda her üç belirteç ile boyanmaları karşılaştırdık.

Çekumda karsinomu bulunan olgularda, smoothelin ile tümörlü alanlardaki MM tabakasındaki boyanma zayıf, MP tabakasındaki boyanma orta derecedeydi ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.002$). Ayrıca olguların her üç belirteç ile boyanmalarını değerlendirdiğimizde benzer şekilde MM tabakasındaki boyanmanın Desmin ve SMA ile güçlü (ort. skor sırasıyla 3.58 4.58) Smoothelin ile zayıf (ort. skor 0.83) olduğunu saptadık. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.004$). MP tabakasındaki boyanma ise Smoothelin ile orta derecedeydi (ort. skor 4.16). Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanmaları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.913$). Her üç belirteç ile MP tabakasındaki boyanmanın güçlü olduğunu tespit etik.

Sigmoid kolonda karsinomu bulunan olgularda, Smoothelin ile tümörlü alanlardaki MM tabakasındaki boyanma zayıf (ort. skor 0.55), MP tabakasındaki boyanma orta derecedeydi (ort. skor 4.48) ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.006$). Diğer belirteçler ile karşılaştırıldığında MM tabakasındaki boyanmanın Smoothelin ile oldukça zayıf, Desmin ile orta, SMA ile güçlü (ort. skor 4.88) olduğunu gördük. Smoothelin ile olguların neredeyse yarısında (%44.5) boyanma yok iken diğer olguların hepsinde (%55.5) zayıf boyanma vardı. Diğer olgulardan farklı olarak, sigmoid kolonda karsinomu bulunan olguların hiçbirinde Desmin ile MM tabakasında güçlü boyanma görülmedi. Bu farklılığın çalışmamızdaki sigmoid kolon karsinomlu olguların sayısı 9 'du. Ancak sonuç olarak olgu sayısı az bile olsa MM tabakasındaki boyanmalar karşılaştırıldığında Smoothelin ile Desmin ve SMA arasındaki fark belirgin derecedeydi ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0.001$). MP tabakasında ise Smoothelin ile Desmin ve SMA 'nın boyanmaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,727$). Her üç

belirteç ile orta derecede boyanmanın olduğu görüldü (ort. skor sırasıyla 4.88 4.66 4.77).

Rektum karsinomlu olgularda smoothelin ile tümörlü alanlardaki MM tabakasındaki boyanmanın zayıf MP tabakasındaki boyanmanın orta derecede olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0.001$) Her üç belirteç ile boyanmalarını karşılaştırdığımızda benzer şekilde MM tabakasındaki boyanmanın Smoothelin ile zayıf (ort. skor 1.04) Desmin ve SMA ile orta derecede olduğu belirlendi(ort. skorlar sırasıyla 3.27 , 4.18) .Smoothelin ile MM tabakasındaki boyanma Desmin ve SMA'ya göre anlamlı derecede zayıftı($p < 0,001$). MP tabakasinda ise Smoothelin ile Desmin ve SMA'nın boyanmaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,157$). Her üç belirteç ile orta derecede boyanma olduğu görüldü (ort. skor sırasıyla 4.31 ,4.54, 4.09).

Literatürdeki çalışmada, kolon karsinomlu olgularda da diğer gastrointestinal sistem karsinomlarında olduğu gibi smoothelin ile tümörlü alanlardaki MM tabakasındaki boyanmanın zayıf, MP tabakasındaki boyanmanın güçlü olduğu saptanmıştı. Bizim çalışmamızda da ayrı ayrı değerlendirdiğimiz kolona ait bölgelerin (çekum, sigmoid kolon, rektum) karsinomlu olgularının tümünde smoothelin ile MM tabakasındaki boyanmaların zayıf, MP tabakasındaki orta derecede olduğunu gördük. Bu farklılık istatistiksel olarak tüm kolon bölgelerinde anlamlı çıktı. Ayrıca literatürdeki çalışmada smoothelin ve SMA ile kolon karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MP tabakasinda güçlü boyanma olduğu saptanmıştı. Bizim çalışmamızda da ayrı ayrı değerlendirdiğimiz kolona ait bölgelerin tümünde tümörlü alanlardaki MP tabakalarında her üç belirteç ile orta-güçlü derecedeydi. Smoothelin ile Desmin ve SMA arasında boyanma derecesi yönünden farklılık yoktu. Çalışmamızda kolona ait tüm bölgelerde tümörlü alanlarda Smoothelin'in MM tabakasını MP tabakasından belirgin derecede zayıf boyadığını Desmin ve SMA'nın ise bu tabakaları aynı derecede boyadığını gördük. Bu nedenle Smootheli'in karsinom ön tanısıyla gelen küçük biyopsi materyallerinde bu iki tabakayı ayırt etmede bize yardımcı bir belirteç olabileceğini düşünebiliriz.

Literatürdeki çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da özofagus hariç tüm gastrointestinal sistem karsinomlu olgularda, smoothelin ile tümörlü alanlarda MM tabakasındaki boyanmanın zayıf, MP tabakasındaki

boyanmanın ise orta-güçlü olduğunu gördük. Ancak bizim çalışmamızda, literatürdeki çalışmadan farklı olarak özofagus karsinomlu olgularda smoothelin ile MM tabakasındaki boyanma MP tabakasındakinden biraz daha zayıf derecede olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Tümörlü alanlarda MP tabakasındaki boyanmaları karşılaştırdığımızda, olguların hiçbirinde her üç belirtecin boyanmaları arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. MP tabakasındaki boyanma tüm olgularda genel olarak Smoothelin ile, Desmin ve SMA'da olduğu gibi orta derecedeydi. Sonuç olarak çalışmamızda özofagus dışındaki tüm gastrointestinal sistemde smoothelin, MM tabakasını MP tabakasından daha zayıf boyadı ve boyanmalar arasındaki farklılık da belirgindi. Ancak diğer iki düz kas belirtecinde bu özelliği göremedik. Bu nedenle özofagus hariç diğer gastrointestinal sisteme ait karsinom tanısıyla gelen küçük biyopsilerde smoothelin'in bu düz kas tabakalarını ayırt etmede faydalı olabileceği sonucuna vardık.

Çalışmamızda Smoothelin'in tümörlü ve tümör dışı alanlardaki boyanmalarını da karşılaştırdık. Bunu yapmaktaki amacımız tümöre bağlı gelişen inflamasyon ve desmoplastik stromal reaksiyonun Smoothelin MM ve MP tabakalarındaki ekspresyonunu etkileyip etkilemediğini ve buna bağlı olarak tümörlü alanlardaki boyanmanın normal alanlardan daha farklı olup olmadığını anlamaktı. Özofagus karsinomlu olgulardaki MM tabakası hariç, olguların tümünde Smoothelin ile tümör dışı alanlardaki bu iki tabakanın , tümörlü alanlardakine kıyasla daha güçlü boyandığını gördük. Ancak tüm organlarda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mide ve ampuller – periampuller bölge karsinomlu olgulardaki MP tabakası (sırasıyla $p=0.042$, $p=0.048$), sigmoid kolon karsinomlu olgularda MM tabakası ($p=0.011$), rektum karsinomlu olgularda hem MM hem de MP tabakaları ($p=0.003$, $p=0.003$) için tümör dışı ve tümörlü alanlardaki boyanmaların farkını karşılaştırdığımızda sonuçlar anlamlı çıktı. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak, literatürdeki çalışmada, Smoothelin ile olguların tümünde normal ve tümörlü alanlardaki boyanmalar arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı bildirilmektedir. Literatürdeki çalışmada, normal alanlar olarak değerlendirilen materyaller, karsinomlu olgulardan ayrı olarak , karsinom dışındaki farklı bir nedenle transmural rezeksiyon ya da endoskopik biyopsi yapılan olgulara ait materyallerdi. Ancak bu çalışmada ayrıca smoothelin ile tümör

komşuluğundaki alanlarda da tümörlü alanlardan farklı boyama olmadığından da bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda tümör dışı alanlar olarak değerlendirdiğimiz alanlar aynı olgulara ait tümör komşuluğundaki tümör dışı alanlardı. Ayrıca çalışmamızda tümör dışı alanlar olarak değerlediğimiz olgu sayısı literatürdeki çalışmada normal alanlar için değerlendirilen olgu sayısına (MM için özefagusta 30, midede 44, kolonda 33) göre daha azdı. Sonuç olarak literatürdeki çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçları arasında kısmen de olsa farklılıklar vardı. Dolayısıyla bu konuyla ilgili yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmaların, smoothelin ile tümörlü ve tümör dışı alanlardaki boyanmada farklılığın olup olmadığı konusunda bize daha net bir bilgi sağlayacağı kanısındayız.

Chan ve arkadaşları, gastrointestinal sistemde motilite bozukluğu olan olgularda smoothelin ekspresyon kaybını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada özofagus, mide, duodenum, jejunum, ileum , çıkan kolon ve inen kolona ait normal olgular ile motilite bozukluğu olan olguları değerlendirmişlerdi. Özofagus hariç, tüm gastrointestinal sistemde, smoothelin ile normal alanlardaki MM tabakasının zayıf, MP tabakasının ise güçlü boyandığını saptamışlardı. Ancak smoothelin ile özofagusta MM tabakasının güçlü boyandığını görmüşlerdi.¹¹⁵ Montani ve arkadaşlarının çalışmasında ise diğer çalışmadan farklı olarak özofagusta normal alanlarda MM tabakasındaki boyanmanın daha orta derecede olduğu belirtilmektedir. Gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinde ise sonuçlar benzer olarak bulunmuştur.¹³ Bizim çalışmamızda ise özofagus karsinomlu olgularda, smoothelin ile tümör dışı alanlardaki MM tabakasındaki boyanma orta derecedeydi. Gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinde normal alanlardaki boyanma sonuçlarıyla literatürdeki çalışmaların sonuçları arasında bir farklılık yoktu. Literatürdeki bu çalışmalarda, özofagusta normal alanlardaki MM tabakasının smoothelin ile boyanmasıyla ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Dolayısıyla bu konuyla ilgili yapılacak daha ileri düzeydeki araştırmaların daha faydalı olacağını söyleyebiliriz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yeni bir düz kas belirteci olan smoothelin, özofagus hariç diğer gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında , tümörlü ve tümör dışı alanlardaki MM tabakasını zayıf, MP tabakasını güçlü boyamaktadır. Desmin ve SMA ise bu tabakaları aynı derecede (orta-güçlü) boyamaktadır. Smoothelin ile gastrointestinal sistemin tüm bölgerinde MP tabakasının boyanması Desmin ve SMA'dan farklı değildir. Diğer düz kas belirteçleri, miyofibroblast gibi düz kas dışındaki bazı hücrelerde de eksprese edilmektedir. Ancak smoothelinin sadece düz kas hücrelerine spesifik bir belirteç olduğundan tümör ön tanısıyla alınan küçük biyopsi materyallerinde, tümöre bağlı gelişen desmoplastik reaksiyon ya da tekrarlayan endoskopik işlemler sonrası gelişen skar dokusunu MP tabakasından ayırt etmede smoothelin'in kullanılması, ya da ülserle ilgili oriyantasyonun net olarak seçilemediği her iki düz kas tabakasının ayırt edilemediği durumlarda bu belirteçlerin smoothelin ile birlikte rutinde kullanımı tümörün invazyon derinliğini anlamamızda faydalı olabilir.

Çalışmamızda ampuller-periampuller bölge karsinomlu olgularda da smoothelin ile tümörlü alanlarda smoothelin ile MM tabakasının zayıf MP tabakasının güçlü boyandığını saptadık. Daha önce bu bölge karsinomlarıyla ilgili bu konuda literatürde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, gastrointestinal sistemdeki diğer bölgelerden farklı olarak distal özofagusta tümörlü alanlarda smoothelin ile MM tabakasındaki boyanmanın orta derecede olduğunu tespit ettik. Literatürdeki tek çalışmada ise boyanmanın daha zayıf olduğu saptanmıştır. Bu konuyla ilgili literatürde yeterli sayıda çalışma bulunmadığından daha geniş serilerde araştırmaların yapılmasının faydalı olacağı düşünülebilir.

Smoothelin'in distal özofagusta normal alanlardaki MM tabakasının boyanmasıyla ilgili literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmaların birinde normal alanlardaki MM tabakasındaki boyanmanın güçlü, diğer bir çalışmada ise zayıf-orta derecede olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise boyanmanın orta-güçlü derecede olduğu görülmüştür. Bu konuda da geniş kapsamlı bir araştırmanın yapılmasının gerekli olduğu düşünülebilir.

Literatürdeki çalışmada Smoothelin ile her iki düz kas tabakasının tümörlü ve tümör dışı alanlardaki boyanmaları arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak biz çalışmamızda tümör dışı alanlardaki boyanmanın tümörlü alanlara göre biraz daha zayıf olduğunu ve bu farkın bazı organlarda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirledik. Bu konuyla da ilgili geniş serilerde yapılacak olan bir araştırmanın daha faydalı olacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR:

1- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 15:127(12):2893-2917

2- <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet>. (Erişim Tarihi; 20.05.2013)

3-Eser S, Yakut C, Özdemir R ve ark. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(6): 1731-1739

4- Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS et.al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007; 39: 1086–1091

5- DeMeester SR. New options for the therapy of Barrett's high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma: Endoscopic mucosal resection and ablation versus vagal-sparing esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(2): S747–S750

6- Chennat J, Konda VJ, Ross AS et. al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma- an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2684–2692

7- Repici A, Pellicano R, Strangio G, Danese S, Fagoonee S, Malesci A. Endoscopic mucosal resection for early colorectal neoplasia: pathologic basis, procedures, and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1502–1515

8-The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 www.worldendo.org/paris-endo-classification (Erişim Tarihi; 15.05.2013)

9- Van der Loop FT, Schaart G, Timmer ED, Ramaekers FC, van Eys GJ Smoothelin, a novel cytoskeletal protein specific for smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1996;134:401–411

10- Kramer J, Guirre-Arteta AM, Thiel C et. al. A novel isoform of the smooth muscle cell differentiation marker smoothelin. *J Mol Med* 1999;77:294–298

11- Bovio IM, Al-Quran SZ, Rosser CJ, Algood CB, Drew PA, Allan RW. Smoothelin immunohistochemistry is a useful adjunct for assessing muscularis propria invasion in bladder carcinoma. *Histopathology* 2010;56(7):951-956

12- Paner GP, Brown JG, Lapetino S et. al. Diagnostic Use of Antibody to Smoothelin in the Recognition of Muscularis Propria in Transurethral Resection of Urinary Bladder Tumor (TURBT) Specimens. *Am J Surg Pathol* 2010;34:792–799

13- Montani M, Thiesler T, Kristiansen G. Smoothelin is a specific and robust marker for distinction of muscularis propria and muscularis mucosae in the gastrointestinal tract *Histopathology* 2010;57(2): 244-249

14-<http://tippedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem2/IV.Komite> (Metabolizma Komitesi) / Histoloji/ SerpilUnverSARAYDIN/ sindirimsisteminingelisimi1.doc (Erişim Tarihi ;10.05.2013)

15- [http://imc02.hccs.edu/BiologyLabs/AP2/08 Digestive /08 Digestive GI histology Index.html](http://imc02.hccs.edu/BiologyLabs/AP2/08Digestive/08DigestiveGIhistologyIndex.html) (Erişim Tarihi: 10.05.2013)

16-DeNardi FG, Riddell RH . Esophagus. In: Sternberg S.S. ed. *Histology For Pathologist*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins ,1997; 461-479

17- Owen DA. Stomach. In: Sternberg S.S. ed. *Histology For Pathologist* . 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1997;481-493

18- Segal GH, Petras RE. Small Intestine. In: Sternberg S.S. ed. *Histology For Pathologist* 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1997; 495-517

19- <http://cukurovatip.cu.edu.tr/histoloji/ozelhistolo.html> (Erişim Tarihi: 10.05.2013)

20-Levine DS, Haggit RC. Colon In: Sternberg S.S. ed. *Histology For Pathologist*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1997; 519-534

21- Bosetti C, Levi F, Ferlay J et. al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer* 2008;122:1118–1129

22-Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:729–735

23-Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol* 2001;30:1415–1425

- 24-**Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. *Dis Esophagus* 2008;21:322–327
- 25-** Islami F, Kamangar F, Aghcheli K et. al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer* 2004;90:1402–1406
- 26-** Tran GD, Sun XD, Abnet CC et. al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer* 2005;113:456–463
- 27-** Engel LS, Chow WH, Vaughan TL et. al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1404–1413
- 28-** Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, Dawsey SM. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38:27–57
- 29-** Hakami R, Mohtadinia J, Etemadi A et. al. Dietary intake of benzo(a) pyrene and risk of esophageal cancer in north of Iran. *Nutr Cancer* 2008;60:216–221
- 30-** Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk-a systematic review. *Int J Cancer* 2009;125:491–524
- 31-** Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Moller H, Boffetta P, Malekzadeh R. Oesophageal cancer in Golestan Province, a high-incidence area in northern Iran-a review. *Eur J Cancer* 2009;45:3156–3165
- 32-** Fan Y, Yuan JM, Wang R, Gao YT, Yu MC. Alcohol, tobacco, and diet in relation to esophageal cancer: the Shanghai Cohort Study. *Nutr Cancer* 2008;60:354–363
- 33-** Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer* 2009;101:855–859
- 34-** Lepage C, Rachet B, Jooste V, Faivre J, Coleman MP. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2694–2699
- 35-** Montgomery E, Field JK. Squamous cell carcinoma of the oesophagus In: Bosman FT, Carneiro F.ed. World Health Organization

Classification of Tumours WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, IARC Pres: 2010; 18-24

36- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90

37- Yalçın B, Zengin N, Aydın F, İlhan M, Işıkdoğan A, Demir G ve ark. The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study. *Turkish Journal of Cancer* 2006 ; 36(3):108-115

38- Alacalı M. Mide Kanseri, Mide Kanseri Taramaları ve Mide Kanserinden Korunma , derleme, *Ankara Medical Journal* 2012 ;12(4) :195-198

39- Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, Curado MP Gastric Carcinoma In: Bosman FT, Carneiro F.ed. World Health Organization Classification of Tumours WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, IARC Pres:2010; 48-58

40- Xu G, Song P, Reed PI. The relationship between gastric mucosal changes and nitrate intake via drinking water in a high-risk population for gastric cancer in Moping county. *China Eur J Cancer Prev* 1992; 1: 437-443

41- Türkdoğan KM, Testereci H, Akman N ve ark. Dietary nitrate and nitrite levels in an endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14:50–53

42- Albores-Saavedra J, Hruban RH, Klimstra DS, Zamboni G. Invasive carcinoma of the ampullary region . In: Bosman FT, Carneiro F.ed. World Health Organization Classification of Tumours WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, IARC Pres: 2010;87-91

43- Michelassi F, Erroi F, Dawson PJ, Pietrabissa A, Noda S, Handcock M, Block GE. Experience with 947 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas, and distal common bile duct. *Ann Surg* 1989;210:544-544

44- Sellner F. Investigations on the significance of the adenoma-carcinoma sequence in the small bowel. *Cancer* 1990; 66(4):702-715

45- Ryan DP, Schapiro RH, Cohen EB. Villous tumors of the duodenum. *Ann Surg* 1986; 203:301-306

46-Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK.. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2:783-785

47-Attard TM, Cuffari C, Tajouri T et. al. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 681-686

48-Shepherd NA, Carr NJ, Howe JR, Noffsinger AE, Warren BF. Carcinoma of small intestine In: Bosman FT, Carneiro F.ed. World Health Organization Classification of Tumours WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, IARC Pres:2010; 96-101

49-Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, İlyas M, Morreau H. Carcinoma of the colon and rectum In: Bosman FT, Carneiro F.ed. World Health Organization Classification of Tumours WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, IARC Pres: 2010;134-146

50-Gabbiani G, Schmid E, Winter S et. al. Vascular smooth muscle cells differ from other smooth muscle cells: predominance of vimentin filaments and a specific α -type actin *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(1):298-302

51-Haeberle JR, Hathaway DR, Smith CL. Caldesmon content of mammalian smooth muscles. *J Muscle Res Cell Motil* 1992;13:81-89

52-Owens GK . Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Physiol Rev* 1995; 75:487-517

53- Campbell JH, Kocher O, Skalli O, Gabbiani G, Campbell GR. Cytodifferentiation and expression of α -smooth muscle actin mRNA and protein during primary culture of aortic smooth muscle cells: correlation with cell density and proliferative state. *Atherosclerosis* 1989;9:633-643

54-Skalli O, Ropraz P, Trzeciak A, Benzouana G, Gillesen G And Gabbiani G. A Monoklonal Antibody Against α -Smooth Muscle Actin: A New Probe For Smooth Muscle Differentiation. *J Cell Biol* 1986;103:2787-2796

55-Glukhova MA, Kabakov AE, Beklin AM et. al.. Meta-viculin distribution in adult human tissues and cultured cells .*FEBS Lett.* 1986; 207:139-141

56-Lees-Miller JP, Heeley DH, Smillie LB. An abundant and novel protein of 22kDa(sm22) is widely distributed in smooth muscle . *Biochem J* 1987;244:705-709

- 57-**Takahashi K , Hiwada K, Kokubu T. Vascular smooth muscle calponin: a novel T-like protein Hypertension 1988;11:620-626
- 58-**Nagai R, Kuro-O M, Babij P, Periassamy M. Identification of two types of smooth muscle myosin heavy chain isoforms by cDNA cloning and immunoblot analysis J Biol Chem 1989;264:9734-9737
- 59-**Frid MG, Shekhonin BV, Koteliansky VE, Glukhova MA. Phenotypic changes of human smooth muscle cells during development: late expression of heavy caldesmon and calponin . Dev Biol 1992; 153:185-193
- 60-**Babai F, Musevi-Aghdam J, Schurch W, Royal A, and Gabbiani G. Coexpression of α -sarcomeric, α smooth muscle actin and desmin during myogenesis in rat and mouse embryos. Differentiation. 1990 ;44:132-142
- 61-**Mc Hugh KM, Crawford K and Lessard JL. A comprehensive analysis of the developmental and tissue specific expression of the isoactin multigene family in the rat. Dev Biol 1991;148: 442-458
- 62-**Ausma J, Schaart G, Thone F, Shivalkar D, Flameng W, Depre C. Chronic ischemic viable myocardium in man : aspects of dedifferentiation Cardiovasc Pathol 1995;4:29-37
- 63-**Turner,C. E. and Burridge K. Detection of the metavinculin in human platelets using a modified talin overlay assay Eur J Cell Biol 1989;49:202-206
- 64-**BorrioneAC, Zanellato AM, Giuriato L, Scannapieco G, Pauletto P, Sartore S. Non-muscle and smooth muscle myosin isoforms in bovine endothelial cells. Exp Cell Res 1990;190:1-10
- 65-**Takeuchi K, Takahashi K, Abe M et.al. Co-localization of immunoreactive forms of calponin with actin cytoskeleton in platelets, fibroblasts and smooth muscle. J Biochem 1991 ; 109:311-316
- 66-**Guillaume J, van Eys, Petra M. Niessen, and Sander S. Rensen. Smoothelin in Vascular Smooth Muscle Cells Trends. Cardiovasc Med 2007;17:26-32
- 67-**Wedel T, Van Eys GJ, Waltregny D, Glénisson W, Castronovo V, Vanderwinden JM. Novel smooth muscle markers reveal abnormalities of the intestinal musculature in severe colorectal motility disorders . Neurogastroentrol Motil 2006 ;18(7):526-38

68-Rensen SS, Niessen PM, van Deursen JM et. al. Smoothelin B deficiency results in reduced arterial contractility, hypertension and cardiachypertrophy in mice. *Circulation* 2008 ;118(8):828-836

69-Council L, Hameed O. Differential expression of immunohistochemical markers in bladder smooth muscle and myofibroblasts, and the potential utility of desmin, smoothelin, and vimentin in staging of bladder carcinoma. *Mod Pathol* 2009 ;22(5):639-650

70-Coco DP, Hirsch MS, Hornick JL. Smoothelin is a specific marker for smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 2009 ;33(12):1795-1801

71-Muñoz-Mármol AM, Strasser G, Isamat M, Coulombe PA, Yang Y, Roca X, Vela E, Mate JL, Coll J, Fernández-Figueras MT, Navas-Palacios JJ, Ariza A, Fuchs E. A dysfunctional desmin mutation in a patient with severe generalized myopathy. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998;95 (19): 11312–11317

72-Li Z, Lilienbaum A, Butler-Browne G, Paulin D. Human desmin-coding gene: complete nucleotide sequence, characterization and regulation of expression during myogenesis and development. *Gene* 1989;78 (2): 243–254

73-Li Z, Mericskay M, Agbulut O et. al. Desmin Is Essential for the Tensile Strength and Integrity of Myofibrils but Not for Myogenic Commitment, Differentiation, and Fusion of Skeletal Muscle. *J Cell Biol* 1997;139 (1): 129–144

74-Lazarides E, Hubbard BD Immunological characterization of the subunit of the 100 Å filaments from muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1976;73 (12): 4344–4348.

75-Izant JG, Lazarides E . Invariance and heterogeneity in the major structural and regulatory proteins of chick muscle cells revealed by two-dimensional gel electrophoresis . *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1977;74 (4): 1450–1454

76-Bär H, Strelkov SV, Sjöberg G, Aebi U, Herrmann H . The biology of desmin filaments: how do mutations affect their structure, assembly, and organisation? . *J Struct Biol* 2004; 148 (2): 137–52

77-http://biltek.tubitak.gov.tr/merak_etikleriniz/index.php?kategori (Erişim Tarihi: 10.05.2013)

78-Paulin D, Li Z . Desmin: a major intermediate filament protein essential for the structural integrity and function of muscle . *Exp Cell Res* 2004; 301 (1): 1–7

79-Shah SB, Davis J, Weisleder N et. al. Structural and Functional Roles of Desmin in Mouse Skeletal Muscle during Passive Deformation *Biophys J* 2004;86 (5): 2993–3008

80-Goldfarb LG, Vicart P, Goebel HH, Dalakas MC. Desmin myopathy .*Brain* 2004;127(4): 723–734

81-Goldfarb LG, Dalakas MC. Tragedy in a heartbeat: malfunctioning desmin causes skeletal and cardiac muscle disease. *J Clin Invest* 2009;119(7): 1806-1813

82-<http://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsdesmin.html>
(Erişim Tarihi: 07.05.20)

83-Matsuyama A, Hisaoka M, Hashimoto H. Angioleiomyoma: a clinicopathologic and immunohistochemical reappraisal with special reference to the correlation with myopericytoma. *Hum Pathol* 2007;38(4):645-651

84-Román-Díaz J, Alayón-Laguer D, Fernández Nelson M, Luis B,. Rare benign breast tumor. *Bol Asoc Med P R.* 2010;102(2):50-52

85-Chen G, Folpe AL, Colby TV et. al. Angiomatoid fibrous histiocytoma: unusual sites and unusual morphology. *Mod Pathol* 2011 ;24(12):1560-1570

86-Qiu X, Montgomery E, Sun B. Inflammatory myofibroblastic tumor and low-grade myofibroblastic sarcoma: a comparative study of clinicopathologic features and further observations on the immunohistochemical profile of myofibroblasts. *Hum Pathol* 2008 ;39(6):846-856

87-Pollard T, Shelton E, Weihing R, and Korn E.: Ultrastructural Characterization of F-Actin Isolated from *Acanthamoeba castellanii* and Identification of Cytoplasmic Filaments as F-Actin by Reaction with Rabbit Heavy Meromyosin , *J. Mol. Biol.* 1970;50(1): 91-97

88- <http://www.ccbm.jhu.edu/doc/courses> (Erişim Tarihi:07.05.2013)

89-Korn ED, Carlier MF, Pantaloni D. Actin polymerization and ATP hydrolysis *Science* 1987; 238 (4827) :638-644

90-Chantler P, and Gratzer W. Effects of Specific Chemical Modification of Actin . *Eur J Biochem* 1975;60(1):67-72

91-Vandekerckhove J, and Weber K. The complete amino acid sequence of actins from bovine aorta, bovine heart, bovine fast skeletal muscle, and rabbit slow skeletal muscle. *Differentiation* 1979;14(3):123-133

92- Vandekerckhove J, and Weber K. The amino acid sequence of actin from chicken skeletal muscle actin and chicken gizzard smooth muscle actin. *FEBS Lett* 1979;102:219-222

93-Perrin BJ, Ervasti JM .The Actin Gene Family: Function Follows Isoform. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2010;67(10):630-634

94-Vandekerckhove J, and Weber K. Mammalian cytoplasmic actins are the products of at least two genes and differ in primary structure in at least 25 identified positions from skeletal muscle actins. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1978; 75:1106-1110

95-Vanderkerckhove J, Weber K, At least six different actins are expressed in a higher mammal: an analysis based on the amino acid sequence of the amino terminal tryptic peptide, *J Mol Biol* 1978; 126(4):783–802

96-Lazarides E, and Weber K. Actin Antibody: The Specific Visualization of Actin Filaments in Non-Muscle Cells , *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71(6): 2268-2272.

97-Hill K, Catlett N, and Weisman L. Actin and Myosin Function in Directed Vacuole Movement During Cell Division in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Biol* 1996;135(6 Pt 1):1535-1549

98-Robertson A, Smythe E, and Ayscough K. Functions of Actin in Endocytosis. *Cell Sci Mol Life* 2009;66(13): 2049-2065

99-Gabbiani G, Trechev P, and Holborow E. Increase of Contractile Protein in Human Cancer Cells , *Lancet* 1975; 2(7939):796-797

100-Zhang RR, Man YG, Vang R et. al.A subset of morphologically distinct mammary myoepithelial cells lacks corresponding immunophenotypic markers. *Breast Cancer Res* 2003;5(5):151-156

101-Kapanci Y, Ribaux C, Chaponnier C, Gabbiani G. Cytoskeletal features of alveolar myofibroblasts and pericytes in normal human and rat lung. *J Histochem Cytochem* 1992 ;40(12):1955-1963

102-Skalli O, Schürch W, Seemayer T et. al. Myofibroblasts from diverse pathologic settings are heterogeneous in their content of actin isoforms and intermediate filament proteins. *Lab Invest* 1989;60(2):275-285

103-Skalli O, Pelte MF, Pecllet MC et. al. Alpha-smooth muscle actin, a differentiation marker of smooth muscle cells, is present in microfilamentous bundles of pericytes. *J Histochem Cytochem* 1989;37(3):315-321

104-Oliver C, Montes MJ, Galindo JA, Ruiz C, Olivares EG. Human decidual stromal cells express alpha-smooth muscle actin and show ultrastructural similarities with myofibroblasts. *Hum Reprod.* 1999 Jun;14(6):1599-605

105-Müller-Hermelink HK, von Gaudecker B, Drenckhahn D, Jaworsky K, Feldmann C. Fibroblastic and dendritic reticulum cells of lymphoid tissue. Ultrastructural, histochemical, and 3H-thymidine labeling studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 1981;101(1):149-164

106-Hautekeete ML, Geerts A The hepatic stellate (Ito) cell: its role in human liver disease. *Virchows Arch* 1997;430(3):195-207

107-Kinner B, Spector M Expression of smooth muscle actin in osteoblasts in human bone. *J Orthop Res* 2002;20(3):622-632

108-Thompson LD, Miettinen M, Wenig BM. Sinonasal-type hemangiopericytoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 104 cases showing perivascular myoid differentiation . *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):737-749

109-Beltran D, Faquin WC, Gallagher G, August M. Selective immunohistochemical comparison of polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(3):415-423

110-Watanabe K, Tajino T, Sekiguchi M, Suzuki T. h-Caldesmon as a specific marker for smooth muscle tumors. Comparison with other smooth muscle markers in bone tumors. *Am J Clin Pathol* 2000;113(5):663-668

111-Meng GZ, Zhang HY, Bu H et. al. Myofibroblastic sarcomas: a clinicopathological study of 20 cases. *Chin Med J (Engl)* 2007 ;120(5):363-369

112-Hill KA, Gonzalez-Crussi F, Chou PM. Calcifying fibrous pseudotumor versus inflammatory myofibroblastic tumor: a histological and immunohistochemical comparison. *Mod Pathol* 2001;14(8):784-790

113- Shah H, Bhurgri Y, Pervez S. Malignant smooth muscle tumours of soft tissue--a demographic and clinicopathological study at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2005 ;55(4):138-143

114- Amada S, Nakano H, Tsuneyoshi M. Leiomyosarcoma versus bizarre and cellular leiomyomas of the uterus: a comparative study based on the MIB-1 and proliferating cell nuclear antigen indices, p53 expression, DNA flow cytometry, and muscle specific actins. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14(2): 134-142

115- Chan OT, Chiles L, Levy M et. al. Smoothelin Expression in the Gastrointestinal Tract: Implication in Colonic Inertia *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012; 10:1-8

116- Faragalla HF, Marcon NE, Yousef GM, Streutker CJ. Immunohistochemical staining for smoothelin in the duplicated versus the true muscularis mucosae of Barrett esophagus. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(1) :55-59

117- Raparia K, Zhai QJ, Schwartz MR, Shen SS, Ayala AG, Ro JY. Muscularis mucosae versus muscularis propria in gallbladder, cystic duct, and common bile duct: smoothelin and desmin immunohistochemical study. *Ann Diagn Pathol.* 2010;14(6):408-412

118- Abraham SC, Krasinskas AM et. al. Duplication of the muscularis mucosae in Barrett esophagus: an underrecognized feature and its implication for staging of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007 ;31(11):1719-1725

KISALTMALAR DİZİNİ

EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

GLOBOCAN: Global Burden of Cancer (Dünya Kanser Raporu)

IARC: İnternational Agency for Research on cancer

MM: Muskularis Mukoza

MP: Muskularis Propria

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

SMA: Smooth Muscle Actin (Düz Kas Aktini)

TUR: Transüretal Rezeksiyon

T: Tümörlü alan

TD: Tümör dışı alan

WHO: World health organization(Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil-1 Özofagusun histolojik yapısı	11
Şekil-2 Midenin histolojik yapısı	12
Şekil-3 İnce Barsağın Histolojik Yapısı	14
Şekil-4 Kalın Barsağın Histolojik Yapısı	15
Şekil-5 Sarkomerin yapısı	35
Şekil-6: İnce filamentlerin yapısında bulunan F-aktin	36
Şekil-7 Özofagus karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100), MP tabakası (D,x100) . SMA; MM 44 tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100)	44
Şekil-8 Mide karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100).SMA; MM 47 tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100) .	47
Şekil-9 Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100) . 50 SMA;M tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100)	50
Şekil-10 Çekum karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası(A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100) . SMA; MM 53 tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100)	53

- Şekil-11** Sigmoid kolonda karsinomu bulunan olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) ,MP tabakası (D,x100) 56 SMA; MM tabakası (E,x100), MP tabakası(F,x100)
- Şekil-12** Rektum karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200). Desmin; MM tabakası (C, x100) , MP tabakası (D,x100) . SMA; MM 59 tabakası (E,x100), MP tabakası (F,x100)
- Şekil-13** Özofagus karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM 61 tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200)
- Şekil-14** Mide karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM 63 tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200).
- Şekil-15** Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. 65 Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200)
- Şekil-16** Çekum karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarında boyanma özellikleri. Smoothelin; MM 66 tabakası (A, x100), MP tabası (B,x200).
- Şekil-17** Sigmoid kolon karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma özellikleri. Smoothelin; 68 MM tabakası (A, x100), MP tabakası (B,x200).
- Şekil-18** Rektum karsinomlu olgularda tümördışı alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma özellikleri. Smoothelin; MM tabakası (A, x100), MP tabası (B,x200) 69

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo-1: Özofagus karsinomlarında TNM sınıflaması	17

Tablo-2:	Özofagus karsinomlarında anatomik evreleme	18
Tablo-3:	Mide karsinomlarında TNM sınıflaması	21
Tablo-4:	Mide karsinomlarında anatomik evreleme	22
Tablo-5:	Ampuller bölge karsinomlarında TNM sınıflaması	25
Tablo-6:	Ampuller bölge tümörlerinde anatomik evreleme	26
Tablo-7:	İncebarsak karsinomlarında TNM sınıflaması	28
Tablo-8:	İnce barsak karsinomlarında anatomik evreleme	29
Tablo-9:	Kolorektal karsinomlarda TNM sınıflaması	31
Tablo-10:	Kolorektal karsinomlarda anatomik evreleme	32
Tablo-11:	Kullanılan primer antikolar	38
Tablo-12:	Olguların yaş , cinsiyet ve evrelerine göre dağılımı	42
Tablo-13:	Özofagus karsinomlu olgularda, tümörlü alanlarda Smoothelin,,Desmin, SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması	43
Tablo-14:	Özofagus karsinomlu olgularda tümörlü alanlarında Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanmalarına ait boyanma derecelerinin dağılımı	45
Tablo-15:	Mide karsinomlu olguların tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması	46
Tablo-16:	Mide karsinomlu olgularda tümörlü alanlarında Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı	46
Tablo-17:	Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması	49
Tablo-18:	Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümörlü alanlarında Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanmalarına ait boyanma dereceleri dağılımı	49
Tablo-19	Çekum karsinomlu olguların tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması	52
Tablo-20:	Çekum karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanmalarına ait boyanma derecelerinin dağılımı	52

Tablo-21:	Sigmoid kolon karsinomlu olguların tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması	55
Tablo-22:	Sigmoid kolon karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanmalarına ait boyanma derecelerinin dağılımı	55
Tablo-23:	Rektum karsinomlu olguların tümörlü alanlarda Smoothelin, Desmin ve SMA'nın boyanmalarının karşılaştırılması	58
Tablo-24:	Rektum karsinomlu olgularda tümörlü alanlarda Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı	58
Tablo-25:	Smoothelin ile gastrointestinal sistem karsinomlu olgularda tümörlü alanlardaki MM ve MP tabakalarda boyanmaların karşılaştırılması	60
Tablo-26:	Özofagus karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü (T) ve tümör dışı (TD) alanlarda MMve MP tabakalarındaki boyanma skorları	62
Tablo-27:	Özofagus karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü ve tümör dışı alanlarda MMve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı	62
Tablo-28:	Mide karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü (T) ve tümör dışı alanlarda(TD) MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları	63
Tablo-29:	Mide karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarında Smoothelin 'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı	64
Tablo-30:	Ampuller-periampuller bölge karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü (T) ve tümör dışı alanlarda (TD) MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları	65
Tablo-31:	Ampuller- periampuller bölge karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda Smoothelin 'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı	65
Tablo-32:	Çekum karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü (T) ve	

tümör dışı (TD) alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları	67
Tablo-33: Çekum karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı	67
Tablo-34: Sigmoid kolon karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü(T) ve tümör dışı (TD) alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları	68
Tablo-35: Sigmoid kolon karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda Smoothelin, Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma dereceleri dağılımı	68
Tablo-36: Rektum karsinomlu olgularda Smoothelin ile tümörlü (T) ve tümör dışı (TD) alanlarda MM ve MP tabakalarındaki boyanma skorları	70
Tablo-37: Rektum karsinomlu olgularda tümör dışı alanlarda Smoothelin , Desmin, SMA'nın MM ve MP tabakalarındaki boyanma derecelerinin dağılımı	70