

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE TELOMERAZ AKTİVİTESİ VE
APOPTOZİS İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. SULTAN PEHLİVAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BENGÜ ÇOBANOĞLU
ELAZIĞ-2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmistir.

Doç Dr. Bengü ÇOBANOĞLU

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Patoloji eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İbrahim Hanifi Özercan'a, yetişmemizde büyük emekleri olan Prof. Dr. M. ReŐat Özercan'a ve tez danışmanım Doç. Dr. Bengü Çobanoğlu' na, gelecekte destek ve yardımlarını hatırlayacağım Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Nusret Akpolat ve Yrd. Doç. Dr. A. Ferda Dağlı'ya, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, laboratuvar ve büro çalışanlarına, asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen eşime ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
1.ÖZET	1
2.ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ	3
3.1. Kolonun Normal Yapısı Ve Gelişimi	4
3.1.1.Embriyoloji	4
3.1.2. Anatomi.....	4
3.1.3. Histoloji.....	7
3.1.4. Fizyoloji	8
3.2. Kolorektal Tümörler	9
3.2.1. Polipler.....	10
3.2.1.1. Serrated Polipler.....	10
3.2.1.1.1. Hiperplastik Polipler (HP)	10
3.2.1.1.2. Serrated Adenom	12
3.2.1.1.3. Mikst Hiperplastik-Adenomatöz Polip	12
3.2.1.2. Hamartomatöz Polipler	13
3.2.1.2.1 Peutz-Jeghers Polipleri.....	13
3.2.1.2.2. Cowden Hastalığı.....	14
3.2.1.2.3. Juvenil Polip.....	14
3.2.1.3. Ganglionöroma	15
3.2.1.4. İnflamatuar Polip	15
3.2.1.5. İnflamatuar Polip Sonrası Gelişen Mukozal Prolapsus	16
3.2.1.6. İnflamatuar Fibroid Polip.....	16
3.2.1.7. Cronkhite-Canada Sendromu.....	17
3.2.1.8. Lenfoid Polip	17

3.2.2. Neoplastik Polipler (Adenom)	17
3.2.2.1 Aberrant Kript Odağı	17
3.2.2.2 Adenom.....	18
3.2.2.3. Kolorektal İntraepitelyal Neoplazi.....	19
3.2.2.4. Herediter Sendromlar	20
3.2.2.4.1. Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP).....	21
3.2.2.4.2. Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC):.....	21
3.2.2.4.3. Hiperplastik Polipozis.....	22
3.2.3. Kolorektal Karsinomlar	23
3.2.3.1. Epidemiyoloji.....	23
3.2.3.2. Etyoloji.....	23
3.2.3.3. Lokalizasyon	25
3.2.3.4. Kolorektal Karsinogenezis.....	25
3.2.3.5. Klinik Bulgular	26
3.2.3.6. Makroskopik Bulgular	26
3.2.3.7. Histopatolojik Bulgular.....	27
3.2.3.7.1. Adenokarsinom	27
3.2.3.7.2. Müsinöz karsinom.....	28
3.2.3.7.3. Taşlı yüzük hücreli karsinom (linitis plastika tip karsinom) .	28
3.2.3.7.4. Adenoskuamöz karsinom.....	28
3.2.3.7.5. Medüller karsinom	29
3.2.3.7.6. Anaplastik (iğsi ve dev hücreli, sarkomatoid) karsinom	29
3.2.3.7.7. Karsinoid Tümör	29
3.2.3.7.8. Mikst karsinoid-adenokarsinom.....	29
3.2.3.8. Histolojik Derecelendirme	30
3.2.3.9. Tümör Yayılımı ve Metastaz	30
3.2.3.10. Histokimyasal ve İmmunhistokimyasal Bulgular.....	31
3.2.3.11. Evreleme	32
3.2.3.12. Tedavi	34
3.2.3.13. Moleküler Genetik	35
3.2.3.14. Prognoz	36
3.2.4. Apoptoz.....	39
3.3.1. Apoptozda Gen Düzenlenmesi	40
3.3.2. Apoptozda Sitotoksik Düzenlenme.....	44

3.4. Apoptoz Uyarıcı Faktör (AIF)	44
3.5. Telomeraz ve Telomeraz Aktivitesi.....	45
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
5. BULGULAR.....	50
6. TARTIŞMA	66
KAYNAKLAR	75
8. ÖZGEÇMİŞ	82

TABLO LİSTESİ

1. Tablo 1: Kolorektal tümörlerin histopatolojik sınıflandırılması	9
2. Tablo 2: TNM sınıflaması	33
3. Tablo 3: Kolorektal karsinomların evreleme kriterleri	33
4. Tablo 4: Kolorektal karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranları	34
5. Tablo 5: Olguların cinsiyet, yaş özellikleri ve tümörlerin çap ortalaması	50
6. Tablo 6: Olguların histopatolojik özellikleri	52
7. Tablo 7: Olguların stromal özellikleri	53
8. Tablo 8: Olgularda immunohistokimyasal bax boyanma sonuçları	59
9. Tablo 9: Olgularda immunohistokimyasal AIF boyanma sonuçları	61
10. Tablo10: Olgularda immunohistokimyasal bcl-2 boyanma sonuçları	63
11. Tablo11: Olgularda immunohistokimyasal hTERT boyanma sonuçları	65

ŞEKİL LİSTESİ

1. Şekil 1: Normal barsak mukozası	53
2. Şekil 2: Hiperplastik polip	54
3. Şekil 3: Hiperplastik- adenomatöz polip	54
4. Şekil 4: Tubuler adenom	55
5. Şekil 5: Tubuvillöz adenom	55
6. Şekil 6: Villöz adenom	56
7. Şekil 7: İyi diferansiye adenokarsinom	56
8. Şekil 8: Orta derecede diferansiye adenokarsinom	57
9. Şekil 9: Az diferansiye adenokarsinom	57
10. Şekil 10: Olgulardaki immunohistokimyasal bax boyanma özellikleri	59
11. Şekil 11: Olgulardaki immunohistokimyasal AIF boyanma özellikleri	61
12. Şekil 12: Olgulardaki immunohistokimyasal bcl-2 boyanma özellikleri	63
13. Şekil 13: Olgulardaki immunohistokimyasal hTERT boyanma özellikleri	65

KISALTMALAR LİSTESİ

1. TNM: Tümör, lenf düğümü, metastaz sınıflaması
2. FAP : Familyal adenomatozis polipozis
3. APC : Adenomatozis polipozis koli
4. MSI : Mikrosatellit dengesizliği
5. MCR : Mutasyon kümelenme bölgesi
6. HNPCC : Herediter non-polipozis kolorektal kanser
7. HPCC : Herediter polipozis kolorektal kanserler
8. WHO: Dünya sağlık örgütü
9. AJCC : Amerikan birleşik kanser komitesi
10. UICC : Uluslararası kanser birliği
11. PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
12. TA: Tubuler adenom
13. TVA: Tubulovillöz adenom
13. VA: Villöz adenom
14. Bcl-2: Bcl-2 ailesine ait anti-apoptotik protein
15. BAX: Bcl-2 ailesine ait apoptotik protein
16. AIF: Apoptozu indükleyen faktör
17. hTERT: İnsan telomeraz revers transkriptaz
18. hERT : İnsan telomeraz RNA'sı
19. TNF: Tümör nekrozis faktör
20. Apaf-1: Proapoptotik proteaz-aktivasyon faktörü-1

21. DCC:	Silinmiş kolon karsinomu Geni
22. Fas(CD95)	TNF ailesine ait hücre yüzey reseptörü
23. FasL	Fas ligandı
24. CTL	Sitotoksik T lenfositler
25. PLAP	Plasental alkalin fosfataz
26. TAG-72 :	Tümörle ilişkili glikoprotein
27. LEA:	Büyük eksternal antijen

1.ÖZET

Kolorektal tümörler sık görülen tümörlerden biridir. Histopatolojik olarak hiperplastik polip, adenomatöz polip ve karsinom tipinde ortaya çıkarlar. Hiperplastik polipler benign, adenomatöz polipler malignite potansiyeli olan, adenokarsinomlar ise malign tümörlerdir. Tümör oluşumunda hücre ölümü/hücre yaşamı dengesi önemlidir. Apoptoz kaybı ve tümör hücrelerince oluşturulan telomerazın aktivitesi, tümör hücrelerinin apoptozdan kaçmasına ve tümör oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Çalışmamızın amacı immunhistokimyasal belirleyicilerle kolorektal tümörlerde apoptozis ve telomeraz aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Laboratuvarımızda 2002-2007 yılları arasında tanı almış adenokarsinom, hiperplastik polip, adenomatöz polip ile tümörsüz barsak dokusunun 20 örneğinin H-E preparatlarında histolojik bulgular değerlendirildi ve immunhistokimyasal olarak apoptozis için Bax, Bcl-2, AIF; telomeraz için hTERT uygulandı.

Sonuçta, tümörsüz barsak dokusu ve hiperplastik polipler arasında apoptozis ve telomeraz aktivitesi açısından anlamlı bir ilişki bulunmazken, telomeraz aktivitesinin adenom ve karsinom olgularında gittikçe arttığı görüldü. Proapoptotik proteinlerden AIF, Bax'a göre daha değerli bir belirleyici idi. Antiapoptotik proteinlerden Bcl-2'nin ve telomeraz aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan hTERT'ün boyanma yoğunluğunun hiperplastik poliplerle adenomatöz polipler ve karsinomlar arasında anlamlı bir belirleyici olarak kullanılabileceği ancak adenomatöz poliplerle karsinomlar arasında bu özelliğin olmadığı ve daha geniş serilerde çalışılması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal tümör, apoptozis, hTERT, immunhistokimya

2.ABSTRACT

Telomerase Activity in Colorectal Tumors and Relation with Apoptosis

Colorectal tumors are the ones which seen very often. Histopathologically, appear as the type of hyperplastic polyp, adenomatous polyp and carcinoma. Hyperplastic polyps are benign tumors; adenomatous polyps have malignite potential, and adenocarcinomas are malign tumors. At tumorogenesis, the balance of cell death and living is important. Loss of apoptosis and the telomerase activity induced by tumor cells help the tumorogenesis and the tumor cell escaping from apopitosis.

Aim of study is to evaluate the relation between apopitosis and telomerase activity in colorectal tumors by immunohistochemical marker.

In our laboratory, histological findings were evaluated on the H-E staining of 20 specimens of nontumoral colon tissue, hyperplastic polyp, adenomatous polyp and adenocarcinoma which have taken diagnosis between 2002-2007. Immunohischemically, Bax, Bcl-2, AIF for apoptosis, hTERT for telomerase were applied.

As a result, between nontumor colon tissue and hyperplastic polyp, a meaningful relation wasn't found, while telomerase activity increased in adenomas and carcinomas subjects continually. AIF, one of the proapoptotic proteins, was more valuable marker than Bax. It was received that the paint situation of hTERT , which is be used for the aim to evaluate the telomerase activity and antiapoptotic Bcl-2 can be used as a meaningful marker between hyperplastic polyps and adenomatous polyps or between hyperplastic polyps and carcinomas. But there was no this speciality between adenomatous polyps and carcinomas. It was received that should be studied about this topic in largely series.

Key words: *Colorectal tumor,apoptosis, hTERT,immunohistochemistry*

3. GİRİŞ

Adenokarsinomlar, kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunu, gastrointestinal yoldan kaynaklanan tüm malign tümörlerinin ise %70'ini oluşturmaktadırlar. Polip, barsak lümenine doğru çıkıntı oluşturan tümöral bir kitledir. Hiperplastik polipler, mukozanın anormal maturasyonu, inflamasyonu ya da yapısal bozukluğu sonucu meydana gelebilir. Bunlar nonneoplastik poliplerdir ve malignite potansiyeline sahip değildir. Epitelyal proliferasyon ya da displazi sonucu meydana gelen poliplere “adenomatöz polip” ya da “adenom” adı verilir. Bunlar gerçek neoplastik lezyonlar olup karsinom öncülleridir (1-3).

Programlı hücre ölümünün bozulması (apoptoz kaybı) neoplazinin patogeneğinde yer almaktadır. Somatik hücreler çoğaldığı zaman, her telomer kopyalanamaz ve telomer ilerleyici bir şekilde kısalır. Hücre bölünmesi sonucu ileri derecede kısalan telomerlerin hücre yaşlanma sürecinin sinyali olduğu düşünülür. Sürekli çoğalan germ hücrelerinde ve kök hücrelerinde telomer uzunluğu her bölünmeden sonra telomerase enzimi ile tamir edilir. Telomerase neoplastik hücrelerde de aktiftir ve tümör oluşumunda önemli bir adımdır. hTERT telomerase revers transkriptaz aktivitesine sahip bir proteindir ve morfolojik olarak telomerase pozitif hücreleri belirlemek için kullanılır (1,2,4).

Bcl-2, mitokondrial membranda bulunur, mitokondrial permabilite artışını engelleyerek ve Apaf-1 gibi proteinleri sabitleyerek, apoptozu engeller. BAX, sitokrom-c salınımını artırarak apoptozu uyarır. Mitokondrial bir protein olan AIF (apoptosis-inducing faktör), kaspaz bağımsız apoptozda önemli bir rol oynar (5).

Bu çalışmada amaç, kolon mukozasında, hiperplastik polip, adenom ve karsinomlarda telomerase aktivitesinin hTERT ile immunohistokimyasal olarak belirlenmesi ve apoptozu düzenleyen proteinlerle ilişkisinin gösterilmesidir.

3.1. Kolonun Normal Yapısı Ve Gelişimi

3.1.1.Embriyoloji

Kolonun proksimal kısmı orta barsaktan (çekum, çıkan kolon, transvers kolonun 2/3 proksimali ve distal parçalarının birleşim yerine kadar), transvers kolonun 1/3 distali, rektum, anal kanalın üst kısmına kadar olan barsaklar ise arka barsaktan gelişir. Gelişiminin erken dönemlerinde orta barsağın uzaması dorsal mezenterin oluşmasına ve bu oluşumun karın arka duvarına asılmasına neden olur. Gebeliğin yaklaşık 6. haftasında çekum bir divertikül halinde tanınabilir. Fetusun gelişimi süresince kolon uzamaya devam eder ve son pozisyonunu alır. Distal arka barsak kloakaya girer ve anal kanal ile ürogenital sisteme ait bazı kısımları oluşturur (6).

3.1.2. Anatomi

Kalın barsak, ileumun bitiminden anüse kadar sindirim kanalının 1/5'ini oluşturur, ortalama 150 cm uzunluğundadır. Kalın barsaklar periton içindedir ve retroperitoneal alanda karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince barsaklar, böbrekler, üreterler ve mesaneye komşudur. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum kalın barsağın bölümlerini oluşturmaktadır.

Çekum, kalın barsağın ilk parçası olup, sağ iliak çukurda intraperitoneal yerleşmiş, mezenteri olmayan geniş bir poştur. Uzunluğu 4-8 cm, çapı 7.5-8.5 cm olup, kolonun en geniş kısmıdır. Çıkan kolon yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır, çekumdan karaciğerin sağ lobunun alt yüzüne kadar uzanır ve burada hepatic fleksurayı yapar. Ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Transvers kolon, ortalama 50 cm (30-60 cm) uzunluğunda, hepatic fleksura ile splenic fleksura arasındaki bölümdür. Transvers kolonun tamamı peritonla örtülüdür ve mezokolon ile karın arka

duvarına tutunur. Transvers kolonun sağ ucu duodenum ikinci parçasına ve pankreas başına tutunmuştur.

İnen kolon ortalama 25 cm uzunluğundadır ve splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Yan ve ön yüzü periton ile örtülü olup, arka yüzü gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına yapışıkır. Sigmoid kolonun, ortalama uzunluğu 40 cm olup, çap olarak kolonun en dar yeridir. Krista iliaka hizasında başlar, üçüncü sakral vertebra hizasında rektumda sonlanır. Mezokolon ile karın arka duvarına tutunur, tamamı peritonla sarılıdır. Ortalama 12-15 cm uzunluğunda olan rektum, üçüncü sakral vertebra hizasından başlar ve anal kanala kadar uzanır. Rektumun 2/3 üst kısmı peritonla örtülüdür. Ön yüzü örten periton mesaneye geçerek erkekte “excavatio rectovezicalis”i, uterusu geçerek kadında “excavatio rectouterina (Douglas çukuru)”yı oluşturur. Arka yüzde ise sigmoid kolona kadar retroperitonealdir. Burada dördüncü sakral vertebra korpusundan başlayıp o bölgedeki damar ve sinirleri örterek rektuma uzanan Waldeyer fasyası vardır. Retroperitoneal rektumun önünde ise erkekte mesaneye, kadında vaginaya uzanan Denonvilier fasyası bulunur (7,8).

Kalın barsaklar inferior ve superior mezenterik arterden beslenir. Çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısının kanlanmasını superior mezenterik arterin ileokolik, sağ kolik ve orta kolik dalları; sol fleksura, inen kolon, sigmoid, rektosigmoid ve rektumun proksimalinin kanlanmasını inferior mezenterik arterin sol kolik, sigmoid ve superior hemoroidal dalları sağlar. Rektumun orta 1/3'lük kısmı arteria hemoroidalis media, alt 1/3'lük kısmı ise arteria pudenda internanın dalı olan arteria hemoroidalis inferior ile beslenir. Kalın barsağın tamamında kolonun tüm arterleri kendilerine komşu arterlerle, anastomoz yapar, bunlara “Drummond'un marjinal arterleri” adı verilir. Sol ve orta kolik arterler

birbirine dal vererek Riolan kavsini oluşturur. Arterler kolon duvarına ulaşmadan önce vasa recta'ları oluşturur.

Kolonun venöz dönüşü bu arterlere eşlik eden venlerle olur ve portal sisteme dökülürler. Superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve vena lienalis portal sistemi oluşturur. Rektumun ve anal kanalın çevresindeki ven pleksusundan çıkan dalların bir kısmı medial ve inferior rektal venler ile internal iliak vene, superior rektal ven ile inferior mezenterik vene dökülür (7,8).

Kalın barsak lenfatikleri epikolik lenf düğümleri, parakolik lenf düğümleri, intermediyer ve esas lenf düğümleri, dört ana lenf düğümü grubunda toplandıktan sonra cysterna chyli aracılığıyla venöz sisteme dökülür. Rektuma ait lenf drenajı, bu organı besleyen kan damarlarını takip eder. Üst 1/3'e ait lenfatikler aorta etrafındaki lenf bezlerine, orta 1/3'e ait lenfatikler pelvis yan duvarı üzerindeki lenf bezlerine, alt 1/3'e ait olanlar ise arteria iliaka interna etrafındaki lenf düğümleri drene olurlar (7,8).

Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. T7-12 den çıkan sempatik lifler submukozal (Meissner) ve miyenterik (Auerbach) sinir ağlarında sonlanır. Sempatik sistem, sekresyonu ve hareketleri inhibe eder. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile, sol kolonda ise L1-3'den gelen liflerle sağlanır. Parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir ve glandlarda sekresyonu, kas tabakasında ise hareketleri uyarır, ileokolik sfinkterde inhibitör etki yapar. Rektum ve anal kanal üst kısımları sempatik trunkusun lomber kısmından ve superior hipogastrik pleksustan sempatik dallarını, pelvik splantik sinirlerden parasempatik dallarını alırlar. Alt kısımları ise hipogastrik sinir yoluyla sempatik innervasyon, S2-4 den çıkan liflerle parasempatik innervasyon alır (6-8).

3.1.3. Histoloji

Kalın barsak duvarı mukoza, submukoza, muskularis propriaya ve seroza (rektumda perimuskuler doku) olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır. Mukoza epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır (3,7,8).

1. Mukoza: Mukozanın yüzeyi tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşeli olup absorbtif hücreler ve goblet hücreleri içerir. Mukozal yüzeye açılan Lieberkühn kripleri de olgun absorbtif hücreler ve goblet hücreleriyle devam eder. Ayrıca olgunlaşmamış ve indiferansiye öncü hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleri de kriplerin bazalinde bol miktarda bulunur. Absorbtif hücreler su ve elektrolitleri absorbe ederken goblet hücreleri müsin sentezleyerek, depo ve salınımından sorumludurlar. Olgunlaşmamış hücreler diğer bütün epitel hücrelerin öncülüdür. Goblet hücresi kolon mukozasında ince barsak mukozasından daha fazladır. Çekum ve proksimal sağ kolonda bulunan paneth hücrelerinin çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü bulunur ve lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içerir. Endokrin hücreler proksimal ve distal kolonda, özellikle rektumda bulunur.

Lamina propriada kollajen lifler, düz kas demetleri, sinirler, kapillerler ve lenfatikler arasında seyrek dağılım gösteren lenfosit, plazma hücresi, histiyosit ve mast hücreleri mevcuttur. Lamina propria germinal merkezleri olan, boyutları yaş ile değişen, rektumda daha büyük ve sayıca daha fazla olma eğiliminde olan lenfoid nodüller içerebilir. Muskularis mukoza kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir lifleri içerir (3,7,8).

2. Submukoza: Lamina propriadaki hücelere sahip, nöral (Meissner) pleksusu bulunan, gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır (3,7,8).

3. *Kas Tabakası*: İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan oluşmuştur ve bunların arasında myenterik (Auerbach) pleksus bulunmaktadır (3,7,8).

4. *Seroza*: Tek sıralı yassılaştırmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli periton, kan damarları ve lenfatikler içeren fibroelastik dokudan oluşur. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sararken, inen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ile anal kanal retroperitonealdir (3,7,8).

3.1.4. Fizyoloji

Kalın barsakların başlıca görevleri depolama, emilim, taşıma, salgılamadır. Kalın barsak proksimalde ileoçekal kapak distalde anal sfinkterler arasında bir kapalı geniş lümen halinde olup, en önemli işlevi emilimi gerçekleştirmektir. *Emilim*: Hergün yaklaşık 600-1000 ml ileum içeriği kolona geçer. Bunun %90'ı sudur. Ancak dışkı ile atılan su miktarı 180 ml düzeyindedir. Su emiliminin hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda meydana gelir. Ayrıca kolondan sodyum, klorür, sakkaroz ve laktoz emilir. *Salgılama*: Klorür emilimi karşısında az miktarda bikarbonat lümene verilerek ortamın alkali olması sağlanır (pH 8-8. 4). Potasyum, salgılanan mukus ile lümene geçer. *Depolama*: Kalın barsaklar dışkı ve bazı gazları depolar. Normal dışkının %70'i su, %30'u ise katı maddeden oluşur. *Haraket*: Kalın barsaklarda itici ve itici olmayan tip olmak üzere iki farklı hareket görülür. İtici olmayan hareketlerle haustraların sırayla kasılmasıyla kolon içeriğinin karışması ve sıvı-elektrolit emilimi ve değişimi için mukoza teması sağlanmış olur. İtici tip hareketlerle içerik distale doğru taşınır. Bu taşınma birden fazla haustranın birlikte kasılması, kütleli itme ve peristaltik hareketlerle olur. Ender olarak antiperistaltik hareketler de görülebilir. Normalde ağızdan alınan gıda 4.5 saatte çekuma gelir, 6 saat içinde çıkan kolonu doldurur, sağ fleksuraya erişir, 12 saatte sol fleksuraya varır ve yaklaşık 20 saatte rektosigmoide ulaşır (3,8).

3.2. Kolorektal Tümörler

Tablo 1- Kolorektal tümörlerin histopatolojik sınıflaması (WHO Sınıflaması)

KOLOREKTAL TÜMÖRLER	
EPİTELYAL TÜMÖRLER	
-Adenomlar	
	.Tubuler
	.Villöz
	.Tubulovillöz
	.Serrated
-İntraepitelyal Neoplazi(displazi)	
-Kronik inflamatuvar hastalıkla ilişkili	
	.Düşük dereceli glandüler intraepitelyal neoplazi
	.Yüksek dereceli glandüler intraepitelyal neoplazi
-Karsinom	
	. Adenokarsinom
	.Müsinöz adenokarsinom
	.Taşlı yüzük hücreli karsinom
	.Küçük hücreli karsinom
	.Adenoskuamöz karsinom
	.Medüller karsinom
	.İndiferansiye karsinom
-Karsinoid	
	.EC-hücre, serotonin üreten tümör
	.L-hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/YY üreten tümör
	.Diğerleri
-Mikst karsinoid-adenokarsinom	
-Diğerleri	
EPİTELYAL OLMAYAN TÜMÖRLER	
	.Lipom
	.Leiomyom
	.Gastrointestinal stromal tümör
	.Leiomyosarkom
	.Anjiosarkom
	.Kaposi sarkomu
	.Malign Melanom
SEKONDER TÜMÖRLER	
-Polipler	
	.Hiperplastik polip
	.Peutz-Jeghers
	.Juvenil polip

3.2.1. Polipler

3.2.1.1. Serrated Polipler

Longacre ve Fenoglio-Preiser kolorektal bölgede 3 tip “serrated” polip tanımlamışlardır: hiperplastik polip, mikst hiperplastik-adenomatöz polip ve “serrated” adenom. Serrated neoplazi sürecindeki öncül lezyonlar “serrated” yapıya sahip bir polip spektrumundan oluşmaktadır ve bu nedenle bu poliplere “serrated” polipler adı verilmiştir (9-12).

3.2.1.1.1. Hiperplastik Polipler (HP)

Benign epitelyal proliferasyonlardır. Sıklıkla rektum yerleşimli olup, sigmoid kolonda da bulunabilirler. Proksimal kolonda daha az görülürler. Çoğu küçük boyutlu hiperplastik polipler (3-6mm) sıklıkla semptomsuzdur. Kolonoskopi sırasında tespit edilirler. Hiperplastik poliplerin 40 yaşından sonra görülme sıklığı artar. Makroskopik olarak çevre mukoza ile aynı renkte ya da daha soluk renkli, küçük tümsek şeklindedir. Nadiren saplı olabilirler. Mikroskopik olarak iyi diferansiye goblet hücreleri ve absorbtif epitel ile döşeli, dar lamina propria ile birbirinden ayrılan çok sayıda kript içerirler. Her iki tip hücrenin de nükleusu bazalde yerleşmiş olup benign karakterdedir (12). Nadiren çok sıralı olabilirler. Kolumnar hücreler belirgin sınırlara sahip eozinofilik sitoplazmalıdır. Apikal müsün vakuollerine sahip olabilirler. Kriptlerin temelinde paneth hücreleri bulunabilir. Genellikle subepitelyal kollajen tabakası kalınlaşmıştır. Mitoz kriptlerin 2/3 alt kısmında lokalizedir. Yüzeyde asla görülmez. Kriptlerin bazal kısmındaki hücrelerde, nükleer irileşme, kümelenme, çevre normal mukozaya oranla mitoz oranında artış görülür ki, bu bulgular hiperplastik polipte adenomatöz değişiklik olarak değerlendirilmemelidir. Genel olarak premalign lezyon olarak kabul edilmemelerine rağmen, bazı alttıplerinin

özellikle “serrated” neoplazi spektrumunda yer alabileceklerini gösteren çalışmalar literatürde giderek artmaktadır (10).

Sapsız “serrated” Polip/Adenom: Tehlikeli hiperplastik polip tanımı ilk olarak Torlakovic ve Snover (9) tarafından ortaya atılmıştır. Bu araştırmacılar, Hiperplastik Polipozis Sendromunda görülen hiperplastik poliplerin klasik hiperplastik poliplerden farklı olduğunu ve sendromun “serrated” adenomatöz polipozis olarak adlandırılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bu tip hiperplastik polipler, büyük çaplı, kript epitelinde testere dişi benzeri görünüm ve kript dilatasyonu gösteren, horizontal kript bulunduran, subepitelyal kalın kollagen bandın bulunmadığı, müsin sekresyonu artmış, hiperprolifere yapıda olup, endokrin hücre içermeyen polipler olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarında, bu lezyonların tüm “serrated” poliplerin %18’ini oluşturduklarını göstermişler, bu poliplere hiperplastik polip yerine sesil “serrated” adenom adının verilmesini önermişlerdir (9). Sapsız serrated adenomun karakteristik özellikleri; kript bazalinde aşırı testere dişi görünümü, yüzeyde villöz/papiller yapının artması, kript dallanmasında artış, horizontal kript yerleşimi, kript dilatasyonu, epitel/stroma oranında artış (> %50), kript proksimalinde mitoz ve büyük veziküler nükleus ve belirgin nükleolle karakterize sitolojik atipi varlığı müsin yapımında artış olarak bildirilmiştir. Bu kriterlerden 4 ya da daha fazlasının bulunması durumunda hiperplastik polip varyantının; “saplı serrated adenom” olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu görüşlere destek olacak şekilde, daha sonraki yıllarda da, sağ kolon yerleşimli hiperplastik poliplerin mikrosatellit dengesizliği gösteren kolorektal adenokarsinomalarla ilişkisine dair kanıtlar elde edilmiştir (12).

3.2.1.1.2. Serrated Adenom

Diğer adenomatöz poliplere göre oldukça yeni tanımlanmıştır (9-13). Morfolojik olarak yapısal özellikleri hiperplastik poliplere benzerken, sitolojik özellikleri adenomatöz poliplere benzemektedirler. Sıklığı %0,6-1,3 olarak bildirilmiştir. Makroskopik olarak saplı veya sessil olabilirler. Ortalama çap 2-10 mm arasındadır. Mikroskopik olarak küçük büyütmede kript epitelinde testere dişi benzeri "serrated" görünüm dikkati çeker, ancak hiperplastik poliplere kıyasla kriptler daha uzamış, dilate görünümde olup daha kompleks dallanma gösterirler. Sitoplazmik eozinofili dikkat çekicidir. Büyük büyütmede, kriptleri döşeyen stratifiye epitel daha immatür ve displastiktir ve nükleuslar daha büyük olup, belirgin nükleol ve atipi gösterirler. Özellikle kriptlerin luminal kısmını döşeyen epitelde bu değişikliklerin görülmesi hiperplastik poliplerden ayırımında çok değerli bir bulgudur. Bu poliplerde tübüler ya da villöz komponente rastlanabilmekle birlikte, düşük düzeyde mikrosatellit dengesizlik varlığı ve müsin yapısındaki değişiklik "serrated" adenomların ayrı bir karakteristik özelliğidir. Kaynaklarda, "serrated" adenomlarda da %7-15 oranında karsinoma in situya eşdeğer ağır displastik odaklara rastlanabileceği bildirilmektedir (10-12).

3.2.1.1.3. Mikst Hiperplastik-Adenomatöz Polip

Klasik adenom ve hiperplastik polibin birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Nadirdir, %0.6 oranında görülür. 0.2-7.5 cm boyutlara sahip olabilir. %35'i sapsız, %65'i saplıdır. %10'u kanser odaklarına sahiptir. Hem hiperplastik polip alanları hem de adenom alanları bulundurmaktadır. Küçük büyütmede, klasik hiperplastik poliplere benzer. Uzamış ve genişlemiş kriptler bulunur. Hiperplastik poliplere göre daha villiform ve daha kompleks yapıdadırlar. Kolumnar hücreler, goblet hücrelerine göre baskındır, eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Hiperplastik polipte görülen

subepitelyal kollajen kalınlaşması yoktur. En ayırıcı görünümü nükleuslardır. Hiperplastik polipten daha fazla klasik adenomdan daha az atipiye sahiptir. Hiperplastik poliplerde, nükleus oval veya yuvarlak bazofilik olup, çok az yarıklanma ile, bazalde yerleşmiştir. Nükleolus belirsizdir. Aksine serrated adenomda, nükleus uzamış ve daha ovaldır. Fokal yarıklanmalar gösterir ve sıklıkla daha belirgin veziküle nükleole sahiptir. Mitoz üst kriptlerde ve yüzeyde nadiren görülebilir (10). Torlakoviç ve arkadaşlarının (12) hiperplastik polip ve serrated adenom arasındaki ayrımında serrated adenom lehine bulgular; kriptlerde bazalde daha belirgin olmak üzere genişleme, muskularis mukoza üstünde horizontal yerleşimli kriptler, yuvarlak nükleuslu ve veziküle nukleollü hücrelerle, eozinofilik sitoplazmalı kolumnar hücrelerin varlığıdır. Kaynaklarda, rektosigmoidin proksimalinde yerleşmiş büyük boyutlu hiperplastik poliplerin, 1 santimetreden büyük çaplı herhangi bir “serrated” lezyonun, mikst polip, “serrated” adenom, sesil “serrated” poliplerin total olarak çıkarılmaları ve izlenmeleri önerilmektedir (9,11,13). Ayrıca, bu poliplerin moleküler temellerine yönelik çalışmalarda, kolondaki lokalizasyonları ile moleküler mekanizmaları arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Buna göre sağ kolon lokalizasyonlu olanların DNA dizisinde dengesizlik, sol kolon lokalizasyonluların ise birçok tümör süpressör gen ve onkogen mutasyonlarının birikimi ile ortaya çıkan kromozomal dengesizlik gösterdiği anlaşılmaktadır (9,12,14-17).

3.2.1.2. Hamartomatöz Polipler

3.2.1.2.1 Peutz-Jeghers Polipleri

Mide, ince barsak ve kolonda görülebilen hamartomatöz lezyondur. Sıklıkla Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda saptanır. Soliter olarak bulunabilir. Peutz-Jeghers sendromu otozomal dominant geçişlidir. Gastrointestinal kanalda hamartomatöz polip, mukokutanöz pigmentasyon, kadın hastalarda overin seks- kord tümörü, meme

karsinomu ve uterus adenokarsinomu ile birlikte olabilirken, erkeklerde testiküler sertoli hücreli tümör ile birlikte olabilir. Karsinom gelişme sıklığı %22-50 dir. Bu karsinomlar, sindirim kanalında ve sindirim kanalı dışında (pankreas, barsak, meme, over, serviks, uterus ve tiroid) oluşabilirler. 1- 3.5 cm çapında saplı veya sapsız olabilirler. Muskularis mukozada düz kas çatısı dallanır. Küçük büyütmede çam ağacına benzer görünüm oluşturur. Epitel komponenti, polip alanlarında barsak epitelinin normal alanlarına benzer. İnce barsakta da epitel, goblet hücreleri, absortif hücreler, endokrin hücreler ve paneth hücrelerinden oluşur. Kalın barsakta, epitel baskın olarak goblet hücre tipindedir. Sıklıkla baskın tip hiperplastik goblet hücre tipiyle döşeli dallanmış kriptler oluşturur. Peutz-Jeghers sendromu içinde, adenomatöz ve karsinomatöz alanlar % 6-12 oranında rapor edilmiştir (10) .

3.2.1.2.2. Cowden Hastalığı

Cowden hastalığı, ince barsak ve kalın barsak polipleri ile birlikte dir. Meme karsinomu, tiroid karsinomu, fasial trikolemmoma, akrall keratozis ve oral mukozal papillomatozis eşlik eden lezyonlardır. Gastro intestinal polipler %35 olguda görülür. Hamartomatöz olarak gruplanmıştır. Cowden hastalığındaki poliplerin malignite potansiyeli yoktur (10) .

3.2.1.2.3. Juvenil Polip

Rektumda yerleşmiş soliter bir kitle şeklindedir. Genellikle ilk iki dekatta görülür. Kolonda sınırlı olabildiği gibi mide ve ince barsakta da olabilir. Kanama en sık bulgudur. Kolon karsinomu gelişme riski artar. Makroskopik olarak saplı, nadiren sapsız, genellikle 3 cm'den küçük tümörlerdir. Düz parlak yüzeye sahip, kırmızı-sarımsı renktedir. Kesit yüzeyi sıklıkla kistiktir ve sıvıyla doludur. Mikroskopik olarak, inflamatuvar bir stromada, kistik dilate ve kıvrımlı bezler vardır. Hiperplastik poliptekine benzer rejeneratif eozinofilik hücreler bulunur. Stromada genellikle akut-

kronik iltihabi hücre infiltrasyonu ve granülasyon dokusu mevcuttur. Genişlemiş bezler stroma içine açıldığında yabancı cisim tipi dev hücreler oluşur. Nadiren kemik metaplazi olabilir. Non neoplastik olmasına rağmen nadir olgularda adenomatöz transformasyon ve hatta karsinom gelişimi bildirilmiştir. Jüvenil polipozisli hastalarda poliplerin %15-30'un da adenomatöz değişiklik rapor edilmiştir. Bazı olgularda ise serrated adenom ve hiperplastik polipler de bildirilmiştir. Küçük ve erken jüvenil polipler, histolojik olarak inflamatuvar poliplerden ayrılamazlar (10) .

3.2.1.3. Ganglionöroma

Soliter veya daha sık olarak çok sayıdaki (ganglionöromatozis) lezyonlardır. İnce barsak ve kalın barsakta yerleşebilir. Bunlar çok nadirdir. Von Recklinghausen ve MEN tip II B ile birlikte olabilir (10).

3.2.1.4. İnflamatuvar Polip

Barsağın inflamatuvar bozuklukları sonucu gelişir. Ülseratif kolit, crohn hastalığı, amebiazis, iskemik hastalıklar ve schistozomiazis ile ülser çevresinde ve cerrahi anastomoz bölgelerinde olabilir. Ülseratif kolit ve crohn hastalığında mukoza ve/veya submukozada bulunabilir. Mukoza inaktif inflamatuvar barsak hastalığı bulguları gösterebilir. Epitelyal kriplerde apse ile birlikte inflamatuvar stroma bulunabilir. İnflamatuvar polipler yuvarlak nodüller veya granülasyon dokusu üzerini döşeyen epitelden ibarettir. Bazen erken jüvenil poliplere benzerler. Nadiren korkunç dev hücrelerle sarkomu andırırlar. En fazla inflamatuvar barsak hastalığında görülür. Genellikle soliter ve 2 cm'den küçüktür. Histolojik olarak korkunç dev hücreler, iğsi, epiteloid ve geniş ganglion benzeri veya multinükleer hücreler, fibroblastik veya granülasyon dokusundan oluşan stroma içindedir. Mitoz nadirdir ve atipik mitoz yoktur. Maligniteden korkunç dev hücrelerin odaklaşma paterni, mitoz sayısının az

olması, atipik mitoz yokluğu, soliter oluşum, küçük boyutlu olması ve inflamatuvar barsak hastalığı ile ayrılır (10).

3.2.1.5. İnflamatuvar Polip Sonrası Gelişen Mukozal Prolapsus

İnflamatuvar kap polip; rektosigmoid bölgede, distal kolonda sınırlıdır. Sapsız, soliter veya multipl olabilir. Yüzeyleri erezyone olup, fibrinopürülan inflamatuvar kabarıklık şeklinde görülür. Polipte akut ve kronik iltihabi hücre infiltrasyonu, muskularis mukozada proliferasyon ve lamina propriada fibromusküler obliterasyon görülür. Epitelyal komponent, hiperplastik değişiklik gösterir. Goblet hücre hiperplazisi ve bezlerde kıvrımlar görülür (10).

İnflamatuvar myoglandüler polipler; distal kolonda lokalizedirler. Nadiren ileumda bulunurlar. Barsak tıkanıklığına neden olabilirler. Tek ve genellikle sapsızdır. Yüzeyi erozyone, fibrinopürülan kabarıklık şeklindedir. Prolifere epitel ile döşeli dilate ve dallanmış bezler ile karakterizedir (10).

Divertiküler polipler; divertikül alanlarından gelişir. Makroskopik olarak adenomla karıştırılabilir. Pseudosarkomatöz değişiklikler de bildirilmiştir (10).

3.2.1.6. İnflamatuvar Fibroid Polip

Eozinofilik granülom, submukozada fibrom, hemanjioperisitom, inflamatuvar pseudotümör ve fibrom da denir. İnce barsak, mide ve daha az olarak kalın barsakta yerleşen benign tümör kitlesidir. 1.5-13 cm boyutlarında (ortalama 3-4 cm) olup sıklıkla submukozaya sınırlıdır. Mukoza, muskularis propria ve serozaya uzanabilir. Makroskopik olarak sarımsı, gri renkte olup, mukoza ülseri olabilir. Mikroskopik olarak, değişik yoğunlukta vasküler komponent ve inflamatuvar infiltrat içeren mezenkimal lezyonlardır. İnflamatuvar infiltrat eozinofil, lenfosit, plazma hücresi, makrofajlar ve mast hücrelerinden oluşur. Damarlar belirgin olabilir. Yumuşak doku

ile ayrılan genişlemiş kan damarları vardır. İğsi hücreler vimentin, düz kas aktini, kas spesifik aktin ile pozitif, fakat S-100 ve desmin ile negatiftir (10).

3.2.1.7. Cronkhite-Canada Sendromu

Gastrointestinal poliposis, alopesi, tırnak atrofisi ve deri hiperpigmentasyonu ile karakterize herediter olmayan bir hastalıktır. Histolojik olarak dilate ve kıvrımlı bezler juvenil polibe benzer. Farklı olarak non polipoid mukozada kistik bezler içerir. Adenomatöz değişiklik ve kolorektal adenokarsinom gelişebilir (10).

3.2.1.8. Lenfoid Polip

Başlıca rektumda mukoza ve submukozada yerleşmiştir. %80 i tek, sapsız benign lezyonlardır. Saplı ve/veya birden fazla olabilir. Aktif germinal merkezli, belirgin lenfoid foliküller içerir (10).

3.2.2. Neoplastik Polipler (Adenom)

Kolorektal karsinogenezin genetik değişikliklerin birikimi ile normal mukozadan karsinomaya doğru ilerleyen farklı morfolojik değişikliklere yol açarak farklı lezyonların gelişimi ile karakterli bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Adenom <1cm ise % 0.5, 1-1.9 cm ise % 5, 2 cm ve üstü ise % 10 invaziv karsinom gelişme riski taşır. Ayrıca tübüler (%2-3), tübülovillöz (%6-8) ve villöz adenomda da (%10-18) malignite riski artar (10). Adenoma-karsinoma sürecinde morfolojik olarak tanımlanan en erken öncül lezyon “aberrant kript odağı”dır (10-12).

3.2.2.1 Aberrant Kript Odağı

Kolorektumda epitelyal neoplazinin en erken morfolojik öncülü olarak kabul edilen aberrant kript odağının normal kolon mukozası ve adenomatöz polip arasında bir geçiş lezyonu olduğu düşünülmektedir (10,11,21,22). Kolorektal karsinogenezdeki rolü, bazı aberrant kript odaklarında displazinin ve kolorektal kanserde gözlenen bazı genetik ve epigenetik değişikliklerin (Aberrant kript odağı

değişiklikleri, K-ras mutasyonları, MSI ve p16 geni ve diğer CpG adalarının metilasyonu gibi) saptanması ile desteklenmektedir. Aberrant kript odağı tek bir kript ya da 200 veya daha fazla kriptten oluşabilir. Yüzey düz ya da hafif kabarık olabilir. Mikroskopik olarak hiperplastik (heteroplastik/ nondisplastik), displastik ve mikst tipleri vardır. Aberrant kript odağının %65-95'inin hiperplastik özellikte olduğu bildirilmektedir. Displastik aberrant kript odağı, FAP olgularında sporadik kolorektal kanserlere göre daha sık görülmektedir (12) .

3.2.2.2 Adenom

Kolorektumda neoplastik polipler, epitelyal proliferasyon ve proliferatif epitelde displazi gelişimi ile karakterizedir ve adenomatöz polip veya adenom olarak adlandırılırlar (10-12,23). Adenomatöz polipler gerçek neoplastik lezyon olup, karsinom öncülleridirler. Kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunun adenomatöz poliplerden geliştiği düşünülmektedir. Kolorektal adenokarsinom görülme sıklığı yüksek olan ülkelerde kolonda adenomatöz polip görülme sıklığının da yüksek olması, adenomatöz polip gelişen hastalarda kolorektal karsinom gelişimi riskinin artması, adenomatöz poliplerin karsinoma göre daha genç yaş grubunda görülmesi, kolonoskopik polipektomi yapılan hastalarda kolorektal kanser sıklığında azalma bildirilmesi gibi bulgular da bunu desteklemektedir. Adenomatöz polip görülme sıklığı 40 yaş öncesi yaklaşık %20-30 iken, 60 yaştan sonra %40-50'dir (11). Kadın ve erkeklerde eşit oranda izlenir. Adenomatöz polipler histolojik olarak epitelde hipersellülarite, hiperkromatik nükleus, değişik derecelerde stratifikasyon ve polarite kaybı ile karakterlidir (11,12,23).

Tübüler Adenom (TA): Genellikle çıkıntı şeklinde, yuvarlak ve sapsız ya da düz olurlar. Mikroskopik olarak displastik glandüler komponent luminal yüzeyin en az %80'ini oluşturur. Saplı tübüler adenomda sap, normal kolon mukozasından

oluşur, adenomatöz epitel ise polipin baş kısmında yer alır. Nadiren çapları 2,5 cm'yi geçebilir (3,10-12).

Villöz Adenom (VA): Tipik olarak sapsızdırlar ve 10 cm gibi büyük çaplara ulaşabilirler. Mikroskopik olarak displastik glandüler epitelle döşeli ince villöz uzantılar luminal yüzeyin %80'inden fazlasını oluşturur. Villöz uzantılar normal kolorektal mukozanın iki katından daha fazla yüksekliktedir (3,10-12).

Tübülovillöz Adenom (TVA): Tübüler ve villöz komponentlerin % 80/% 20 ile % 20/% 80 arasındaki oranda bir arada bulunmasıyla tanımlanır (3,10-12).

Yassı Adenom: Küçük olduğunda yüksek dereceli displazi eğilimi gösterirler. Küçük malignitelerin prekürsörü olabilirler. Hızlı büyüyerek derine doğru ilerlerler. Görülme sıklığı %2.8-24 dür. Makroskopik olarak düz veya sıklıkla santral çöküntü alanına sahip plak şeklinde ve genellikle 1cm'den küçüktürler. Kolonoskopi ile kolayca atlanabilirler. Histolojik olarak polipoid veya ekzofitik büyüme paterni yoktur. Plak benzeri görünür. Vertikal uzandığı zaman asla yanındaki nonneoplastik epitelin iki katından daha kalın değildir. Karakteristik olarak tubuler adenomlardır. Kriptlerin luminal yüzeyleri adenomatöz veya displastik epitelle döşelidir (3,10-12).

3.2.2.3. Kolorektal İntraepitelyal Neoplazi

Adenom içinde hafiften ağıra dek değişen displazi odağı ve devamında karsinom odağı görülebilir, karsinom odağı öncü değişikliklerin sürekliliği şeklinde gelişir (12). Adenom alanlarında yüksek dereceli displazi ve invaziv karsinom sıklığı %5-12.5'dur (10). Malign polip terminolojisi invaziv karsinom bulunduran polipler için kullanılmaktadır. Mukozal karsinomların metastaz yapma potansiyelinin bulunmaması nedeniyle intraepitelyal ya da intramukozal karsinom odağı içeren adenomlar yer almamaktadır. Kolorektal kanserde ise, pTis intramukozal karsinomlar için kullanılmakta ve kolorektal mukozanın özelliğinden ötürü, mukozal invazyon

lenf düğümü metastazına neden olmamaktadır. TNM evreleme sistemine göre pTis (is: in situ) glandüler bazal membranla sınırlı malign hücreler (intraepitelyal karsinom) ile mukozal lamina propriaya infiltre olan malign hücreleri (intramukozal karsinom) kapsamaktadır. Muskularis mukozaya infiltre olan ancak onu geçmeyen tümörler de intramukozal karsinom olarak değerlendirilmekte ve Tis kategorisinde yer almaktadır. Muskularis mukoza penetrasyonu ya da submukozaya invazyon ise pT1 olarak değerlendirilmektedir. Yüksek dereceli displazi ile intraepitelyal karsinom sıklıkla eş anlamlı terimler olarak kullanılmaktadır. Burada dikkati çeken nokta, kolorektal bölge dışında, neredeyse tüm organ sistemlerinde, karsinoma in situ, bazal membranı penetre etmeyen maligniteler, invaziv karsinom ise stromayı invaze eden tümörler için kullanılan terimler olmalarıdır (11). Stromal invazyon diğer tüm maligniteler için son derece önemli bir parametredir çünkü stromadaki lenfatikleri invaze etme olasılığını ortaya koymaktadır. Ancak, karsinoma in situ terimiyle hem intraepitelyal karsinom, hem de intramukozal karsinomdan söz edilebiliyor olması, değerlendirmede karışıklıklara neden olabilecektir. Bu nedenle, intraepitelyal karsinom ve intramukozal karsinom terminolojisinin de in situ karsinomun (pTis) yanısıra kullanılması önerilmektedir (12)

3.2.2.4. Herediter Sendromlar

Kolorektal kanser gelişim sürecinde birçok herediter sendromun da yer aldığı bilinmektedir. Bunlar içerisinde, özellikle moleküler temelleri ve öncül lezyonları açısından önemli olduğu düşünülen üç sendrom, Familyal Adenomatöz Polipozis, Herediter Non-Polipozis Kolorektal karsinom (HNPCC), Hiperplastik Polipozistir (12).

3.2.2.4.1. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

“Adenomatosis Polyposis Coli” (APC) geninde germline mutasyon sonucu görülen, nadir otozomal dominant geçişli kalıtsal bir sendromdur (18,20). FAP olgularında germline APC mutasyonuna kolon kanser hücresinde kalan allelde somatik mutasyon veya delesyon eşlik eder. FAP’da kalan allelde izlenen somatik gen mutasyonu veya delesyon desmoid tümör, duodenal adenom, gastrik veya periampuller karsinom gibi ekstrakolonik malignitelerle ilgilidir. Hastalarda ikinci veya üçüncü dekatta yüzlerce veya binlerce polip gelişimi ile karakterlidir. Sporadik kolorektal karsinoma göre daha erken yaşta karsinom gelişimi gözlenir. Bu sendromda görülen polipler sporadik adenomlarla benzerdir. Olgularda kolon mukozasında Aberan Kript Odağı, Oligokriptal Adenom gibi erken prekürsör lezyonlara sıklıkla rastlanır. APC geninde mutasyonun bulunduğu alana göre değişen fenotipik varyantları tanımlanmıştır. Gardner sendromu olarak bilinen, FAP’in farklı bir fenotipik varyantında kolorektal polipozis yanı sıra osteoma, fibroma ve epidermoid kistler görülmektedir. FAP’ın diğer bir varyantı olan Turcot sendromunda da Medulloblastom ve Kolorektal Kanser birlikteliği gözlenirken genetik defektin germline APC mutasyonu olduğu gösterilmiştir (12).

3.2.2.4.2. Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC):

Kolorektal kanserlerin %5-10 kadarını oluşturur (12,24). Otozomal dominant geçişlidir. HNPCC’de MMR genlerde (hMSH2, hMLH1,hPMS1, hPMS2, hMSH6) bir allelde germline mutasyon vardır ve defektif MMR ve RER+ fenotip için diğer allelde somatik mutasyon gerekmektedir. DNA MMR fonksiyonunun kaybı genom boyunca hızla mutasyonların oluşmasına (özellikle mono-dinukleotid tekrar sekansları olan genlerde) ve tanımlayıcı bir öncül lezyon oluşmadan ya da saptanamadan hızla adenokarsinom gelişimine yol açmaktadır. HNPCC’de hemen

hemen tüm olgularda mikrosatellit instabilite gösterilmiştir. HNPCC olguları 1991 ve 1999 yıllarında “International Collaborative Group on HNPCC” tarafından belirlenen Amsterdam kriterlerine göre değerlendirilmektedir. Buna göre;

1. Kolorektal kanser biri birinci derecede olmak üzere ailede en azından 3 kişide olmalı,
2. En azından iki jenerasyonda gözlenmeli,
3. En azından biri 50 yaş öncesinde tanı almış olmalıdır (3,10-12).

3.2.2.4.3. Hiperplastik Polipozis

Kolorektumda yaygın, büyük çaplı, özellikle proksimali tutan ve genellikle ailevi karakterde multipl hiperplastik polip varlığıyla karakterli sendromdur (16,17). Buradaki hiperplastik polipler rektosigmoidde sık görülen soliter hiperplastik poliplere göre daha büyük çapa sahip, proksimal kolonda yaygın olabilen ve epitelde displastik değişiklikler gösterebilen kanser öncüsü lezyonlardır. WHO (11) tarafından önerilen tanı kriterleri şunlardır:

1. Sigmoid kolonun proksimalinde ikisinin çapı 10 mm’den büyük en az 5 hiperplastik polip
2. Birinci derecede akrabasında Hiperplastik Polipozis olan bir bireyde sigmoid kolon proksimalinde yerleşmiş herhangi bir sayıda hiperplastik polip
3. Tüm kolonda yaygın 30’un üzerinde herhangi bir çapta hiperplastik polip

Bunların çoğu histopatolojik olarak sık görülen soliter hiperplastik poliplerden çaplarının büyük olması dışında farksızdırlar. Proliferasyon zonu sporadik Hiperplastik polipozisdeki gibi kript bazalindedir ve kript proksimalinde epitelde “serrasyon” vardır. Küçük bir kısmında konvansiyonel adenom ya da “serrated” adenom özelliğinde displastik bir odak bulunabilir (12) .

3.2.3. Kolorektal Karsinomlar

3.2.3.1. Epidemiyoloji

Kolorektal karsinomlar gelişmiş ülkeler (Kuzey Amerika, Batı Avrupa, İskandinavya, Yeni Zelanda ve Avusturalya gibi) başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak rastlanan ve kanser ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumlu olan tümörlerdir. Amerika Birleşik Devletler'inde visseral kanserler arasında hem görülme sıklığı hem de kanserden ölüm sebepleri arasında 3. sıklıkta yer alırlar (1-3).

Yaşla birlikte görülme sıklığı da artar (ortalama tanı yaşı 62). Aile öyküsü, kronik inflamatuvar barsak hastalığı gibi öncül faktörler olmadıkça 40 yaş altında nadir görülürler. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Beyaz ırkta rektum adenokarsinomları artış gösterirken, siyah ırkta proksimal kolon yerleşimli kanserler daha sıktır (8,10,11,25).

3.2.3.2. Etyoloji

1. Diyet ve yaşam tarzı: Ülkeler arasındaki görülme sıklığındaki farklılık sebebiyle çevresel faktörler, özellikle de beslenme alışkanlıkları sorumlu tutulmuştur. Kolorektal kanser gelişiminde karbonhidrat ve yağdan zengin, antioksidan içermeyen, bitkisel liflerden fakir, vitamin ve eser elementlerden yoksun beslenme tarzı etkili olmaktadır (1-3,10,25).

2.Adenomlar: Adenomlar, epitelyal proliferasyon ve proliferen epitelde displastik değişiklikler gösteren kalın barsak epiteli ve destekleyici stroma içeren benign tümörlerdir. Adenomların kansere dönüşme riskini polipin çapı, histolojik tipi, atipi derecesi, sayısı belirler. Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı villöz adenomda %10-18, tubulovillöz adenomda %6-8, tubuler adenomda %2-3 şeklinde bulunmuştur. Bu oran, çapı 1 cm'nin altında olan tübüler adenomlarda % 0.3, tubulovillöz adenomlarda %1.5, villöz adenomlarda %2.5 iken 2 santimetrenin

üstündeki tübüler adenomlarda %6.5, tübülovillöz adenomlarda %11.4, villöz adenomlarda % 17'dir (3,10,11,25).

3.Genetik faktörler: Herediter kolorektal kanserler tüm vakaların %6-10'unu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar polipozis sendromları ile polip içermeyen ya da çok az sayıda polip içeren nonpolipozis sendromları şeklinde sınıflandırılabilir (11,25).

Herediter nonpolipozis kolorektal kanserler (HNPCC) otozomal dominant geçiş gösterirler ve Lynch sendromu olarak adlandırılırlar. Bunlar kolon dışı tümörlerle birlikte olup olmamalarına göre iki alt gruba ayrılırlar.

Lynch I: Genellikle erken (ortalama 45) yaşlarda başlayıp %70 oranında proksimal kolonu tutar. Kolon dışı tutulum görülmez.

Lynch II: Başta endometrium, over, üreter/renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem olmak üzere kolon dışı tümörlerin eşlik ettiği gruptur (11).

Herediter polipozis kolorektal kanserler (HPCC); Familial Adenomatöz Polipozis, Gardner sendromu (otozomal dominant) ve Turcot sendromu (otozomal resesif) zemininde gelişirler. Sporadik vakalara oranla daha genç yaşta ortaya çıkarlar (11).

4. Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bu grubun tipik örnekleridir. Ülseratif koliti olan hastalarda kalın barsak karsinomu, tüm kolorektal karsinomların yalnızca % 1'ini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada karsinom gelişme riski 10 yıl içinde %3, 20 yıl içinde %23, 35 yıl içinde %43 olarak bulunmuştur. Çocukluk çağında başlayan, 10 yıldan uzun süredir ve aralıksız devam eden tüm kolonu tutmuş olgularda risk daha yüksektir (3,10,25,26). Crohn hastalığında kalın barsak karsinomu gelişme riski, crohn hastalığı olmayanlara göre üç kat olmakla birlikte, ülseratif kolitten daha düşüktür. Kalın barsak karsinomu, crohn hastalığının da önemli bir komplikasyonudur (3,11,26).

5. *Radyasyon*: Karsinomun oluşmasında radyasyon tedavisi nadir fakat iyi tanımlanmış etyolojik bir nedendir (11).

6. *Diğer*: Asbest ve organik çözücülere maruziyet gibi mesleki faktörler, safra asiti artışı ve kolesistektomi, hormonal faktörler, üreterosigmoidostomi, ileostomi ve anastomozlar, bu grupta yer alır (7,8,26).

3.2.3.3. Lokalizasyon

Sıklıkla kolorektal kanserler sigmoid kolon ve rektuma lokalizedir. Son yıllarda proksimal kolon yerleşimli karsinomların görülme oranı artmıştır. Moleküler patolojide çekum, inen kolon ve transvers kolon yerleşimli tümörlerde ras mutasyonları yada kromozom dengesizliği yüksek seviyede tespit edilmiştir (11). Sağ kolon yerleşimli tümörler yaşlı hastalarda, siyah ırkta ve divertiküler hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir (3,11)

3.2.3.4. Kolorektal Karsinogenezis

Kolorektal karsinogenezde iki farklı yol tanımlanmıştır. Mutasyonlar, gerçekleştikleri genler ve birikim mekanizmaları itibarıyla farklı sayıda mutasyonun aşamalı olarak birikimi görülmektedir (1,2).

Sporadik kolorektal karsinomların yaklaşık %80'inde görülen APC/B-cathenin yolu Adenom–karsinom süreci olarak da adlandırılmaktadır. APC/B-cathenin yolunda bir seri onkogen ve tümör baskılayıcı gende mutasyonlar görülür. Lokalize bir epitel proliferasyonu ile başlayan süreç, artan displazi derecesinin eşlik ettiği küçük adenomların oluşumunun ardından bunların progresif olarak genişlemesiyle devam eder ve sonunda invaziv kansere dönüşür (1,2).

DNA tamir genlerinin inaktivasyonu ile ilişkili, mutasyonların birikiminin görüldüğü ikinci yol ise sporadik vakaların %10-15'inde saptanmıştır. Bu yolda

mutasyonlar farklı genlerde gerçekleşir. Tanımlanmış morfolojik değişimler yoktur (1,2).

3.2.3.5. Klinik Bulgular

Kolorektal karsinomların görülme sıklığı 50 yaş üzerinde giderek artar ve 80 yaşında maksimuma ulaşır. Ortalama görülme yaşı 62'dir. Erkeklerde biraz daha sık görülmektedir (3,7). Kolon karsinomlarında en sık bulgu dışkılama alışkanlıklarındaki değişme, rektal kanama ve anemidir. Karın ağrısı, yemeklerden sonra şişkinlik, bulantı, hazımsızlık gibi nonspesifik semptomlar görülebilmektedir. Sağ kolon tümörlerinde lümenin geniş olması, feçesin daha sıvı kıvamlı olması ve tümörün sıklıkla egzofitik büyüme göstermesi nedeniyle tıkaçıcı bulgular sık değildir. Sol kolon yerleşimli tümörlerde; lümenin darlığı, feçesin sert olması, tümörün barsak duvarı boyunca büyümesi konstipasyon bulgularına yol açarlar. Rektal kanama sık görülmekte olup, tümör yerleşimi distale yaklaştıkça kanama kırmızı renkte görülmektedir. Nonspesifik semptomlar akut apandisit, kolesistit veya peptik ülser ile karıştırılmasına ve tanının gecikmesine neden olabilir. Geç dönem rektum yerleşimli tümörlerde ağrılı dışkılama görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %5'i metastaza ait bulgular ile başvurabilir. Bunlar içinde kemik ağrısı, patolojik kırık, sarılık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri görülebilmektedir. Proktosigmoidoskopik inceleme ile tümörün erken evrede yakalanabilme şansı artmaktadır (3,7,10,11,25).

3.2.3.6. Makroskopik Bulgular

Kolorektal karsinomlar lümene doğru polipoid büyüme, infiltratif/ülseratif intramural büyüme, infiltratif büyümenin alt tipi olarak diffüz infiltratif/linitis plastica tipte büyüme gösterebilir yada kolorektal duvarı sarıp lümeni daraltabilir. İyi sınırlı, normal kolon mukozasıyla keskin sınırlar oluşturan büyük kitleler daha çok sağ kolonda yerleşirler. Sol kolonda yerleşimli tümörler daha çok infiltratif olup

yüzeiden daha az kabarıktır ve santral ülserasyon alanı bulunur ve bu tümörlerin adenomun malign transformasyonundan çok de novo geliştikleri düşünülür. Kesit yüzeyi gri-beyaz görünümdeyir. Sınırlar, keskin ya da ana kitleden parmaklı çıkıntılar gösteren düzensizlikte olabilir. Tümörde müsin içeriği arttıkça tümörler jelatinöz ve parlak görünüm kazanırlar. Makroskopik incelemede değeriendirilmesi gereken önemli özellikler; tümörün duvarda sınırlı olup olmadığı, perikolik dokuya uzanıp uzanmadığı, makroskopik damar invazyonunun varlığı ve diğer alanlarda herhangi bir tip karsinom ya da polip bulunup bulunmadığıdır (3,7,8,10,11,25-27).

3.2.3.7. Histopatolojik Bulgular

3.2.3.7.1. Adenokarsinom: Kolorektal adenokarsinomların tanımlayıcı özelliği muskularis mukozayı aşarak submukozaya infiltrasyonudur. Değişik derecelerde müsin salgılayan, iyi, orta derecede ya da az diferansiye tümörler biçimindedir. Çoğu kolorektal karsinom değişik şekil ve boyuttaki bez yapılarından oluşmaktadır. Tümör hüresel olarak kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek endokrin hücreler ve çok nadir Paneth hücrelerinin birleşiminden oluşur. Bez lümenleri sıklıkla hüresel kırıntılı içerir. Tümör kenarları rezidüel polip içerebilir; uzun ve kıvrıntılı, normal mukozadan daha fazla goblet hüresi içeren bezlerden oluşan hiperplastik değişiklikler sık bir bulgudur. Müsin sekresyonunda da değişikliklerin izlendiği bu bölge transizyonel mukoza olarak adlandırılır. Karsinomlar daima T lenfositlerinin baskın olduğu, B lenfositler, plazma hücreleri, histiositler ve S-100 protein pozitif dentritik hücreleri de içeren inflamatuvar reaksiyon ve desmoplastik reaksiyon oluştururlar. Ender olarak, interlökin 5 üretimine bağlı çok sayıda eozinofil görülebilmektedir. Tümör tam kat barsak duvarını, perikolik yağ dokusunu tutup, perinöral alanları ve lenfatikleri ve kan damarlarını invaze edebilir. Ender olarak tümör stroması metaplastik kemik oluşumu gösterebilir (3,10,11,25).

3.2.3.7.2. Müsinöz karsinom: Tümörün en az %50'sini oluşturan geniş ekstraselüler müsin gölleri içinde tümör hücrelerinin varlığı ile karakterize bir kolorektal karsinom tipidir. Ekstrasellüler ve intrasellüler müsin birikimi birlikte görülebilir. Asiner yapılar, intrasellüler müsin birikimi gösteren taşlı yüzük hücreleri mevcuttur. Bu tümörler genellikle egzofitik büyüme gösterirler ve çoğunlukla rektum yerleşimlidirler. Kolorektal karsinomların %15'ini oluştururlar. Villöz adenom, ülseratif kolitle, nonspesifik kolit ve geçirilmiş pelvik radyasyon ile ilişkili bulunmuşlardır. Müsinöz karsinomlar, kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinoma oranla, adenomlarla daha sık ilişki gösterirler. Klasik adenokarsinomdan daha kötü prognoza sahiptirler (3,10,11,25).

3.2.3.7.3. Taşlı yüzük hücreli karsinom (linitis plastica tip karsinom): Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin varlığı ile karakterize olan bu tip genellikle daha genç hastalarda görülür. Mikroskopik olarak tümör diffüz şekilde yayılır, glandüler yapı oluşturmaz ya da çok az oluşturur. Müsinin önemli bir kısmının ya da tümünün intrasellüler olması müsinöz karsinomdan ayırımında önemlidir. Bu intrasellüler birikim nukleusu kenara iterek taşlı yüzük görünümüne neden olur. Lenf düğümleri, peritoneal yüzey ve overe metastaz yapma eğilimi vardır. Genellikle peritoneal yayılım gösterirler ve prognoz çok kötüdür (8,14,15,30).

3.2.3.7.4. Adenoskuamöz karsinom: Ender görülen bu karsinom tipinde adenokarsinom ve skuamöz karsinom ayrı alanlar şeklinde yada birlikte iç içe görülebilir. Çoğu olguda skuamöz komponent glandüler komponent ile iç içedir (adenoskuamöz karsinom). Saf skuamöz hücreli karsinom kolonda oldukça nadirdir. Kronik ülseratif kolitli hastalarda tümör sıklığı artış gösterir. Adenomatöz poliplerdeki skuamöz diferansiyasyon alanlarından skuamöz hücreli karsinom gelişme

riski mevcuttur. Ortalama tanı yaşı 67'dir. Irk ve cinsiyet ayrımı yoktur. Çekumda yerleşimi sıktır. Klinik bulgular klasik adenokarsinoma benzer. Ender olarak hiperkalsemi bulguları görülür. Prognozu nispeten daha kötüdür. Beş yıllık sağ kalım oranı %31 olarak bildirilmiştir (3,11,25).

3.2.3.7.5. Medüller karsinom: Geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nukleollü, veziküler nukleuslu malign hücre tabakalarından oluşan, belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü ender bir tiptir. Genellikle kadınlarda ve çekumda ya da sağ kolonda görülür. Bazı hücrel özellikleri nöroendokrin karsinomu düşündürmekle birlikte nöroendokrin belirleyiciler negatiftir (3,10,11).

3.2.3.7.6. Anaplastik (iğsi ve dev hücreli, sarkomatoid) karsinom: Diğer organlarda görülen anaplastik karsinoma benzer ve oldukça agresif seyredir (3).

3.2.3.7.7. Karsinoid Tümör: Genellikle rektumda yerleşir, kolon yerleşimli olanları daha büyük boyutlu olma eğilimindedir. Yuvarlak şekillidir ve ülserasyon genellikle yoktur. Küçük hücrelerden oluşan kordonlar, solid adalar, tubuler ve asiner yapılar stomal invazyon göstermektedir. Tubuler ve asiner yapılarda müsin üretimi görülebilir. Nöron spesifik enolaz, kromogranin, sinaptofizin gibi nöroendokrin belirleyicilerle pozitif boyanma gösterir. Barsak duvarı boyunca ilerler ve bölgesel lenf düğümlerine yayılır. 2 cm'den küçük, mukoza yada submukozada sınırlı rektal karsinoidler lokal eksizyon ile tedavi edilirken, kas invazyonu gösteren daha büyük boyutlu tümörler radikal cerrahi gerektirir (3,10).

3.2.3.7.8. Mikst karsinoid-adenokarsinom: Kriptlerin bazalinde yerleşen endodermal kökenli multipotent kök hücrelerden kaynaklanan, adenokarsinom alanları içinde endokrin diferansiyasyon gösteren hücreler şeklinde görülürler (3,10).

3.2.3.8. Histolojik Derecelendirme

Adenokarsinomlar; bez yapılarının baskınlığına göre iyi, orta derecede ve az diferansiye ya da düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılabilir. İyi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlar düşük dereceli, az diferansiye adenokarsinomlar ve indiferansiye karsinomlar yüksek dereceli olarak kabul edilir. Karsinomda, heterojen görünüm mevcutsa grade, en az diferansiye olana göre verilmelidir (11,25).

Grade I (iyi diferansiye): Tümörün %95'inden fazlasında glandüler yapılanma

Grade II (Orta derecede diferansiye): Tümörün %50-95'inde glandüler yapılanma

Grade III (Az diferansiye): Tümörün %5-50'sinde glandüler yapılanma

Grade IV (İndiferansiye): Tümörün %5'inden azında glandüler yapılanma

Müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar Grade III olarak kabul edilirler. Medüller karsinom indiferansiye gruptadır (11).

3.2.3.9. Tümör Yayılımı ve Metastaz

Tüm kolorektal tümörler kas tabakasını aşarak perikolik ve perirektal yumuşak dokulara doğrudan invazyonla yayılırlar. Lenfatikler ve kan damarları yolu ile bölgesel lenf düğümleri ve karaciğere metastaz yaparlar. Lenf düğümü metastazı, az diferansiye alanlar içeren ve yüksek infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerde daha sıktır. Lenf düğümü çevresindeki dokuların incelenmesi gerekir (3,10,25). Karaciğer metastazı, kan damarı invazyonunun yaygın bir göstergesidir (3). Diğer sık görülen metastaz bölgeleri; periton, akciğer ve overlerdir. Daha nadir metastaz bölgeleri santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavitedir (2,3,10,25).

3.2.3.10. Histokimyasal ve İmmunhistokimyasal Bulgular

Histokimyasal olarak kolorektal karsinomların büyük bir çoğunluğu müsin ile pozitif boyanırlar (3). İmmunhistokimyasal olarak keratin 20 ile pozitif boyanırken keratin 7 ile boyanma göstermezler. Keratin 7 ile boyanan akciğer ve over gibi diğer adenokarsinomlardan kolorektal adenokarsinomların ayırımında oldukça önemlidir. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) reaktivitesi de primer kolorektal adenokarsinomların, metastazlardan ayırımında önemlidir. CEA ile tümörün evre ve diferansiyasyonu arasında ilişki bulunmamıştır ancak hastanın takibinde kullanılmaktadır (3,14). Tümörle ilişkili glikoprotein (TAG-72), invaziv kolorektal karsinomların %100'ünde bulunmakla birlikte, hiperplastik ve adenomatöz poliplerin büyük bir çoğunluğunda hatta normal mukozada da bulunur (3,10). Tümörle ilişkili başka bir antijen olan LEA (Large external antigen) kolorektal karsinomlu hastaların serumlarında ve tümör dokusunda gösterilmiştir (3). Kolorektal karsinomlar kan grubu izoantijen kaybı ve HLA-A,B,C salınımı gösterir. İyi diferansiye tümörlerde daha güçlü immunreaktivite izlenir (3,10).

Kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunda, özellikle müsinöz ve kötü diferansiye tümörler hCG ile reaktiftir. PLAP (Plasental alkalen fosfataz) % 10 olguda pozitif bulunmuştur (3).

Ultrastrüktürel olarak kolorektal karsinomlarda mikroflament birikimlerinin hücre membranına dik olarak yerleşmesi ve fırçamsı kenarlara doğru ilerlemesi dikkat çekici bir özelliktir, ancak tanısal değildir. Bu özellik mide, ince barsak, safra kesesi ve pankreasın intestinal tip adenokarsinomlarında da görülür (3,10,25,26).

3.2.3.11. Evreleme

Kolorektal karsinomları evrelemede üç farklı sistem kullanılır:

Dukes sistemi

Astler-Coller sistemi

TNM sistemi

1932’ de Dukes, rektal karsinomların evrelemesinde yeni bir sistem oluşturmuş ve bu kolon karsinomlarına da uygulanmıştır. Prognozla doğrudan ilişkisi olduğundan bu evreleme sistemi günümüzde pek çok kişi tarafından kullanılmaktadır (3). 1954 yılında Astler ve Coller tarafından başka bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümü tutulumunu da değerlendirmesiyle farklılık göstermektedir (3). Daha ayrıntılı fakat prognozla Dukes kadar ilişkili olmayan başka bir evreleme sistemi olan TNM; Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)’nin tümör, lenf düğümü tutulumu ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortaya konulmuştur (3) (Tablo 2). Tablo 3’de kolorektal karsinomların farklı evreleme sistemlerine göre evreleme kriterleri, Tablo 4’ de 5 yıllık sağ kalım oranları verilmiştir.

Tablo 2: TNM sınıflaması

T= Primer tümör	N=Bölgesel lenf Bezleri	M= Uzak Metastaz
TX: Primer tümörü bilinmeyen	NX: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememekte	MX: Uzak metastaz değerlendirilememekte
T0: Primer tümör yok	NO: Lenf bezi metastazı yok	MO: Uzak metastaz yok
Tis: Karsinoma insitu	N1: 1-3 lenf bezi tutulumu mevcut	M1: Uzak metastaz mevcut
T1:Tümör submukozaya invaze	N2: 4 veya daha fazla lenf bezi tutulumu mevcut	
T2:Tümör muskularis propriaya invaze		
T3: Tümör subseroza ya da nonperitonealize perikolik/perirektal dokuya invaze		
T4: Tümör komşu organ ya da yapılara invazyon göstermekte ve/veya visseral peritonu perforare etmektedir.		

Tablo 3: Farklı evreleme sistemlerine göre kolorektal karsinomlarda evreleme kriterleri

	Dukes	Astler-Coller	TNM
Mukozaya sınırlı tümör invazyonu	A	A	Tis, N0
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu yok	A	B1	T1, N0
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C1	T1, N1-3A
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu yok	A	B2	T2, N0
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C1	T2, N1-3
Kas tabakasının tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf bezi tutulumu yok	B	B2	T3, N0
Kas tabakasının tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C2	T3, N1-3
Tümör komşu organları tutmuş, lenf bezi tutulumu yok	B	B2	T4,N0
Tümör komşu organları tutmuş, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C2	T4,N1-3C
Diğer faktörlere bakılmaksızın uzak organ metastaz varlığı	D	D	T1-4,N0-3,M1

Tablo 4: TNM evre sisteminde evre gruplaması ve diğer sistemler ve sağ kalım ile ilişkisi

TNM evre Gruplaması	TNM kriterleri	Dukes	Astler-Coller	5 yıllık sağ kalım
Evre 0	Tis,N0,M0	A	A	100
Evre I	T1,N0,M0	A	B1	90
	T2,N0,M0	A	B1	80
Evre II	T3,N0,M0	B	B2	55
	T4,N0,M0	B	B2	45
Evre III	HerhangibirT N1-3	C	C1/C2	40
Evre IV	M0	D	D	5
	HerhangibirT HerhangibirN M1			

3.4.3.12.Tedavi

Kolorektal karsinomların tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahinin tipi tümörün yerleşim yerine göre değişir. Çekum ve çıkan kolon karsinomlarında, ileokolektomi tedavi seçeneğidir. Peritonun altındaki tümörler ise genellikle abdominoperitoneal rezeksiyon ile tedavi edilirler. Seçilen vakalarda sfinkter koruyucu cerrahi tercih edilmektedir (3,10,25,26)

Günümüzde kolorektal karsinomların %92'si cerrahi olarak çıkarılır. Cerrahi işleme bağlı ölüm oranı %2'dir. Endoskopik kontroller, olabilecek nükslerin tespitinde önemlidir (27). Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu lokal rekürrens riskini azaltır (3,26,27). Karaciğer ve diğer organlardaki izole uzak metastazların cerrahi eksizyonunun bazı vakalarda uzun dönem yaşama şansını artırdığı gösterilmiştir (3,26,27). Çok odaklı karsinom tespit edildiğinde ya da karsinomun çok sayıda poliple birlikteliğinde kolektomi ve ileorektal anastomoz özellikle genç hastalarda tercih edilmelidir (3,25-27).

3.2.3.13. Moleküler Genetik

Kalın barsağın ailesel karsinomlarının çeşitli tiplerinin tanımlanmasıyla bu tümörlerle ilişkili bazı genetik değişiklikler de keşfedilmiştir. Bunu, sporadik kolorektal kanserlerde meydana gelen somatik mutasyonların gösterilmesi takip etmiştir. Bu genlerin en önemlileri APC, mismatch tamir genleri, TP53, k-ras ve DCC'dir (1-3).

FAP ve Gardner sendromlarında APC geninde germ hücresi düzeyinde meydana gelen mutasyonlar kansere kadar ilerleyen yüzlerce adenoma neden olmaktadır. Beta-katenin APC proteini ile ilişkilidir ve adenom-karsinom sürecinin tüm evrelerinde regülasyon bozulmuştur. APC'nin fonksiyon kaybı ile Beta-katenin birikir, nükleusta yer değiştirir ve hücre proliferasyonunu hızlandırır. E-kaderin ve alfa-katenin salınımı lokal invazyon ve metastaz ile korelasyon gösterir (1-3).

Ras mutasyonları ile ras aktif halde sabit kalır ve mitotik sinyalleri iletmeye devam eder, böylece apoptozu engeller. Kolorektal karsinomların az bir kısmında özellikle de metastatik grupta Ras mutasyonu görülür. Bu genin salınımı immunhistokimyasal olarak gösterilebilir (1-3).

Tp53 mutasyonu kolorektal karsinomların geç döneminde tespit edilmiş olup; Tp53 hücre siklusunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu anormal gen ile kodlanan ve immunhistokimyasal tekniklerle ortaya konan proteinlerin aşırı üretimi p53 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur (1-3,25).

DNA mismatch onarım genlerinin kaybı sonucu DNA onarımında bozukluklar meydana gelir. Mikrosatellit adı verilen tekrarlayan kısa DNA dizileri DNA replikasyonu sırasında dengesizleşir ve bu durum tekrarlayan dizilerde devam ederek mikrosatellit dengesizliği oluşturur. Mikrosatellit dengesizlik, hatalı DNA mismatch

tamirinin moleküler işaretidir. Mikrosatellit dizilerinin çoğu genlerin kodlama yapmayan bölgeleri üzerinde bulduklarından bu genlerde meydana gelen mutasyonlar zararsızdır. Bununla birlikte, bazı mikrosatellit dizileri, hücre büyümesinin düzenlenmesi ile ilişkili genlerin kodlama yapan bölgelerinde yer alırlar. Bu genler arasında tip II TGF-beta reseptörü ve Bax da vardır. TGF-beta sinyalizasyonu kolon epitel hücrelerinde büyümeyi engeller. Bax geni ise apoptozise neden olur. Mismatch onarım genlerinin kaybı, bu genlerde ve diğer büyümeyi düzenleyen genlerde mutasyonların birikmesine ve kolorektal karsinomların ortaya çıkmasına yol açar. Mismatch tamir defektinden kaynaklanan tümörlerde, proksimal kolon yerleşimi, müsinöz histoloji ve lenfosit infiltrasyonu gibi bazı morfolojik özellikler belirlenmiştir. Bu tümörler genel olarak, aynı evredeki APC/Beta-cathenin yolundan kaynaklanan tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler (1-3).

C-myc onkojen salınımı artışı ise olguların %90'ında görülür (27). Kolorektal karsinomların artmış proliferasyon aktivitesi, Ki-67, PCNA, AgNOR sayımı ve basit mitotik sayım ile S fazının tespitine dayalı olarak ölçülebilir. Bu tür sayımlar mikroskopik olarak tespit edilen derece ile çok korele değildir ancak kendine ait prognostik önem taşır (1-3,26,27).

3.2.3.14. Prognoz

Çoğu geniş serilerde kolorektal karsinomun, küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %40-60 arasındadır. Nükslerin %71'i ilk iki yılda, %91'i ilk beş yılda meydana gelir (3,25-27).

Kolorektal karsinomlarda klinik-patolojik prognostik faktörler şunlardır:

Lenf düğümü tutulumu: Fazla sayıda lenf düğümü tutulumu, bunların tümör apikalinde ve mezenter damar köklerine yakın olması ve perikapsüler yayılım bulunması kötü prognoz göstergesidir. Tümör lenf düğümlerine yayıldığında beş

yıllık sağ kalım oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf düğümü sayısının fazla (pozitif lenf düğümü sayısı 6'dan fazla) olması durumunda beş yıllık sağ kalım oranı %10'dan daha azdır (3,10,25-27).

Lokal yayılım: Tümör genelde mukoza ve submukozaya sınırlı olduğunda prognoz mükemmeldir. Serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf düğümlerini tuttuğunda prognoz kötüleşir (3,10,11,26-27).

Yaş: Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkilidir. (3)

Cinsiyet: Prognoz, kadınlarda erkeklerden biraz daha iyidir (3,10,11).

Serum CEA düzeyi: Serum CEA seviyelerinin 5.0 ng/ml'den yüksek olmasının, tümörün evresinden bağımsız olarak, prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir (3).

Tümör lokalizasyonu: Prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Sigmoid kolon ve rektumda yerleşenler kötü prognozludurlar, sol kolon karsinomları daha iyi seyirli olup ve daha geç nüks yaparlar (3,10).

Birden fazla tümör odağı varlığı: Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Eş zamanlı malignitesi olan hastaların sağ kalım oranı, tek odaklı kolorektal karsinomlu hastaların sağ kalım oranı ile benzerdir (3).

Tümör boyutu: Tümör boyutu ile prognoz arasında zayıf bir ilişki vardır, ancak tümör boyutu ve lenf düğümü metastazı ilişkisi de benzer şekilde zayıftır (3).

Obstrüksiyon: Dukes'e göre evrelenen bazı serilerde obstrüksiyon, bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (3).

Perforasyon: Yaygın tümör invazyonu sonucu barsak duvarında oluşan perforasyonda prognoz kötüdür (3).

Tümör sınırları ve inflamatuvar reaksiyon: Çevre dokuyu iterek büyüyen ve tümör ile komşu doku arasında inflamatuvar yanıt oluşturan tümörler daha iyi prognozludur. Cerrahi sınırlarda tümör pozitif ise nüks oranı artar ve kötü prognoz ile ilişkilidir (3,25). Tümör çevresi lenfosit infiltrasyonu ve Crohn hastalığına benzer şekilde muskuler tabaka ya da perikolik dokuda lenfoid hücre topluluğu, stromasının eosinofiller ve S-100 protein (+) dentritik hücreler ile infiltrasyonu da iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (3,25).

Kan ve lenfatik damar invazyonu: Damar invazyonu varlığı kötü prognozu gösterir. Yaygın lenfatik invazyon varlığı ileri evre hastalarda bulunması durumunda prognozu kötüleştirir (3,10).

Perinöral invazyon: İleri dönem hastalarda görülen perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve kötü prognostik bulgularla birlikte (3,10,25).

Tümörün histolojik tipi: Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiyasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre kötü prognozludur (3,11). Mikroasiner büyüme paterni, bağımsız bir prognostik faktör olmamakla birlikte kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Adenokarsinomlarda endokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (3,25). Müsin ile ilişkili olan sialyl-Tn ve sialyl-Lewis (x) antijenlerinin salınımı olan karsinomlar daha kötü klinik seyir gösterirler (3).

Hücre proliferasyonu: Tümörde proliferatif aktivitenin yüksek olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (3).

Eyre: Kolorektal karsinomlarda prognozu belirlemede en önemli bulgu, lokal yayılımına, lenf düğümü tutulumuna ve uzak metastaz yapıp yapmadığına dayanan evrelemedir (3,11,25-27).

Yeni damar oluşumu: Yeni damar oluşumu, mikrodamar sayısının yüksek olması tümör büyümesinde kritik bir rol oynar ve kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (3,10,25).

3.2.4. Apoptoz

İlk kez Kerr ve arkadaşları tarafından 1972 yılında tanımlanan programlanmış hücre ölümü olarak tarif edilen apoptoz; embriyogenez ve fetus gelişim sürecinde, bağışıklık sistemi hücrelerinin düzenlenmesinde, hücre yapım ve yıkımının düzenlenmesinde, enfeksiyöz hastalıklarda savunma mekanizması olarak ve yaşlanmada önemli bir rol oynamaktadır (28-46).

Birkaç membran reseptörü ve sitoplazmik protein içeren moleküler olaylar zinciri tarafından sonlandırılan aktif hücre ölüm sürecidir. Apoptotik hücre ölümü, nekrotik hücre ölümünden farklı olup hücrelerin kontrollü otosindirimi ile karakterizedir ve tipik olarak dağınık tek hücreleri etkiler. Morfolojik değişiklikler, nükleer membran dışında kromatin yoğunlaşması ve ayrışması ile oluşan iyi sınırlı, uniform, ince granüler kitleler ve sitoplazmik yoğunlaşmalar şeklindedir. Nekrotik hücre ölümü, hızlı hücre şişmesi ve lizisi ile karakterli akut hücrel hasar sonucu görülür. Nekrozlu vakalarda hücre gruplaşması mevcuttur (28-31,35,36).

Apoptoz, çeşitli fizyolojik olaylarda esas rol oynar. Bu dengenin bozulması otoimmün hastalıklar, kanser, tümörlerde kazanılmış ilaç direnci, inme, bazı dejeneratif hastalıkların ilerlemesi ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi pekçok hastalığın oluşmasına neden olur. Hücre genomundaki hasar, uygun embriyonik gelişimin engellenmesine ve doğumsal defektlere veya kanserleşmeye

neden olur. Bu nedenle DNA hasarına uğrayan hücreler apoptozis ile ortadan kaldırılır. Bazı kanser tiplerinde ise radyasyon ve kimyasalların kanser hücrelerinde apoptozis tetiklenir (28,42-45).

3.3.1. Apoptozda Gen Düzenlenmesi

Apoptozun genetik mekanizması ilk kez *Caenorhabditis elegans* isimli nematodun gelişim aşamalarında belirlenmiştir. *C. elegans*'ın gelişim sürecinde 1090 somatik hücre oluşmaktadır; fakat bunlardan 131 hücre ölmektedir. Bu programlı hücre ölümünü gerçekleştiren genler, araştırmacılar tarafından ced-3 ve ced-4 olarak tanımlanmıştır. Bu genlerden biri ya da her ikisi de mutasyona uğradığı zaman bu 131 hücre yaşamaya devam etmektedir (28-32). Ced-3 geni bir sistein proteazı şifrelemektedir ve memelilerdeki sistein proteazlardan ICE (*Interleukin-1 β -Converting Enzyme*)'ye benzemektedir. Ced-4 ise kalsiyuma bağlı bir proteini şifrelemekte ve memelilerde Apaf-1 ile homoloji göstermektedir. Ced-9'un insandaki homoloğu olan Bcl-2 gen ailesi ise apoptozu durdurmaktadır (28,32-34). Apoptozun düzenlenmesi nematodlardan insana kadar çoğu aynı gen kontrol süreci ile oldukça sıkı bir biçimde korunmaktadır. Ölüm sinyali, gen salınımı ile düzenlenebilmesine rağmen, süreç genotoksik hasar (kemoterapi, radyasyon vb) veya sitokinlerin olmaması gibi (eritropoietin vb) farklı uyanlarla harekete geçirilebilir. DNA tek veya çift iplik parçaları ve nükleotid azlığı, DNA-bağlı transkripsiyon faktör Tp53 ile başlayan bir dizi olayı aktive eder ve hücre apoptotik yola girer (28,35).

1. Tp53'ün Rolü

İnsanda apoptozun düzenlenmesi, Tp53 ile başlayan ve kaspazlara kadar devam eden bir süreçtir. Bir tümör süpresör gen olarak çalışan Tp53 mutasyona uğradığı ya da bulunmadığı zaman hücre yaşamı uzar. Genotoksik olaylarla oluşan hücre hasarı, bir transkripsiyon düzenleyici geni olan Tp53'ü aktive eder. Tp53 gen

ürünü olan protein, DNA'ya doğrudan bağlanarak hasarı tanıdıktan sonra, ya G1'de hücre siklusunun durmasını sağlayarak onarım için gerekli zamanı kazandırır ya da hasar fazlaysa apoptoza yönlendirir. Ayrıca Tp53'ün Bax/Bax, Bax/Bcl-2, Bcl-2/Bcl-2 gruplarının oranlarını düzenlediği düşünülmektedir (28,35).

2. *Bcl-2/Bax*

Apoptozun düzenlenmesinde Bcl-2/Bax gen ailesi ile sağlanır (28,35,36). Bu ailenin 20 üyesi tanımlanmıştır (28,37); bunlardan bazıları anti-apoptik Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Boo, Mcl-1 gibi apoptoz karşıtıdır, bazıları ise apoptozu uyarır ve proapoptotik genler olarak tanımlanır. Proapoptotik genler; Bax (Bax, Bak ve Bok) ve BH3 (Bik, Blk, Hrk, BNIP3, Bad, Bid gibi) olmak üzere iki alt aileye sahiptir (38). Bcl-2/Bax gen ailesinin ürünleri, mitokondri ve çekirdek zarlarının yanı sıra endoplazmik retikulum zarının üzerinde de yer alırlar ve homodimer ya da heterodimerler şeklinde kompleks oluştururlar (28,35,39). Örneğin; Bcl-2 nin Bax ile olan etkileşiminde Bcl-2 nin oranının daha yüksek olması hücrenin yaşamını sürdürmesini sağlarken, Bax'ın daha fazla olması durumunda hücre ölüme gitmektedir (28,40). Son yıllardaki, hücrenin yaşamı ya da ölümü konusundaki araştırmalar dikkatleri mitokondri üzerine toplamıştır (28,41). Mitokondriler çift zarlı organellerdir.

Bcl-2, 24-26 kDa'luk protein kodlayan bir proto-onkogendir ve ürettiği protein, mitokondrinin sitoplazmaya dönük dış zarı üzerinde ve endoplazmik retikulumun bir bölümü olan çekirdek zarında yerleşmiştir (42). Bu proteinler, iyon alışverişini düzenler ve zarın parçalanmasına karşı koruyucu etki yaparlar. Özellikle antiapoptotik genler içinde yer alan Bcl-xL'in mitokondri hasarını engelleyerek mitokondriyi koruduğu ileri sürülmektedir. Bu sayede apoptoz inhibisyonu gerçekleşmektedir (28,44,46).

Bax proteinleri sitoplazmada bulunur. Apoptotik sinyalin alınmasından sonra Bax proteinleri, mitokondri zarının "permeabilite geçiş poru" na doğru yönlendirilir ve buraya bağlanırlar. Bu bağlanma, seçici iyon geçirgenliğini azaltabilir. Zardaki bu değişiklikler nedeniyle sitokrom c ve AIF gibi mitokondri zarı içinde yer alan faktörler sitoplazmaya geçerler. AIF, doğrudan kromatin yoğunlaşmasının ve nükleer parçalanmanın meydana geldiği çekirdeğe doğru yönelirken, sitoplazmadaki sitokrom c apoptozun en son basamağında görev alır. Sitokrom c, bir sitoplazma proteini olan Apaf-1'in aktivatörüdür (35). Sitokrom c' nin Apaf-1'e bağlanması prokaspaz-9' u aktive eder ve oluşan bu kompleks "apoptozom" olarak adlandırılır (43). Prokaspaz-9'un aktivasyonu, bir seri kaspaz aktivasyonunu başlatır (35). Apaf-1 aynı zamanda ATP'ye de bağlanır. Bu olay apoptozun neden enerji gereksinimi duyduğunu açıklamaktadır (28,39).

3. Kaspazlar

Apoptozis mekanizmasında üç temel grup rol alır. Bunlar: Ölüm reseptörleri, adaptör proteinler ve proteolitik enzimlerdir (kaspazlar) (28,39,41). Ölüm reseptörleri; TNF (*Tumour Necrosis Factor*) reseptör gen ailesine aittir. Bu reseptör polipeptidlerin sitoplazmik bölümleri, ölüm alanı (*Death Domain*) adı verilen bir aminoasit dizisini içerir ve adaptör proteinlere bağlanırlar (41). Bilinen altı tane ölüm reseptörü (CD95 (APO-1/Fas), TRAIL (*TNFRelated Apoptosis-Inducing Ligand*)-R1, TRAILR2, TNF-R1, DR3 ve DR6) vardır (44). Adaptör proteinler, reseptörle gelen sinyal sonucunda kaspazlara bağlanıp onları aktive ederler. Bu reseptörlerin en çok bilinenleri TNF reseptörü-1 (TNFR1) ve Fas (CD95), karaciğerde bol miktarda bulunur. Fas'ın etkisiyle kaspaz dizisi aktive olur ve kaspazla aktive olan DNaz (*caspaseactivated DNase; CAD*) aracılığı ile DNA yıkımına neden olur (41). Memeli hücrelerinde sistein proteaz ailesinden olan kaspazların aktif merkezinde sistein yer

alır ve sitoplazmada inaktif prokürsörler olarak bulunur. Diğer adı ile ICE proteazlardır ve bir proteaz aktivasyon dizisi (şelalesi) başlatarak sitoplazmik proteinlerin yıkımında rol almaktadırlar, bu sırada nukleazların da aktivasyonu ile DNA parçalanması ve RNA degradasyonu gerçekleşmektedir (45). Sitokrom c'nin sitoplazma içine salınması ile apoptozun son basamaklarından sorumlu enzim sistemi olan kaspazlar aktive olur. İnflamasyonu uyaran ve ilk kez bir proteaz olarak tanımlanan ICE, prokaspaz-1 olarak adlandırılmaktadır. Kaspazlar bir seri olaylar dizisinde diğer prokaspazları aktive ederler. Kaspazlar; sitokin üretimine katkıda bulunanlar (kaspaz 1,4,5,13), proteolizisin başlatıcıları (kaspaz 2, 8- 10) ya da uygulayıcıları (kaspaz 3,6,7) olarak sınıflandırılırlar (38,41). Ölüm sinyali veren başlatıcı kaspazlar, adaptöre bağlanırlar ve ölüme yönlendirirler ama ölümleri gerçekleştirmezler bunu yapacak olanları aktifleştirirler. Ölümleri gerçekleştiren uygulayıcı kaspazlardır. Uygulayıcı kaspazlar, başlatıcı kaspazların akışını aktive ederler (41). Apoptotik programın merkezi bileşeni kaspazlardır. Kaspaz aktivasyonu hücreye özgüdür ve kaspaz inhibitörlerinin (IAP) uygulayıcı kaspazları inhibe ederek apoptozu engellediği gösterilmiştir (41). Ayrıca IAP (*Inhibitors of Apoptosis*) ailesinin kaspazlardan ayrı olarak, transkripsiyon faktörlerin modülasyonu ve hücre siklusunun kontrolünde de yer alarak apoptozu inhibe ettiği bilinmektedir. Bu inhibitörler malign hücrelerde aşırı olarak gözlenirler (41). Kaspazlar, proteinleri yalnızca aspartik asit bulunan bölgelerden keser, bu nedenle *c-asp-ases* adını almışlardır. Böylece kaspazların kısıtlı proteolizisi nedeniyle, hücrede lizis oluşmaz, bunun yerine apoptotik cisimcikler oluşur (35).

3.3.2. Apoptozda Sitotoksik Düzenlenme

1. Granzim (Perforin Sistemi)

Apoptotik yolda, patojenle infekte hücreler ve tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında etkilidir. Perforinler ve granzimler, sitotoksik T lenfositler (CTL) ve Doğal katil (NK) hücrelerin sitoplazmik salgı granülleri içinde bulunan proteinlerdir. CTL reseptörü hedef hücreye bağlandığında, hücre içi kalsiyumda hızlı bir artışa neden olur. Granzim B, reseptör aracılığı ile bir vezikül içinde açılan delikten hedef hücreye girer. Hücre içine giren perforin proteini, vezikülden granzim B' nin serbest kalmasını sağlar. Bu andan itibaren granzim B hızlı bir şekilde DNA parçalanmasını ve apoptozis ile birlikte prokaspaz aktivasyonunu başlatır. Bununla birlikte granzim A' da, perforinle sinerjik olarak kaspaz bağımsız apoptozda rol alır (28,35).

2. Fas - Fas Ligand veya CD95 Yolu

Apoptozisin salgıdan bağımsız mekanizması, hücre zarı üzerinde bulunan ölüm reseptörlerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Fas (CD95), tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin bir üyesi olup, hücre yüzey reseptörüdür. Apoptotik işaretin uyarıcısı olan Fas, birçok hücre tipinde bulunur. Fas ligand (FasL), TNF ailesinin bir üyesidir. Özellikle sitotoksik T hücreleri ve NK hücreleri üzerinde bulunur. FasL' nin Fas reseptörüne bağlanması ile apoptotik işlem başlar. Bu mekanizma, bir immün tepki sonunda aktive olmuş T hücrelerinin uzaklaştırılması, virüsle infekte hedef hücrelerin ortadan kaldırılması, tümör hücrelerinin öldürülmesi ve diğer birçok patolojik durumdaki hücrelerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynar (28,35).

3.4. Apoptoz Uyarıcı Faktör (AIF)

Apoptoz nükleer parçalanma ve kromatin yoğunlaşmasını içeren birkaç nükleer değişikliklerle karakterizedir. Bu değişiklikler membranöz kaspaz ailesi, kaspaz DNase aktivitesi ve birkaç yeni protein aktivasyonu ile başlamaktadır. Kromatin

yoğunlaşması ve DNA kırılmasına sebep olan bu yeni gen son zamanlarda tanımlanmış, klonlanmış ve apoptoz uyarıcı faktör (AIF) olarak isimlendirilmiştir. AIF apoptotik kaspaz 9 ve sitokrom c gibi mitokondride lokalizedir. AIF, kaspaz bağımsız DNA kırılması ve kromatin yoğunlaşması ile apoptozu başlatır (5).

Kanser gelişim ve ilerlemesi sürecinde, hücre ölüm uyarısından kendilerini korumaları nedeniyle kanser hücreleri apoptozdan kurtulma yeteneği kazanır. AIF, oksidaz aktivitesi ile kolon kanserine yol açar. Atimik farelerde AIF bulunmayan kolon kanser hücrelerinden tümör oluşumu başarısızdır. Normal ve neoplastik kolorektal kanser hücreleri arasında AIF salınım yoğunluğundaki farklılık nedeniyle, AIF salınımının kolorektal karsinomların gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (5).

3.5. Telomeraz ve Telomeraz Aktivitesi

Telomerler ökaryotik organizmalarda lineer kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir. Telomerik DNA dizileri diğer DNA dizilerinden yapı ve işlev olarak farklıdır, ayrıca temel biyolojik bir işleve de sahiptir. Replikasyon sırasında lineer kromozomal DNA molekülünün son kısmının tamamlanmasında rol oynar. Kromozomun son kısmını rekombinasyon, yıkım ve füzyon gibi anormal durumlara karşı korur. Kromozomların bütünlüğünü ve stabilitesini sağlar. Kromozomların nükleus zarına tutunarak belirli bir pozisyonu korumasını sağlar (1,2,4). Telomer yapısı incelenebilen organizmalarda, bu yapının temelde aynı olduğu fakat farklı tekrarlar içerdiği tespit edilmiştir.

Telomeraz, telomerik DNA'nın bir zincirinden sentezlenen, ribonükleoprotein yapısında bir reverstranskriptaz'dır ve büyük bir enzim kompleksidir (1,2,4). İnsanda, telomeraz denen büyük ribonükleoprotein kompleksi, aktivitesi için çok önemli olan

iki alt üniteye sahiptir, a) insan telomeraz RNA'sı (hTER), b) insan telomeraz revers transkriptazı (hTERT)(4). İnsanda telomeraz aktivitesine, ilk kez servikal kanser hücre hattı olan HeLa'da rastlanmıştır. Fetal, yeni doğmuş ve yetişkin testis ve ovaryumlarında bulunmaktadır. Germ hücreleri ve kök hücrelerinde telomer uzunluğu her bölünmeden sonra telomeraz tarafından onarılır. Fakat yaşlıların spermatozoa ve oositlerinde görülmemiştir. Somatik dokuda telomeraz aktivitesi görülmez. Genellikle yüksek replikatif kapasitesi olan dokularda ve birçok insan kanser türünde görülür (1,2,4). Telomerazın tümör hücrelerinde aktive olması ve telomer uzunluğunun korunması tümör gelişiminde önemlidir (1,2).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

2002-2007 yılları arasında Anabilim Dalımıza gelen kolorektal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri geriye dönük tarandı ve 20 adenokarsinom, 20 hiperplastik polip, 20 adenomatöz polip ile 20 tümörsüz barsak dokusuna ait olmak üzere 80 olgu çalışma kapsamına alındı. Tümörsüz barsak dokusuna ait örnekler tümör dışı nedenlerle opere edilen barsak rezeksiyon materyallerinden elde edildi. Olgulara ait kesitler ışık mikroskop ile incelenerek tanımlar doğrulandı, histolojik özellikler ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Hiperplastik polip (HP), tübüler adenom (TA), tübülovillöz adenom (TVA), villöz adenom (VA) histopatolojik tiplendirilmesi ve adenomların displazi dereceleri (hafif ve şiddetli) yeniden gözden geçirildi.

Kolorektal karsinom olguları ise aşağıdaki özellikler açısından değerlendirildi;

Yaş-Cinsiyet: Yaş ve cinsiyet bilgileri patoloji raporlarından elde edildi.

Lezyonun çapı: Patoloji raporlarındaki makroskopik özellikler ile kolonoskopi raporlarından elde edilen sonuçlara göre 0.1-0.9 cm arasındakiler, 1.0–1.9 cm arasındakiler, 2.0-2.9 cm arasındakiler, 3.0-3.9 cm arasındakiler ve 4.0 cm üzerinde çapa sahip lezyonlar olmak üzere 5 grupta değerlendirildi.

Diferansiyasyon derecesi: Olgularda mikroskopik olarak belirlenen glandüler yapılanmanın tümör içerisindeki oranına göre yapıldı. Buna göre:

Grade 1 (iyi diferansiyasyon): Glandüler yapılanmanın %95'in üzerinde olduğu tümörler;

Grade 2 (orta derecede diferansiyasyon): Glandüler yapılanmanın %50-95 olarak belirlendiği tümörler

Grade 3 (az diferansiyasyon) glandüler yapılanma tümörün %5-50 olarak belirlendiği tümörler olarak tanımlandı (11).

Damar invazyonu: Damar invazyonu içermeyen tümörler ve damar invazyonu olan tümörler olarak iki gruba ayrıldı.

Perinöral invazyon: Perinöral invazyon bulunan tümörler perinöral invazyon (+), bulunmayanlar perinöral invazyon (-) olarak gruplandı.

Lenfositik yanıt: Tümör stromasındaki mononükleer iltihabi infiltrasyonun şiddeti hafif, orta ve yoğun olarak derecelendirildi.

İmmunhistokimya: 80 olgudan elde edilen ve poly-l-lysine ile kaplanmış lam üzerine alınan 3 mikrometre kalınlığındaki kesitlere immunohistokimyasal olarak bax, bcl-2, AIF ve hTERT antikorları uygulandı. Kesitler deparafinize ve rehidrate edildi. pH 6 da 650 mw (mikrodalga)'da Sitrata buffer'da 5 dakika bekletildikten sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler 5 dakika %3 hidrojen peroksitte tutuldu. 0.01 M, pH 7.4 olan PBS ile yıkanarak blok solusyonunda inkübe edildi. Oda ısısında 30 dakika süreyle Bax, bcl-2 antikorları uygulandı. AIF ve hTERT antikorları bir gece nemli ortamda (+4 derecede) bekletildi. PBS içinde çalkalayıcıda üçer dakika üç kez yıkandı. Biotinli sekonder antikor ile 30 dakika 37 derecede inkübe edildikten sonra, 30 dakika streptavidin-peroksidaz uygulandı. PBS içinde çalkalayıcıda üçer dakika üç kez yıkandı. Boyama aminoethylkarbazol (AEC) ile yapıldı. Bütün kesitler mayer hematoksilen ile boyandı, dehidrate edildi ve özel kapatma maddesi ile kapatıldı.

İmmunreaktivitenin değerlendirilmesi: İmmunhistokimyasal Bax, bcl-2 hTERT ve AIF değerlendirilmesi, ışık mikroskopunda tümör hücrelerinde boyanma yaygınlığı ve boyanma paterni açısından incelenerek yapıldı. Ancak tüm gruplarda hücre yüzey epitelindeki boyanma özellikleri değerlendirme dışı bırakıldı (Epiteldeki sürekli dökülme ve yenilenmenin apoptozla ilgili boyanma özelliklerinin yanlış değerlendirilmesine neden olabileceği düşüncesiyle)

Skor 0 = Negatif boyanma

Skor 1 = % 25'den az pozitif hücre

Skor 2 = % 26-50 arası pozitif hücre

Skor 3 = % 51-75 arası pozitif hücre

Skor 4 = % 75'den fazla pozitif

Bütün değerler; ortalama, standart hata (AO \pm SH) olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler ve grafikler sırasıyla; SPSS 12.0 programı kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme, *Kruskal-Wallis test* ve *Mann Whitney test* kullanılarak hesaplandı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Klinik ve Histopatolojik Özellikler

Çalışmamızdaki 80 olgunun 20'si normal barsak mukozasına ait olup kontrol grubu olarak değerlendirildi ve tümör olgularının dışında tutuldu. Tümör olgularının klinik özellikleri her bir histolojik tip için ayrı ayrı değerlendirildi.

Çalışma kapsamına alınan 20 hiperplastik polip olgusunun 12'si (%60) erkek 8'i (%40) kadın hastaydı. 20 adenomatöz polip olgusunun 15'i (%75) erkek, 5'i (%25) kadın olup, 20 karsinom olgusunun ise 12'si erkek (%60), 8'i kadındı (%40). Normal barsak mukoza örnekleri 10 (%50) erkek, 10 (%50) kadın olgudan elde edildi. Olgularımızın yaş ve cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ($p>0.05$) farklılık bulunamadı (Tablo 5).

Tablo 5: Olguların Cinsiyet, Yaş Özellikleri ve Tümörlerin Çap Ortalaması

Histolojik Tip	Olgu sayısı (n)	Erkek	Kadın	Yaş Ortalaması- dağılımı	Çap ortalaması- dağılımı
Hiperplastik Polip	20	12	8	53.30 (29-80)	0.62 (0.2-1.5)
Adenomatöz Polip	TA	8	2	58.80 (48-80)	1.02 (0.5-1.8)
	TVA	6	2	52.66 (36-66)	1.13 (0.7-1.9)
	VA	4	1	51.25 (48-55)	3,25 (2-4)
Adenakarsinom	İD	8	4	54.37 (42-67)	4.12 (3-6)
	ODD	7	4	63.28 (45-79)	5 (3-7)
	AD	5	4	51.80 (44-62)	6.4 (3-10)
Non Tümöral Barsak Dokusu	20	10	10	46.50 (25-71)	

HP: Hiperplastik Polip, TA: Tubuler Adenom, TVA: Tubulovillöz Adenom, VA: Villöz Adenom, ID: İyi Diferansiye, ODD: Orta Derecede Diferansiye, AD: Az Diferansiye

Olguların yaş aritmetik ortalamaları hiperplastik polip için 53.30 (29-80), tubuler adenom için 58.80 (48-73), tubulovillöz adenom için 52.66 (36-66), villöz adenom için 51.25 (48-55) idi. 20 karsinom olgusunun ise yaş ortalaması iyi derece diferansiye olgular için 54.37 (42-67), orta derece diferansiye olgular için 63.28 (45-79), az derece diferansiye olgular için 51.80 (44-62) olarak bulundu. Normal barsak mukozasına ait örnekler için yaş ortalaması 46.5 (25-71) idi (Tablo 5).

Normal barsak mukozası örneklerinde hafif bir inflamatuvar reaksiyon ve ödem dışında patolojik bir özellik mevcut değildi (Şekil 1). Çap özellikleri açısından değerlendirildiğinde hiperplastik poliplerin çap ortalaması 0.62 cm (0.20-1.50 cm), tubuler adenomların (TA) çap ortalaması 1.02 cm (0.50-1.80 cm), tubulovillöz adenomların (TVA) 1.13 cm (0.70-1.90 cm), villöz adenomların (VA) 3.25 cm (2.00-4.00 cm) olarak bulundu. İyi diferansiye adenokarsinomlarda çap ortalaması 4.12 cm (3.00-6.00 cm) iken, orta derecede diferansiye tümörlerde 5.00 cm (3.00-7.00 cm), az derecede diferansiye tümörlerde 6.40 cm (3.00-10.00 cm) idi (Tablo 5).

Değerlendirilen 20 hiperplastik polip olgusunun 18'i (%90) saf hiperplastik polip (Şekil 2), 2'si (%10) mikst hiperplastik adenomatöz polip özelliğindedi (Şekil 3). 20 adenomatöz polip olgusunun 10'u (%50) tubuler adenom (TA) (Şekil 4), 6'sı (%30) tubulovillöz adenom (TVA) (Şekil 5), 4'ü (%20) villöz adenom (VA) özelliğindedi (Şekil 6). 20 olgunun 11'inde (%55) hafif derecede displazi, 9'ünde (%25) ise şiddetli displazi bulundu. 20 karsinom olgusunun tümü adenokarsinom özelliğinde olup bunlardan 8'inin (%40) adenom zemininde geliştiği saptandı.

Karsinom olgularının 8'i (%40) iyi diferansiye (grade 1) (Şekil 7), 7'i (%35) orta derecede (grade 2) diferansiye, (Şekil 8) 2'si (% 25) az diferansiye (grade 3) (Şekil 9) idi (Tablo 8). Lenfatik invazyon 20 karsinom olgusunun 7'sinde (%35)

pozitifken 13'ünde (%65) negatifti. Perinöral invazyon ise 20 olgunun 5'inde pozitif (%20), 12'sinde (%80) negatifti (Tablo 6).

Tablo 6: Olguların Histopatolojik Özellikleri

Histolojik Tip		Olgu sayısı	Displazi derecesi		Lenfatik İnvazyon	Perinöral İnvazyon
			Yüksek	Düşük		
Hiperplastik Polip		20	-	-	-	-
Adenomatöz polip	TA	10	2	8	-	-
	TVA	6	3	3		
	VA	4	4	0		
Adenokarsinom	İD	8	-	-	-	-
	ODD	7	-	-	3	2
	AD	5	-	-	4	3
Non Tümorel Barsak Dokusu		20	-	-	-	-

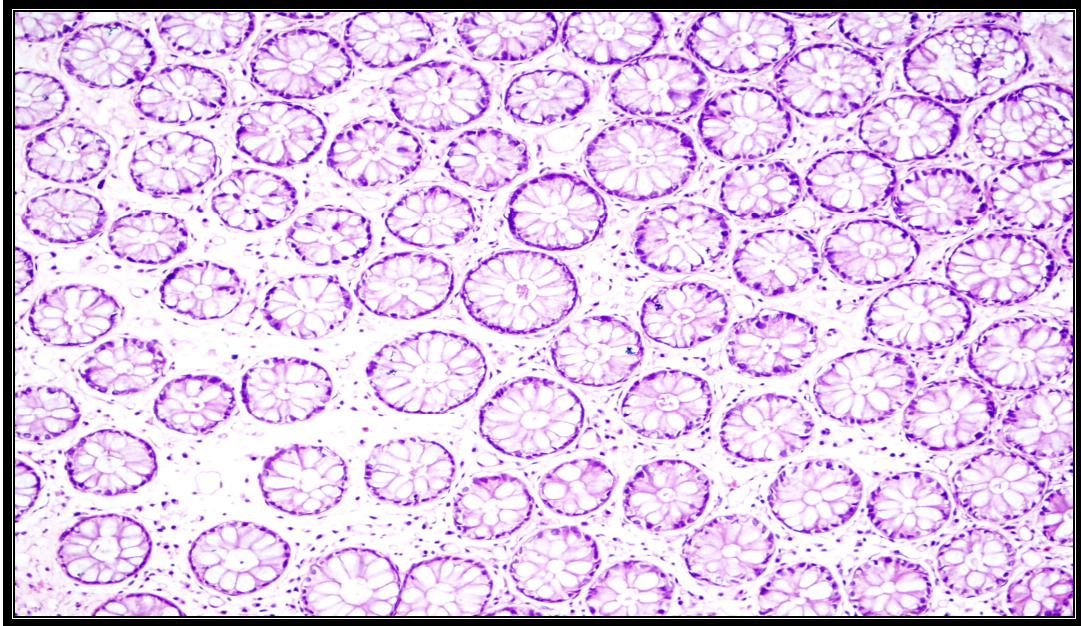
HP: Hiperplastik Polip, TA: Tubuler Adenom, TVA: Tubulovillöz Adenom, VA: Villöz Adenom, ID: İyi Diferansiye, ODD: Orta Derecede Diferansiye, AD: Az Diferansiye

Stromal özellikler açısından değerlendirildiğinde hiperplastik polip olgularının 13'ünde (%65) hafif, 3'ünde (%15) orta, 5'inde (%20) şiddetli derecede iltihabi hücre infiltrasyonu, 12'sinde (%60) şiddetli, 2'sinde (%10) orta derecede, 6'sında (%30) hafif derecede ödem mevcuttu. Adenom olgularında 8'inde (%40) şiddetli, 7'sinde (%35) orta derecede, 5'inde (%25) hafif derecede iltihabi hücre infiltrasyonu, 4'ünde şiddetli (%20), 5'inde orta derecede (%25), 11'inde (%55) hafif derecede ödem izlendi. Karsinomlarda ise 8 olguda şiddetli (%40), 6 olguda (%30), orta derecede 6 olguda da (%30) hafif derecede iltihabi hücre infiltrasyonu izlenirken ödem olguların hiçbirinde mevcut değildi (Tablo 7).

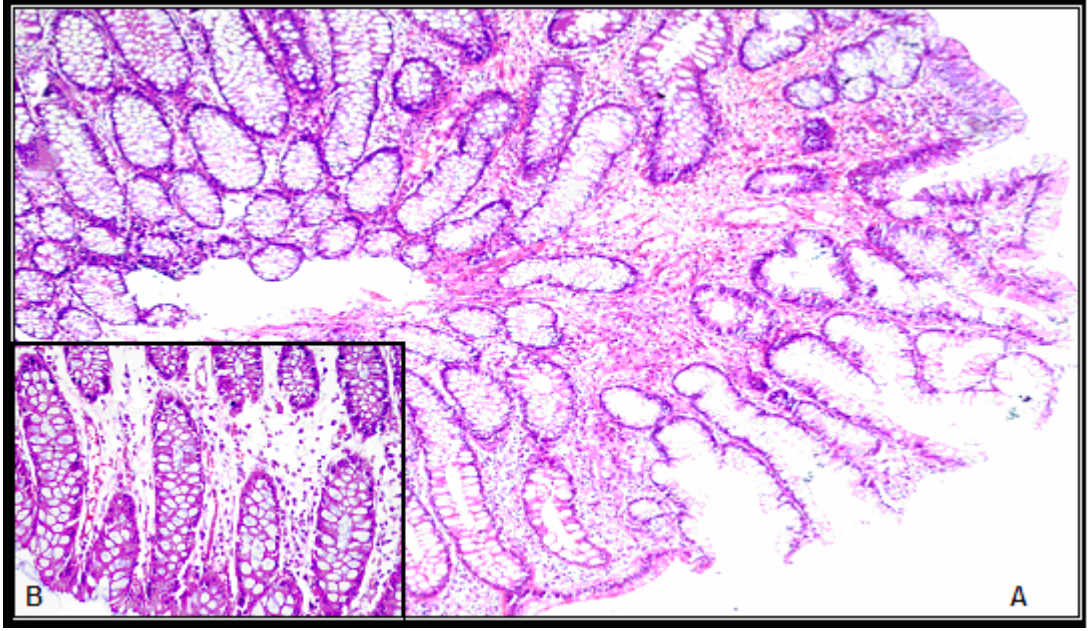
Tablo 7: Olguların Stromal Özellikleri

Histolojik Tip	Olgu sayısı	İltihabi infiltrasyon			Ödem		
		Şiddetli	Orta	Hafif	Şiddetli	Orta	Hafif
Hiperplastik Polip	20	5	3	12	12	2	6
Adenomatöz Polip	TA	10	3	2	5	3	4
	TVA	6	3	3	0	1	4
	VA	4	2	2	0	1	3
Adenokarsinom	İD	8	3	2	3	0	0
	ODD	7	2	3	2	0	0
	AD	5	3	1	1	0	0
Non-Tümöral Barsak Dokusu	20	2	8	10	14	4	2

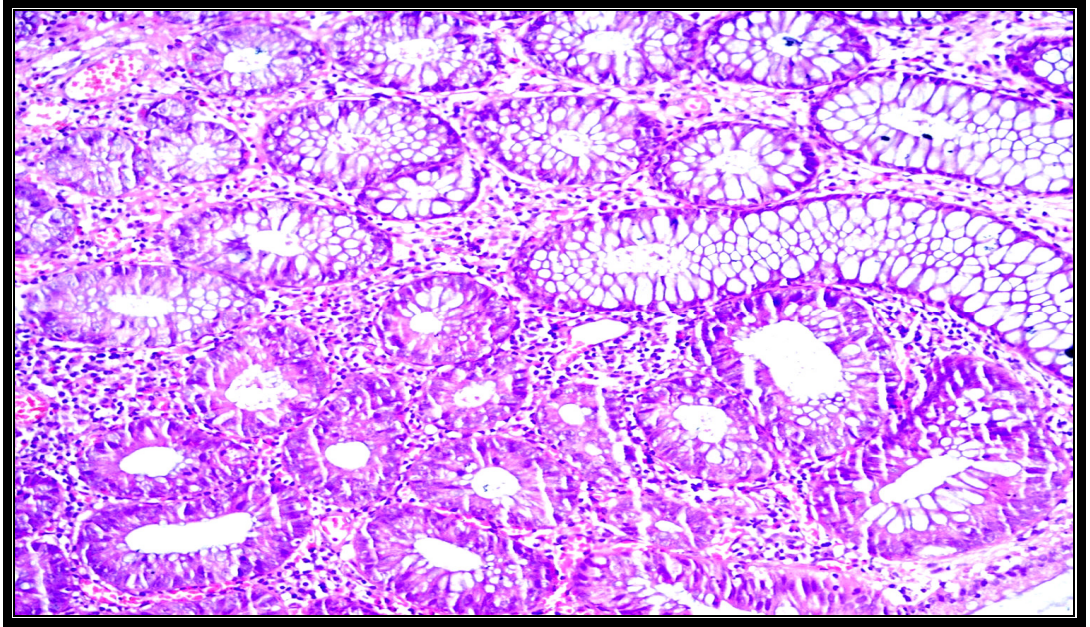
HP: Hiperplastik Polip, TA: Tubuler Adenom, TVA: Tubulovillöz Adenom, VA: Villöz Adenom, ID: İyi Diferansiye, ODD: Orta Derecede Diferansiye, AD: Az Diferansiye Adenokarsinom



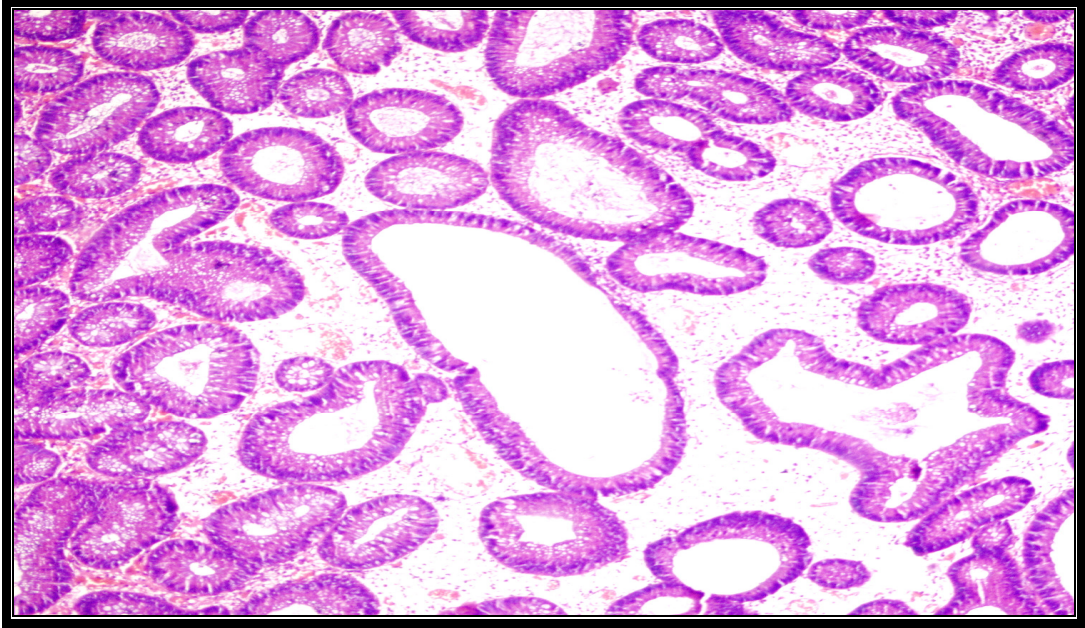
Şekil 1- Normal Barsak Mukozası (HE, x 100)



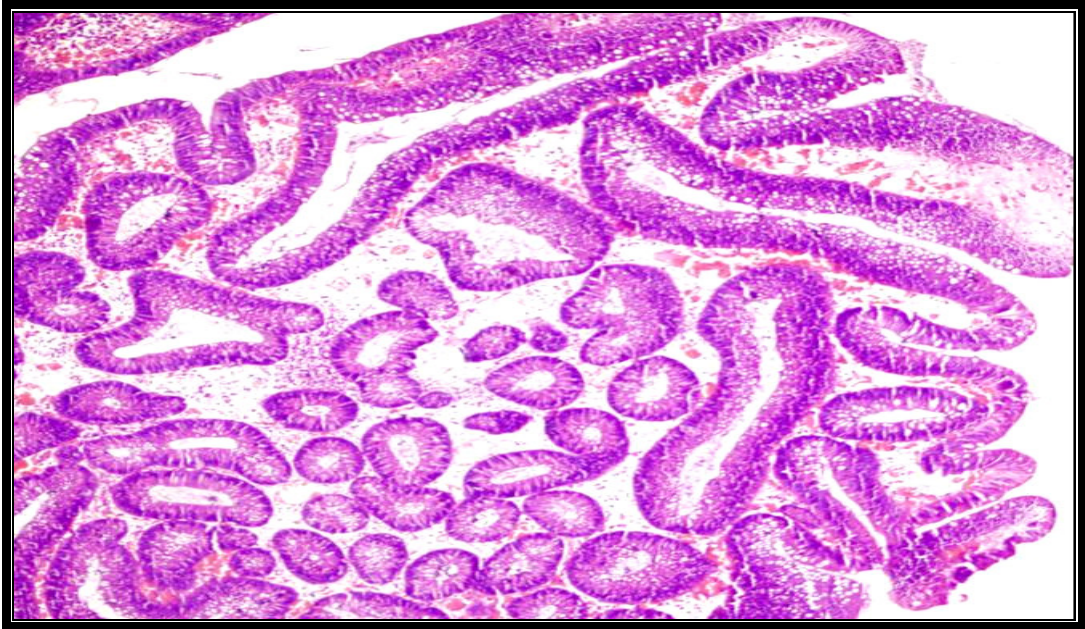
Şekil 2- Hiperplastik Polip (A: HE, x 100- B: HE, x 400)



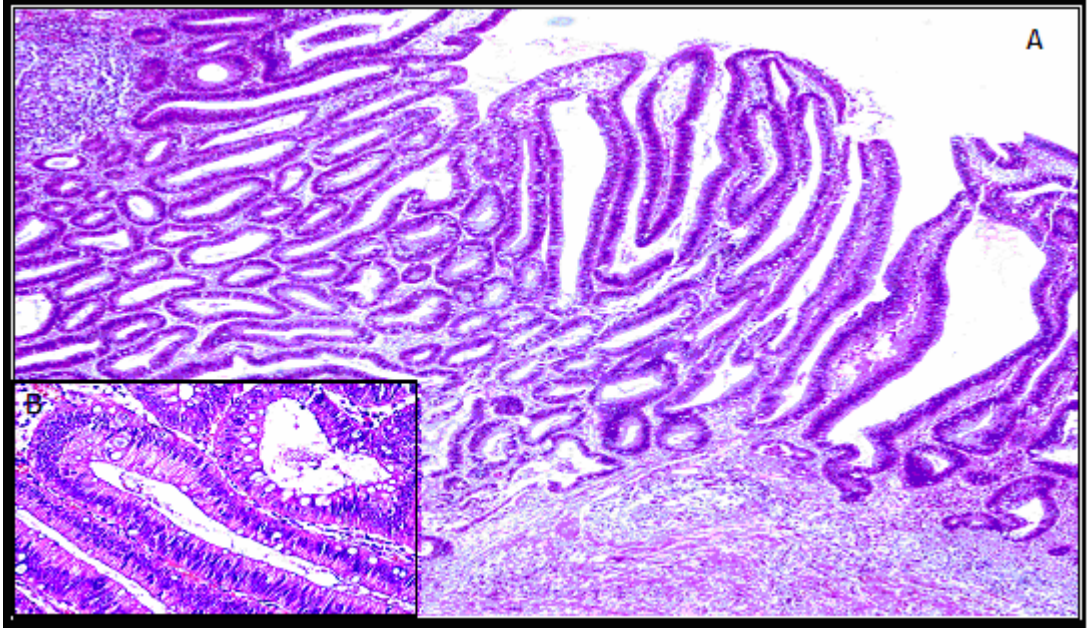
Şekil 3- Mikst Hiperplastik-Adenomatöz Polip (HE, x 200)



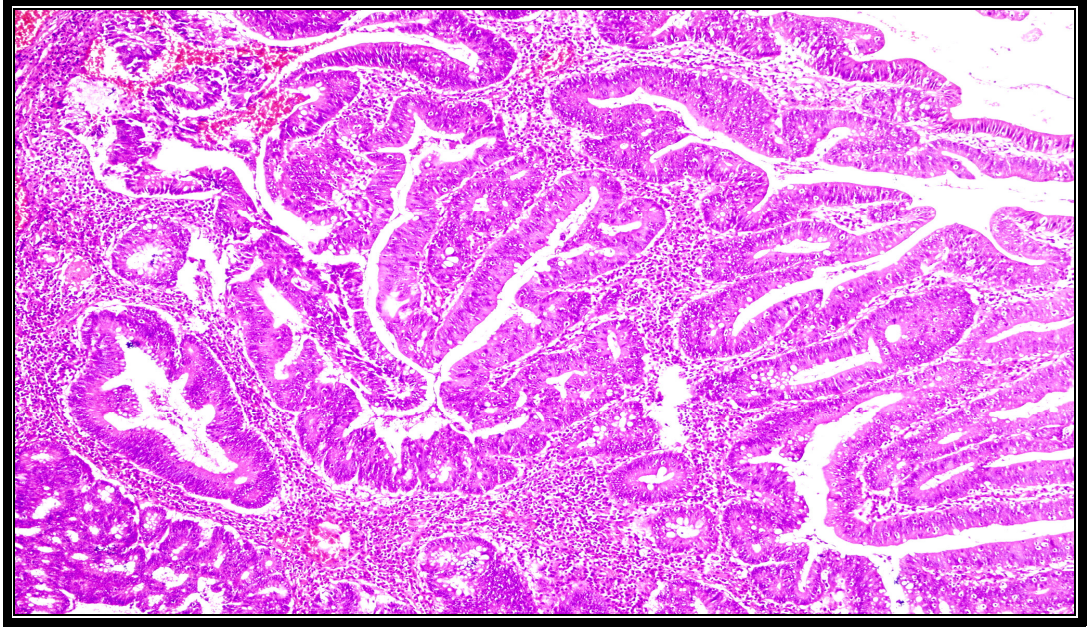
Şekil 4- Tubuler Adenom (HE, x 100)



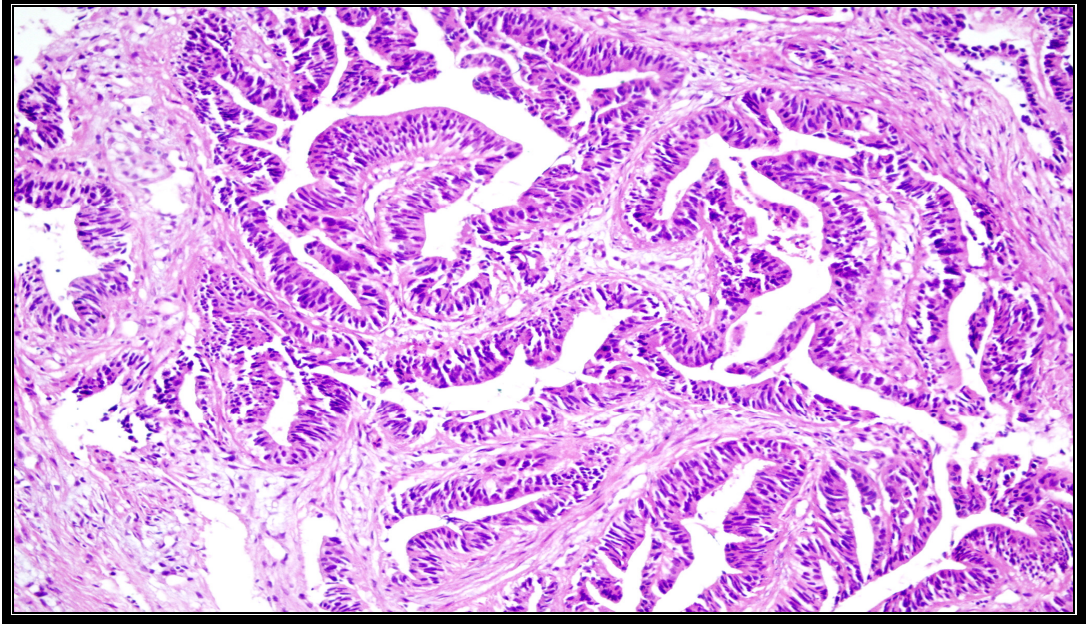
Şekil 5-Tubulovillöz Adenom (HE, x 100)



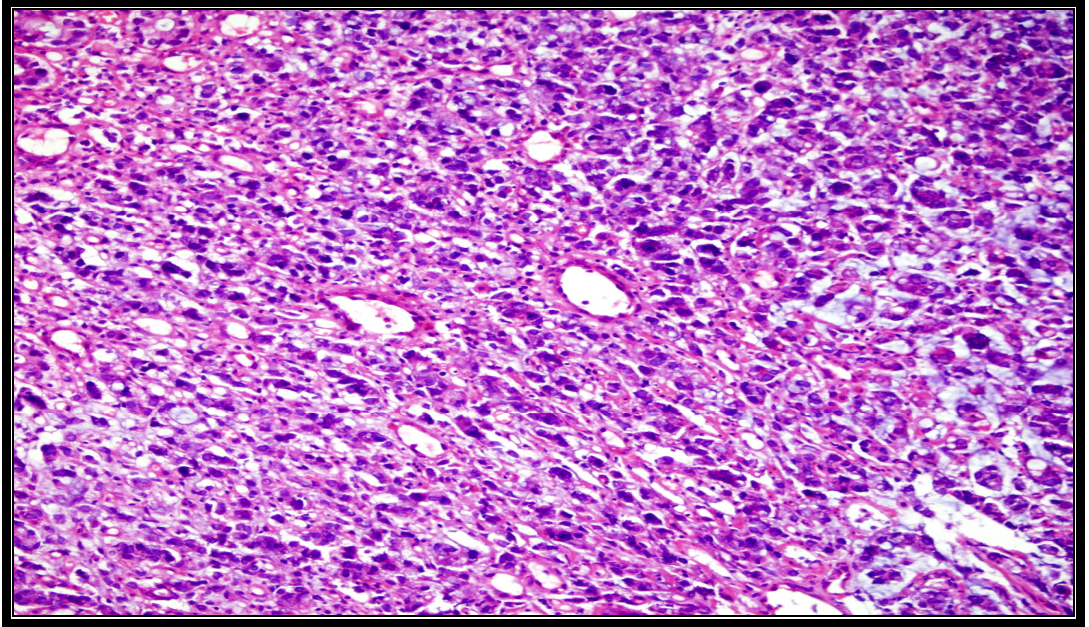
Şekil 6- Villöz Adenom (A: HE, x 40 B: HE, x 400)



Şekil 7- İyi Diferansiye Adenokarsinom (HE, x 200)



Şekil 8 - Orta Derecede Diferansiye Adenokarsinom (HE, x 200)



Şekil 9 - Az Diferansiye Adenokarsinom (HE, x 400)

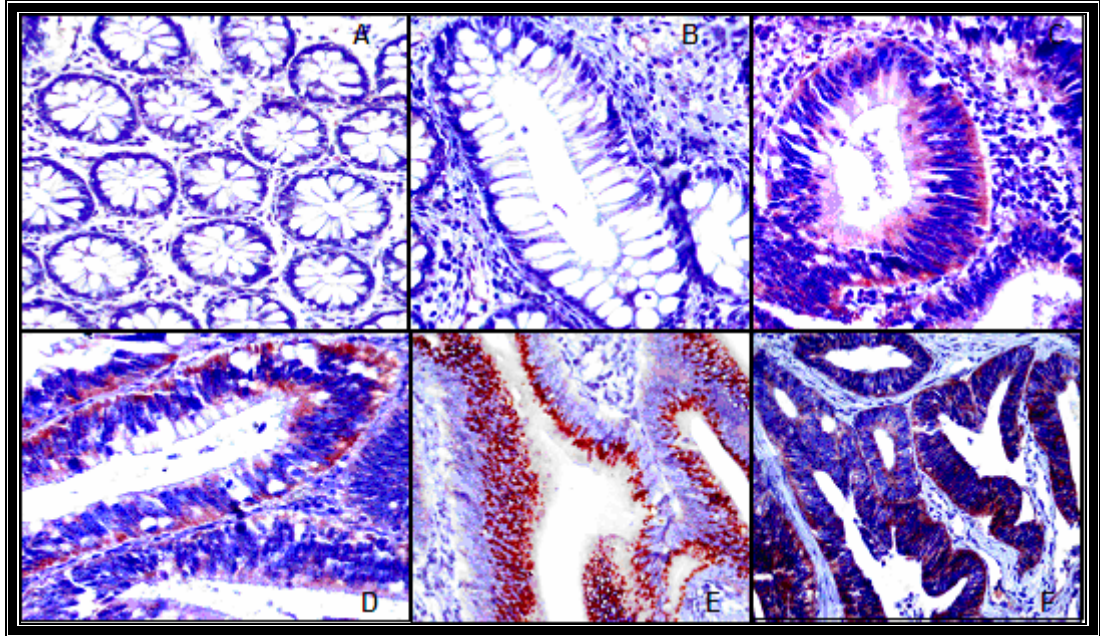
İmmünohistokimyasal Özellikler

Bax: Hiperplastik polip olgularının 5 (% 25) 'inde skor 1 düzeyinde pozitiflik saptanırken geri kalan 15 olgu (%75) bax ile negatifti. Adenomatöz poliplerde 10 tubuler adenom (TA) olgusunun 2'si (%20) skor 3, 4'ü (%40) skor 2, 4'ü (%40) skor 1 düzeyinde bax pozitifliği gösterirken, 6 TVA olgusunun 1'i (16.66) skor 4, 2'si (%33.33) skor 3, 3'ü (%50) skor 2 düzeyinde pozitifliğe sahipti. 4 VA olgusunun tamamında (%100) bax, skor 3 düzeyinde pozitiflikti. Adenokarsinom olgularının bax ile boyanma sonuçlarında ise; İyi diferansiye (grade1) 8 olgunun 3'ünde (%37.5) skor 4 düzeyinde, 5'inde (%62.5) skor 2 düzeyinde, orta derecede diferansiye (grade 2) 7 olgunun 1'inde (%14.28) skor 4, 4'ünde (%57.14) skor 3, 2'sinde skor 2 (%28.57) düzeyinde, az diferansiye (grade 3) 5 olgunun tümünde (%100) skor 3 düzeyinde bax pozitifliği saptandı. Normal barsak mukoza örneklerinde bax negatifti. Normal mukoza ile hiperplastik polip, adenomatöz polip ve karsinomlar arasında bax açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0.001$) saptanmış olup, hiperplastik polip ile adenomatöz polip arasındaki farklılık adenomatöz poliple karsinom arasındaki farklılıktan daha belirgindi. Burada şunuda belirtmeliyiz ki normal barsak mukozasında yüzey epiteli alanlarına sınırlı yer yer bax pozitifliği mevcuttu. Ancak daha önce sözünü ettiğimiz nedenlerle yüzey epitelinin boyanma özellikleri değerlendirme dışı bırakıldı (Tablo 8, Şekil 10).

Tablo 8: Bax immunohistokimyasal boyanma sonuçları

	HP (20)	TA (10)	TVA (6)	VA (4)	İDAK (8)	ODDAK (7)	ADAK (5)	NTBD (20)
Skor 0	15	0	0	0	0	0	0	20
Skor 1	5	4	0	0	0	0	0	0
Skor 2	0	4	3	0	5	2	1	0
Skor 3	0	2	2	4	0	4	4	0
Skor 4	0	0	1	0	3	1	0	0

HP: Hiperplastik Polip, TA: Tubuler Adenom, TVA: Tubulovillöz Adenom, VA: Villöz Adenom, İDAK: İyi Diferansiye Adenokarsinom, ODDAK: Orta Derecede Diferansiye Adenokarsinom, ADAK: Az Diferansiye Adenokarsinom, NTBD: Non-Tümöral Barsak Dokusu



Şekil 10– Bax immunohistokimyasal boyanma özellikleri: A- Non-tümöral mukozada negatif boyanma (immunperoksidaz, x 200) B- Hiperplastik polip zayıf sitoplazmik boyanma C,D,E- Tubuler adenom, villöz adenom, iyi diferansiye adenokarsinom, yoğun sitoplazmik boyanma (immunperoksidaz, x 400) F- Orta derecede diferansiye adenokarsinom yoğun sitoplazmik boyanma (immunperoksidaz, x 200)

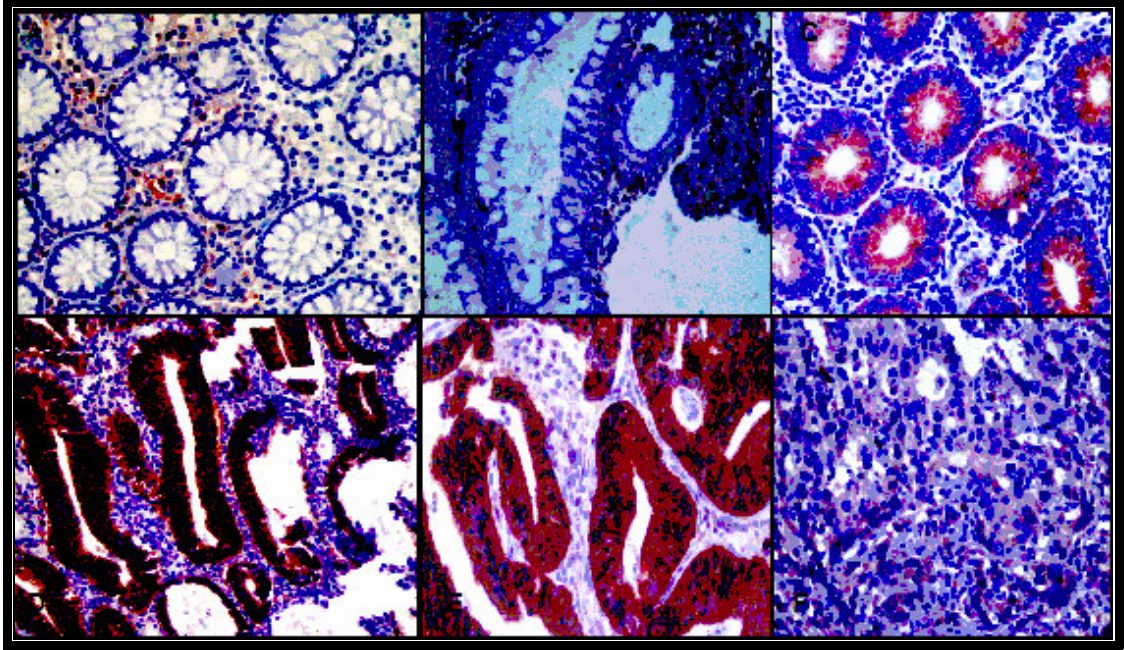
AIF : Hiperplastik polip olgularının 5 (% 25) 'inde skor 1 düzeyinde, 1 (%5) olguda skor 2 düzeyinde AIF salınımı izlenirken, geri kalan 14 olgu (%70) AIF negatifti. Adenomatöz poliplerde 10 tubuler adenom (TA) olgusunun 1'i (%10) AIF negatif olup, 4'ü (%40) skor 2, 5'i (%50) skor 1 düzeyinde AIF pozitif. 6 tubulovillöz (TVA) olgusunun 4'ü (%66.66) skor 4, 2'si (%33.33) skor 2 düzeyinde AIF pozitif. 4 villöz adenom (VA) olgusunun tümünde (%100) skor 2 düzeyinde AIF pozitifliği izlendi.

İyi diferansiye (grade1) 8 olgunun 5'inde (%62.50) skor 3 düzeyinde, 3'ünde (%37.50) skor 2 düzeyinde AIF pozitif. Orta derecede diferansiye (grade 2) 7 olgunun 3'ünde (%42.85) skor 4, 4'ünde (%57.14) skor 3 düzeyinde, az diferansiye (grade 3) 5 olgunun tümünde (%100) skor 4 düzeyinde AIF pozitifliği saptandı. Normal barsak mukoza örneklerinde AIF negatifti. Çalışmamızda AIF salınımının normal mukoza, hiperplastik polip, adenomatöz polip ve karsinom olgularındaki durumunu kıyasladık ve normal mukoza ile tüm diğer gruplarda anlamlı bir farklılık bulunmakla birlikte normal mukoza ile hiperplastik polipler arasındaki farklılık ($p<0.05$) normal mukoza ile adenomlar arasındaki farklılıktan ($p<0.01$) daha az belirgindi. Yine hiperplastik polip-adenom, adenom-karsinom grupları arasında da anlamlı bir farklılık ($p<0.01$) mevcuttu (Tablo 9 , Şekil 11).

Tablo 9: AIF immunohistokimyasal boyanma sonuçları

	HP (20)	TA (10)	TA (6)	VA (4)	İDAK (8)	ODAK (7)	ADAK (5)	NTBD (20)
Skor 0	14	1	0	0	0	0	0	20
Skor 1	5	5	0	0	0	0	0	0
Skor 2	1	4	2	4	3	0	0	0
Skor 3	0	0	0	0	5	4	0	0
Skor 4	0	0	4	0	0	3	5	0

HP: Hiperplastik Polip, TA: Tubuler Adenom, TVA: Tubulovillöz Adenom, VA: Villöz Adenom, İDAK: İyi Diferansiye Adenokarsinom, ODDAK: Orta Derecede Diferansiye Adenokarsinom, ADAK: Az Diferansiye Adenokarsinom, NTBD: Non-Tümöral Barsak Dokusu



Şekil 11- AIF immunohistokimyasal boyanma özellikleri: A-Non-tümöral mukozada AIF salınımı negatif iken lenfositlerde pozitif kontrol boyanma B- Hiperplastik polipte zayıf sitoplazmik boyanma C- Tubuler adenom yoğun sitoplazmik boyanma (immunperoksidaz, x 400) D,E- Villöz adenom ve iyi diferansiye adenokarsinom yoğun sitoplazmik boyanma (immunperoksidaz, x 400) F- Az diferansiye adenokarsinom, zayıf-orta yoğunlukta sitoplazmik boyanma (immunperoksidaz, x 400)

Bcl-2 : Hiperplastik polip olgularının 3 (% 15) 'ünde skor 3 düzeyinde, 8 'inde (%40) skor 2 düzeyinde, 7 'sinde (%35) skor 1 düzeyinde bcl-2 pozitifliği saptanırken 2 olgu (%10) bcl-2 ile negatifti.

Adenomatöz poliplerde 10 tubuler adenom (TA) olgusunun 5'i (%50) skor 4, 3'ü (%30) skor 3, 2'si (%20) skor 2 düzeyinde bcl-2 pozitifliği gösterirken, 6 tubulovillöz (TVA) olgusunun 4'ü (%66.66) skor 4, 2'si (%33.33) skor 2 düzeyinde bcl-2 pozitifliği. 4 villöz adenom (VA) olgusunun tümünde (%100) skor 4 düzeyinde bcl-2 pozitifliği izlendi

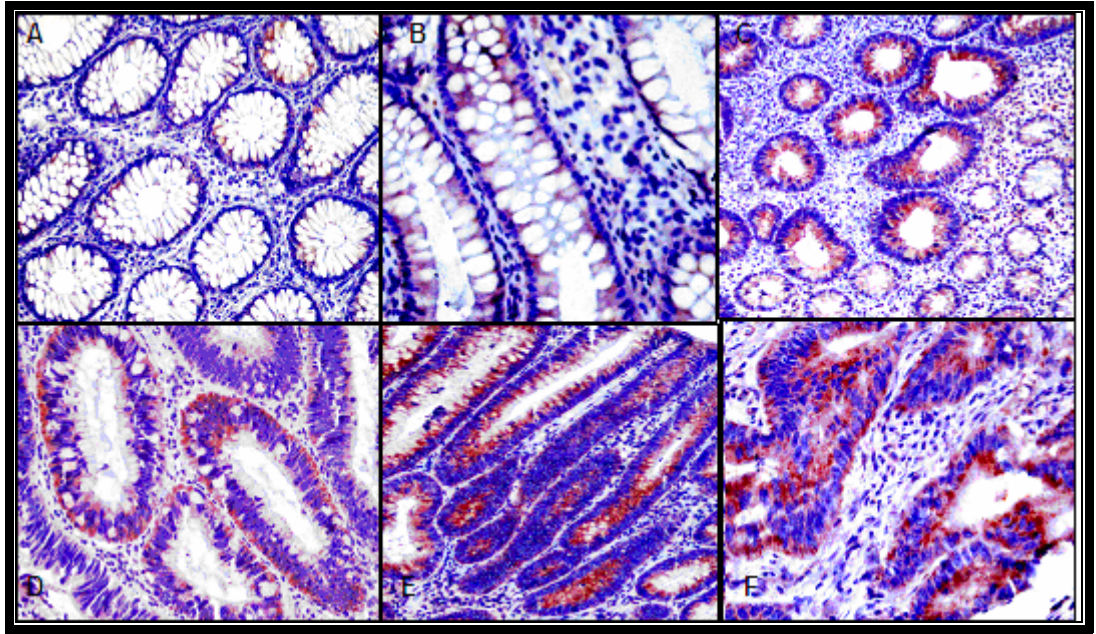
İyi diferansiye (grade1) 8 olgunun 7'sinde (%87.50) skor 4 düzeyinde, 1'inde (%12.50) skor 3 düzeyinde, orta derecede diferansiye (grade 2) 7 olgunun 5'inde (%71.42) skor 4, 2'sinde (%28.71) skor 3 düzeyinde, az diferansiye (grade 3) 5 olgunun tümünde (%100) skor 3 düzeyinde bcl-2 pozitifliği saptandı.

Normal barsak mukoza örneklerinde bcl-2 değişik derecelerde pozitif olup yalnızca 3 (%15) olguda reaksiyon yoktu. 9 (%45) olguda skor 1, 8 (%40) olguda skor 2 düzeyinde bcl-2 boyanması izlendi. Boyanma yoğunlukları dikkate alındığında istatistiksel olarak normal mukoza ile hiperplastik polipler ve adenomatöz polip ile karsinomlar arasında anlamlı bir fark ($p>0.05$) bulunmazken, normal mukoza ile adenomatöz polip, normal mukoza ile karsinomlar ve hiperplastik poliplerle karsinomlar arasında belirgin derecede farklılık ($p<0.01$) bulundu (Tablo 10, Şekil 12).

Tablo 10: Bcl-2 immunohistokimyasal boyanma sonuçları

	HP (20)	TA (10)	TVA (6)	VA (4)	İDAK (8)	ODDAK (7)	ADAK (5)	NTBD (20)
Skor 0	2	0	0	0	0	0	0	3
Skor 1	7	0	0	0	0	0	0	9
Skor 2	8	2	2	0	0	0	0	8
Skor 3	3	3	0	0	1	2	5	0
Skor 4	0	5	4	4	7	5	0	0

HP: Hiperplastik Polip, TA: Tubuler Adenom, TVA: Tubulovillöz Adenom, VA: Villöz Adenom, İDAK: İyi Diferansiye Adenokarsinom, ODDAK: Orta Derecede Diferansiye Adenokarsinom, ADAK: Az Diferansiye Adenokarsinom, NTBD: Non-Tümöral Barsak Dokusu



Şekil 12- Bcl-2 immunohistokimyasal boyanma özellikleri: A,B-Non-tümöral mukozada zayıf sitoplazmik boyanma, hiperplastik polipte orta yoğunlukta boyanma (immunperoksidaz, x 400) C,E-Tubuler adenom ve villöz alanlarında yoğun boyanma yanında non-tümöral mukozada zayıf boyanma (immunperoksidaz, x 200) D,F-Villöz adenom, tubulovillöz adenom ve az diferansiye adenokarsinomda yoğun sitoplazmik boyanma (immunperoksidaz, x 400)

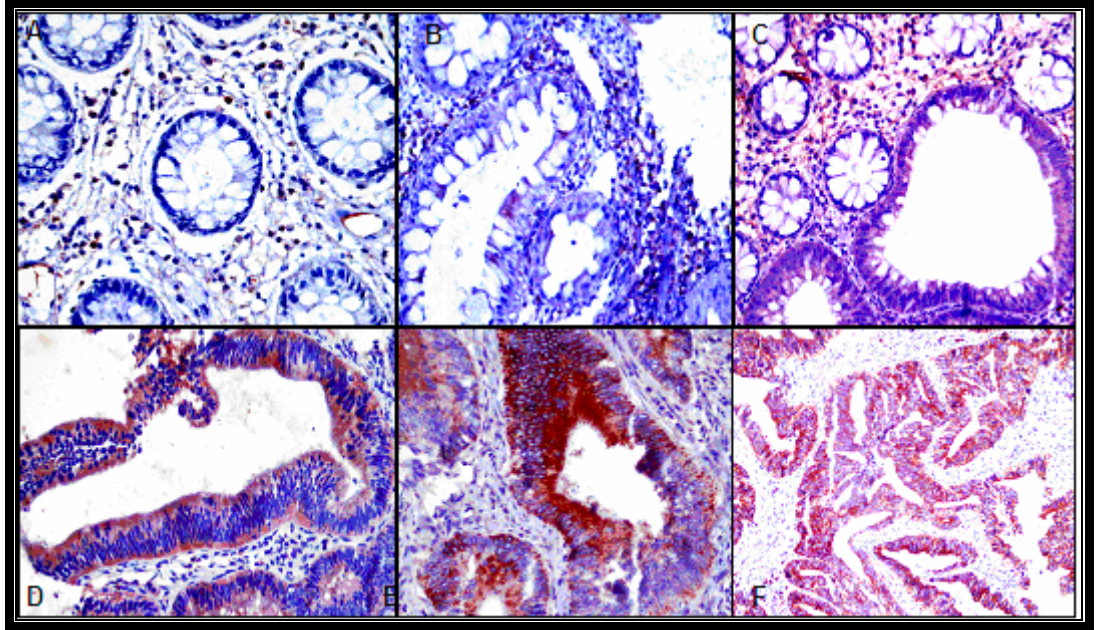
hTERT: Hiperplastik polip olgularının 6 (% 30)'sında skor 1 düzeyinde hTERT salınımı izlenirken, geri kalan 14 olgu (%70) hTERT negatifti. Adenomatöz poliplerde 10 tubuler adenom (TA) olgusunun 1'i (%10) skor 3, 4'ü (%40) skor 2, 3'ü (%30) skor 1 düzeyinde hTERT pozitifliği gösterirken, 2'si (%20) hTERT ile negatifti. 6 tubulovillöz (TVA) adenom olgusunun 4'ü (66.66) skor 3, 1'i (%16.66) skor 2, 1'i (%16.66) skor 2 düzeyinde hTERT pozitifliği gösterirken, 2'si (%20) hTERT ile negatifti. 4 villöz adenom (VA) olgusunun 2'sinde (%50) skor 4 düzeyinde 2'sinde (%50) skor 3 düzeyinde hTERT pozitifliği izlendi.

İyi diferansiye (grade1) 8 olgunun 5'inde (%62.50) skor 3 düzeyinde, 2'sinde (%25) skor 2 düzeyinde, 1'inde de (%12.50) skor 1 düzeyinde hTERT salınımı görülürken, orta derecede diferansiye (grade 2) 7 olgunun 5'inde (%71.42) skor 4, 2'sinde (%28.71) skor 3 düzeyinde, az diferansiye (grade 3) 5 olgunun tümünde (%100) skor 4 düzeyinde hTERT pozitifliği bulundu. Normal barsak mukoza örneklerinde hTERT negatifti. İstatistiksel olarak normal mukoza ile hiperplastik polipler arasında anlamlı bir farklılık ($p<0.05$) mevcutken, bu farklılık normal mukoza-adenomatöz polip ve normal mukoza-karsinom arasında çok daha belirgin ($p<0.01$) bulundu. Yine hiperplastik poliple adenomlar arasında da anlamlı bir farklılık ($p<0.01$) saptandı. Ancak adenomlarla karsinomlar arasında bir fark olmakla birlikte istatistiksel olarak bu farklılık ($p>0.05$) anlamlı değildi (Tablo 11, Şekil 13).

Tablo 11: hTERT immunohistokimyasal boyanma sonuçları

	HP (n)	TA (n)	TVA (n)	VA (n)	İDAK (n)	ODDAK (n)	ADAK (n)	NTBD (n)
Skor 0	14	2	0	0	0	0	0	19
Skor 1	6	3	0	0	1	0	0	1
Skor 2	0	4	1	0	2	0	0	0
Skor 3	0	1	4	2	5	2	0	0
Skor 4	0	0	1	2	0	5	5	0

HP: Hiperplastik Polip, TA: Tubuler Adenom, TVA: Tubulovillöz Adenom, VA: Villöz Adenom, İDAK: İyi Diferansiye Adenokarsinom, ODDAK: Orta Derecede Diferansiye Adenokarsinom, ADAK: Az Diferansiye Adenokarsinom, NTBD: Non-Tümöral Barsak Dokusu



Şekil 13- hTERT immunohistokimyasal boyanma özellikleri: A,B,D,E- Non-tümöral barsak mukozasında hTERT salınımı negatif iken, lenfositlerde pozitif kontrol boyanma, hiperplastik polipte zayıf boyanma, villöz adenom ve iyi diferansiye adenokarsinomda yoğun sitoplazmik boyanma (immunperoksidaz, x 400) C- Tubuler adenomda zayıf boyanan normal mukoza yanında, yoğun sitoplazmik boyanma gösteren bezler (immunperoksidaz, x 200) F- Orta derecede diferansiye adenokarsinom alanlarında çok yoğun sitoplazmik boyanma (immunperoksidaz, x 100)

6. TARTIŞMA

Kolorektal kanser sıklığı gelişmiş ülkelerde hızla artmaktadır. A.B.D’de kolorektal kanser görülme sıklığı akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (47-49). T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı’nın yaptığı istatistiklere göre kolorektal kanser, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4.sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığının verilerine göre ülkemizde kolorektal kanser görülme sıklığı % 6.2 dir. Hastaların % 59’u erkek, % 41’i kadınlardır. Erkek/Kadın oranı 1.44’dür. Erkeklerde kolorektal kanser, akciğer kanseri, mesane kanseri, mide kanseri ve larinks kanserinden sonra 5.sırada yer alırken, kadınlarda over ve meme kanserini takiben 3.sırada yer almaktadır (49). Multifaktöryel nedenlerle gelişen kolorektal kanserlerin tanı yaşı ortalama 62’dir. Yaş ilerledikçe risk oranı yükselir (50).

Bu çalışmada da karsinom olgularının %60 kadarını erkek, %40’ını ise kadın olgular oluşturmaktadır. Yaş aralığı 42-79 arasında olup, yaş ortalaması 55.85 olarak saptanmıştır. Yaş ortalaması olgularımızda, genel ortalamanın altındadır. Bu durum yöremizde kolorektal kanserlerin etyolojisinde rol oynayan faktörlerle daha erken yaşlarda karşılaşıldığı düşüncesini akla getirmektedir.

Adenomlar, displastik değişiklikler gösteren kalın barsak epiteli ve destekleyici stroma içeren benign tümörlerdir. Epidemiyolojik olarak kalın barsak karsinom sıklığı ile adenom sıklığı paraleldir. Adenomun karsinoma dönüşmesinde morfolojik olarak boyut, adenomun tipi ve displazinin varlığı belirleyici rol oynamaktadır. Adenomların boyutu arttıkça karsinom riski artmaktadır. Displazinin daha yüksek görüldüğü villöz tip adenomlar karsinom gelişimi açısından en yüksek riski taşımaktadırlar (10,11). Çalışmamızdaki olgularda hiperplastik poliplerin çap

ortalaması 1 cm'den küçük, adenomların çap ortalaması ise 1-4 cm arasında, karsinom olgularının tamamında ortalama çap 4 cm' nin üzerindeydi

Adenom alanlarında yüksek dereceli displazi ve invaziv karsinom insidensi %5-12.5' dur. İnvaziv karsinom ile displazi ayrımının yapılması önemlidir. Yüksek dereceli displazide lezyon mukozadadır. Tanısı morfolojik ve sitolojik değişikliklerle konur (10).

Adenomlar 50 yaş altında seyrek görülürler. 70 yaş ve üstünde görülme sıklıkları % 53-63 arasındadır. Kanser gelişme sıklığı benzer olmakla birlikte, adenomlar erkeklerde kadınlardan üç kat fazla görülür. Adenomların kansere dönüşme riski polibin çapı, sayısı, histolojik tipi ve atipi derecesi ile ilişkilidir. Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı villöz adenomda % 10-18, tubulovillöz adenomda % 6-8, tubuler adenomda % 2-3 şeklinde bulunmuştur. Bu oran, çapı 1 cm'nin altında olan tübüler adenomlarda % 0.3, tubulovillöz adenomlarda % 1.5, villöz adenomlarda % 2.5 iken 2 cm'nin üstündeki tübüler adenomlarda % 6.5, tübülövillöz adenomlarda % 11.4, villöz adenomlarda % 17'dir (1-3,9-11).

Hiperplastik polipler genellikle rektumda yerleşen benign epitelyal proliferasyonlardır. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Makroskopik olarak 3-6 mm boyutundadırlar. %1-4 ü ise bir cm'in üzerindedir. Tek ya da seyrek hiperplastik polipler premalign lezyon olarak kabul edilmemektedirler. Bunlarla ilgili adenomatöz veya karsinomatöz transformasyon rapor edilmemiştir. Ancak sağ kolon yerleşimli, birkaç taneden yüzü aşan sayıda, büyük boyutlu polip içerebilen multipl hiperplastik poliplerde bazen intestinal karsinom gelişebilir. Belirgin erkek baskınlığı vardır (9).

Bu çalışmada 20 hiperplastik polip olgusu yeniden değerlendirildiğinde 2'si mikst hiperplastik adenomatöz polip özelliğindedi. Boyanma özellikleri mikst polip olmakla birlikte hiperplastik alanda adenomatöz alandan farklıydı.

Stromal özellikler açısından ödem ve lenfositik infiltrasyon değerlendirilmiş olup, hiperplastik poliplerde ödem belirgin iken adenomatöz poliplerde ve karsinomlarda lenfositik infiltrasyonun daha ön planda olduğu saptanmıştır. Bu durum muhtemelen konağın immun cevabı ile ilişkilidir. Yine sonuçlardan elde edilen diğer bir bulgu da tümör çevresi lenfositik infiltrasyon alanlarında tümörden daha uzak infiltrasyon gösteren lenfositlere göre telomeraz aktivitesinin immunhistokimyasal olarak daha belirgin olduğudur.

Yaş ve cinsiyetler açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0.05$) bulunamadı.

Neoplazmlarda tümörün büyüme oranını belirleyen hücre artışı ve hücre kaybı, neoplazmin saldırganlığı bakımından önemlidir. Hücre ölümü, fiziksel hasar sonucu oluşan nekroz ya da genetik olarak kontrollü apoptozis mekanizmalarından birinin artması ile oluşur (28,29,35-45). Karsinomlarda ve hücre siklusundaki olaylarda apoptozise ilişkin birçok çalışma bulunmaktadır (44,51-58).

Apoptozise ilişkin en sık bilinen belirleyicilerden biri olan bax, bcl-2 ailesinin bir üyesi olup proapoptotiktir. Bax ile kolorektal tümörler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan çalışmalardan birinde bax salınımının normal dokudan tümöre doğru giderek artış gösterdiği ve yaygın bax salınımının ekspansif büyüme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (51). Yapılan diğer birkaç çalışmada düşük dereceli ve yüksek dereceli displazili adenomlar ile karsinomlar arasında bax salınımı açısından anlamlı bir fark elde edilemediği belirtilmektedir (61-63). Yine başka bir çalışmada tümörlerin çoğunda bax salınımının görüldüğü ve normal dokuya göre belirgin yüksek olduğundan söz edilmektedir(60)

Çalışmamızda adenomatöz polipler ve karsinomlarda değişik derecelerde bax immunreaktivitesi görüldü. Normal mukoza ile hiperplastik polip, adenomatöz polip

ve karsinomlar arasında bax açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0.001$) saptanmış olup, hiperplastik polip ile adenomatöz polip arasındaki farklılık adenomatöz poliple karsinom arasındaki farklılıktan daha belirgindi. Burada sunuda belirtmeliyiz ki normal barsak mukozasında yüzey epiteli alanlarına sınırlı yer yer bax pozitifliği mevcuttu. Ancak daha önce sözünü ettiğimiz nedenlerle yüzey epitelinin boyanma özellikleri değerlendirme dışı bırakıldı. Bax salınımındaki bu değişik sonuçların nedeni muhtemelen Bax genindeki tek aleli yada her iki alleli tutan mutasyon mekanizmaları ile ilgili görülmekte olup, konunun moleküler gen çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir (54,57).

Normal fizyolojik durumlarda AIF mitokondriyal oksidoredüktaz olarak oksidatif fosforilasyonda rol oynar. AIF'in oksidoredüktaz fonksiyonu bazı hücre tiplerinde koruyucu olarak çalışır ve hücrenin yaşamını sağlar. Aynı zamanda AIF mitokondride bulunur ve apoptozis sinyalleri alınca sitozole ve nukleusa doğru yer değiştirir. Ancak AIF apoptotik süreçte kaspaz bağımsız olarak kromatin yoğunlaşması ve DNA parçalanması yapar. AIF'in oksidoredüktaz ve DNA parçalanması aktivitesi birbirinden bağımsızdır (5).

Bilindiği gibi tümör patogeneğinde hem hücre ölümü hem hücre yaşamı önemli rol oynamaktadır. Apoptozisin kaybı transforme hücrelerin yaşamına izin verir ve bu şekilde genetik hasar yoluyla tümör patogeneğinde rol oynar. Proapoptotik yolun inaktivasyonu veya antiapoptotik yolun aktivasyonu apoptozisin kaybı ve tümör hücre yaşamıyla sonuçlanır. AIF'in çeşitli ölüm stimulusları ile indüklenen majör bir kanser hücresi ölüm aracı olduğu düşünülmektedir. Bu durumda AIF fonksiyonlarının durdurulması akciğer karsinomlarında kemoterapiye direnç yol açar (5).

Öte yandan son yapılan çalışmalarda AIF'in oksidoredüktan aktivitesinin kolon ve mide kanser hücrelerinde oksidatif strese karşı dirence ve transformasyona yol açtığı bildirilmiştir (5,59). Çalışmalardan elde edilen veriler AIF'in tümorogeneziste zıt bir fonksiyon oynayabileceğini de göstermektedir (60,61). Lee ve arkadaşları (59) gastrik karsinomlarda AIF salınımı üzerine yaptıkları çalışmada karsinom olgularının %75'inden daha fazlasının değişik derecelerde AIF salınımı gösterdiğini saptamışlardır. Jeong ve arkadaşlarının (61) kolorektal karsinomlarda AIF analizi üzerine yaptıkları çalışmada da karsinom olgularında diferansiyasyon dereceleriyle korele olarak %95'in üzerinde AIF salınımı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak yayınlarda AIF salınımının kolorektal polipler ve karsinomlar arasındaki farklılığına ilişkin bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmamızda AIF salınımının normal mukoza, hiperplastik polip, adenomatöz polip ve karsinom olgularındaki durumunu kıyasladık ve normal mukoza ile tüm diğer gruplarda anlamlı bir farklılık bulunmakla birlikte normal mukoza ile hiperplastik polipler arasındaki farklılık ($p<0.05$) normal mukoza ile adenomlar arasındaki farklılıktan ($p<0.01$) daha az belirgindi. Yine hiperplastik polip- adenom, adenom- karsinom grupları arasında da anlamlı bir farklılık ($p<0.01$) mevcuttu.

Antiapoptotik protein olarak bilinen bcl-2 ile kolorektal tümörler arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada adenomlarda karsinoma oranla daha fazla bcl-2 salınımı olduğu belirtilmiştir (57). De Angelis ve arkadaşları (57) kolorektal tümörlerde apoptozis üzerine yaptıkları çalışmada bcl-2 pozitifliğinin yaklaşık %50 tümör olgusunda mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Aksine Bosari ve arkadaşları (62) yaptıkları çalışmada kolorektal karsinomlarda bcl-2 salınımının adenomlardan daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Normal mukoza ve hiperplastik polipte bcl-2 yalnızca kolonik kriplerde proliferatif hücrelerde pozitif bulunurken adenom

olgularının %59'unda karsinom olgularının ise %76.9'unda pozitif bulunmuştur. Yine yapılan başka bir çalışmada bcl-2 salınımı karsinomlarda %70, poliplerde ise %42 olarak bildirilmiştir (63). Farklı bir çalışmada ise tümöre komşu alanlardaki normal mukozada bcl-2 reaktivitesi görülürken tümörden uzak alanlarda bcl-2 negatif bulunmuştur (64). Aksine Kikuchi ve arkadaşlarının (65) yaptığı bir çalışmada, adenomlarda bcl-2 salınımının karsinomlardan daha fazla olduğu bulunmuştur.

Burada sunulan çalışmamızda ise bcl-2'nin pek çok olguda değişik derecelerde pozitiflik gösterdiği saptandı. Boyanma yoğunlukları dikkate alındığında istatistiksel olarak normal mukoza ile hiperplastik polipler ve adenomatöz polip ile karsinomlar arasında anlamlı bir fark ($p>0.05$) bulunmazken, normal mukoza ile adenomatöz polip, normal mukoza ile karsinomlar ve hiperplastik poliplerle karsinomlar arasında belirgin derecede farklılık ($p<0.01$) bulundu. Bulgular bcl-2'nin boyanma yoğunluğunun (şiddetinin) benign lezyonlarla premalign ve malign lezyonlar arasında anlamlı bir belirleyici olarak kullanılabileceğini ancak premalign lezyonlar olan adenomlarla karsinomlar arasında bir belirleyici olmadığını göstermektedir. Yayınlarda bcl-2 ile ilgili çelişkili bulgularla bu antikora ilgili açıklanması gereken birçok özelliğin var olduğunu ve moleküler temelli birçok araştırma yapılmasının gerektiğini düşündürmektedir.

Son zamanların popüler konusu olan telomerler ökaryotik organizmalarda lineer kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir. Telomeraz aktivitesi, birçok insan somatik dokusunda görülmez. Genellikle yüksek replikatif kapasitesi olan dokularda ve birçok insan kanser türünde görülür (4).

Telomeraz aktivitesi ve tümör prognozunu belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır (66-72). Kolon adenomlarındaki (>2 cm) yüksek telomeraz

aktivitesinin karsinom gelişimindeki riski belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (66). Ayrıca kolon karsinomlarında yapılan çalışmalarda yüksek telomeraz aktivitesi gösteren tümörlerde metastaz ve mortalite oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (66). Liu ve arkadaşları (73) yaptıkları çalışmada kolorektal karsinomlar ve adenomlar arasındaki hTERT aktivitesini kıyaslamış ve karsinomlarda belirgin olarak yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Myung ve arkadaşları (74) da karsinomlarla ülseratif kolit lezyonlarını kıyaslamış karsinomlarda anlamlı bir farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Telomeraz aktivitesine yönelik çalışmalarda hTERT aktivitesinin karsinom gelişiminde önemli rol oynadığı ve kolorektal karsinomların erken tanısında yeni bir belirleyici olarak kullanılabilmesi ileri sürülmektedir (66). Ayrıca hematolojik malignitelerde ve solid tümörlerde tedavide telomeraz aktivitesinin farmakolojik inhibisyonunun önemli olacağı belirtilmektedir (66-74). Hiyama ve arkadaşının (75) yaptığı bir çalışmada bronşiyal yıkama, pankreatik sıvılar ve ince iğne aspirasyon örneklerinde malign hücrelerin normalden ayırımında telomeraz aktivitesinin önemli bir parametre olabileceği ileri sürülmektedir. Brummendorf (66) kolorektal karsinomlarda prognostik faktör olarak telomeraz aktivitesi üzerine yaptığı çalışmada telomeraz aktivitesinin tümör boyutu, Dukes derecelendirmesi ve yaşam süresi ile korelasyon gösterdiğini bildirtilmektedir. Aynı çalışmada telomeraz aktivitesinin rekürrens ve ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda immunohistokimyasal olarak telomeraz aktivitesinin benign lezyonlar ile malign lezyonlar arasında oldukça belirgin farklılık gösterdiği, maligniteye doğru ilerledikçe tümörün telomeraz aktivitesinin arttığı belirlendi.

İstatistiksel olarak normal mukoza ile hiperplastik polipler arasında anlamlı bir farklılık ($p<0.05$) mevcutken, bu farklılık normal mukoza-adenomatöz polip ve normal mukoza-karsinom arasında çok daha belirgin ($p<0.01$) bulundu. Yine

hiperplastik polipe adenomlar arasında da anlamlı bir farklılık ($p<0.01$) saptandı. Ancak adenomlarla karsinomlar arasında bir fark olmakla birlikte istatistiksel olarak bu farklılık ($p>0.05$) anlamlı değildi.

Bulgularımız hTERT aktivitesinin reaktif mezotel proliferasyonlar ile mezotelyomalar, reaktif lenfoid hiperplazi gösteren lenf düğümü ve lenfomalar gibi karsinomlarla benign lezyonların ayırımında oldukça güvenilir bir belirleyicidir (66). Ancak adenomlar ile karsinomlar arasında böyle bir durumun söz konusu olmadığını; belki de bu durumdaki güvenilirliğini belirlemek için daha fazla olguda çalışılmasının gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde edilen veriler genel olarak değerlendirildiğinde şu sonuçlara varıldı:

1- Normal barsak mukozası ve hiperplastik poliplerde telomeraz aktivitesi ve apoptozis önemsenecek kadar düşüktür.

2- Kolorektal karsinom prekürsörü olduğu düşünülen adenomatöz lezyonlarda adenomun tipine göre değişen derecelerde artış gösteren telomeraz aktivitesi mevcuttur. Tubuler adenomdan villöz adenoma doğru telomeraz aktivitesi artış göstermektedir. Aynı şekilde karsinom olgularında da diferansiyon derecesi azaldıkça telomeraz aktivitesi artmaktadır. Hiperplastik polipe adenomatöz polipler arasındaki telomeraz aktivite pozitifliği adenomlarla karsinomlar arasındaki pozitifliğe kıyasla daha belirgin olup, bu durum telomeraz aktivitesinin özellikle malignite prekürsörü olan lezyonlarla benign lezyonların ayırımında önemli bir yardımcı olduğunu göstermektedir. Apoptozis açısından değerlendirildiğinde telomeraz aktivitesi ile apoptozis arasında pozitif bir korelasyon olduğu düşünülmektedir. Apoptozis uyarıcı faktörlerden olan AIF'in bax'a göre daha değerli bir belirleyici olduğu görülmektedir. Bu durum, daha önce yapılan çalışmalarda, kolorektal tümörlerde AIF'in mutasyona

uğradığı ve bu nedenle tmorigeneze karşı olan apoptozisin ortadan kalktığı, mutant AIF etkisinin tümör gelişimine katkıda bulunacak biçimde değişikliğe uğradığı yönündeki görüşleri desteklemektedir.

3- Kolorektal karsinomlarda telomeraz aktivitesi oldukça yüksektir. Apoptozisin normal şartlarda tümöre karşı koyucu etkisi mutant genler varlığında kaybolmakta ve bu durum tümör gelişimine katkıda bulunmaktadır. Telomeraz aktivitesinin apoptozisle olan ilgisinin mutasyonlara bağlı değişikliklerle ilişkisinin belirlenmesi için bu konuda yapılacak moleküler çalışmalarına ve çok daha geniş serilerde araştırılmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Cellular adaptations, cell injury, and cell death. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Pathologic Basis of Disease. 7 th edition. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2005; 26-32.
2. Crawford JM, Liu C. The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Pathologic Basis of Disease. 7 th edition. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2005; 857-870.
3. Rosai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol. 9 th ed: Mosby, 2004:776-885.
4. Keith WN, Bilisland A, Evans TR, Glasspool RM. Telomerase-directed molecular therapeutics. Expert Rev Mol Med 2002; 2002: 1-2.
5. Urbano A, Lashmana U, Choo PH, Kwan JC, Ng PY, Gua K, Dhakshinamoorthy, Porter A. AIF suppresses chemical stress-induced apoptosis and maintains the transformed state of tumor cells. EMBO J 2005;24: 2815-2826.
6. Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB. The Normal Anatomy of the Colon, Nonneoplastic Lesions of the Colon, Carcinomas and other Epithelial and Neuroendocrine Tumours of the Large Intestine. In: Fenoglio-Preiser CM. Gastrointestinal Pathology an Atlas and Text. 2 th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999:747-761.
7. İliği S, Gökşen Y, Sayek İ. Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler ve Polipozis sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Edit. : Sayek İ. Temel Cerrahi. Cilt 1, 1. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1991: 555-567, 816-839.
8. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Cerrahi Gastroenteroloji. Edit.: Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y. 4. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997: 142-168.
9. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas: a distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol 1990; 14: 524-537.
10. Cooper HS: Intestinal Neoplasms. In: Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Vol 2, 4 th ed: Lippincott Williams &Wilkins, 2004: 1543-1601.

11. Hamilton Sr, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, Rubio CA, Sobin LH, Fogt F, Winawer SJ, Goldgar DE, Jass JR. Tumours of Colon and Rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. 1 st ed, Lyon, France: IARC Pres, 2000: 103-143.
12. Savaş B, Erinanç H, Perçinel S, Ensari A. Kolorektal Karsinogenez. Güncel gastroenteroloji. 2007 ; 11 : 27-33.
13. Jass JR. Serrated route to colorectal cancer. Back street or super Highway? J Pathol 2001; 193: 283-285.
14. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. Histopathology 2005; 47: 32-40.
15. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2004; 47: 2101-2104.
16. Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, et al. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: Case series and literature review. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2012-2018.
17. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellit instability and their possible origin in hyperplastic polyps in serrated adenoma. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1307-1313.
18. Daniel C. Chung. The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorigenesis. Gastroenterology 2000; 119: 854-865.
19. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Eng J Med 1988; 319: 525-532.
20. Houlston RS. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer J Clin Pathol 2001; 54: 206-214.

21. Roncucci L, Pedroni M, Vaccina F. Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. Cell and crypt dynamics. Cell prolif 2000; 33: 1-18.
22. Shpitz B, Bomstein Y, Mekori Y, et al. Aberrant crypt foci in human colons: distribution and histomorphologic characteristics. Hum Pathol 1998; 29: 469-475.
23. Burgart LJ. Colorectal polyps and other precursor lesions. Need for an expanded view. Gastroenterol Clin N Am 2002; 31: 959-970.
24. Lynch John P, Hoops Timothy C. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. Hematol Oncol Clin N Am 2002; 16: 775-810.
25. Jass JR. Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal region). In Fletcher CDM, Livingstone C. Diagnostic Histopathology of Tumours. Vol 1, second ed: 2000:369-409.
26. Murtazaoglu M. Kolorektal adenokarsinomlarda CD95 ekspresyonu ile EGFR amplifikasyonunun prognostik önemi ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C.Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, 2005.
27. Redston M. Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract, and Pancreas. 1 st ed: Saunders, 2004:441-472.
28. Tomatır AG. Apoptoz: programlı hücre ölümü. T Klin Tıp Bilimleri 2003; 23: 499-508.
29. Hart S. The drama of cellular death. Bioscience 1994; 44: 451-455.
30. Fadeel B, Orrenius S, Zhivotovsky B. Apoptosis in human disease: A new skin for the old ceremony? Biochemical and Biophysical Research Communications 1999; 266 :699-717.
31. Kaipia A, Hsueh AJW. Regulation of Ovarian Follicle Atresia. Annual Review of Physiology 1997; 59:349-363.
32. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular Biology of The Cell. New York: Garland Publishing 1994: 1076.

33. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: Signaling and Modulation. *Science* 2001; 281:1305-1308.
34. Israels LG, Israels ED. Apoptosis. *The Oncologist* 1999; 4:332-339.
35. Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annual Review of Immunology* 1998; 16: 395-419.
36. Renehan AG, Booth C, Potten CS. What is apoptosis, and why is it important? *British Medical Journal/(Clinical Research Ed.) BMJ* 2001; 322:1536-1538.
37. Budihardjo I, Oliver HLM. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 1999; 15:269-290.
38. Hetts SW. To die or not to die. *The Journal of The American Medical Association JAMA* 1998; 279:300-307.
39. Behnia M, Robertson KA, Martin WJ. Role of apoptosis in host defense and pathogenesis of disease. *Official Publication of The American College of Chest Physicians. CHEST* 2000; 117:1771-1777.
40. Büyükgebiz O, Caferler JS. Apoptoz. *Sendrom* 2001; 13:102-107.
41. Roulston A, Marcellus RC, Branton PE. Viruses and Apoptosis. *Annual Review of Microbiology* 1999; 53:577-628.
42. Johnson DE. Programmed cell death regulation: basic mechanisms and therapeutic opportunities. *Leukemia* 2000; 14:1340-1344.
43. Eichhorst ST, Krammer PH. Derangement of apoptosis in cancer. *The Lancet* 2001; 358:345-346.
44. King KL, Cidlowski JA. Cell cycle regulation and apoptosis. *Annual Review of Physiology* 1998; 60:601-617.
45. Hampton MB, Orrenius S. Redox regulation of apoptotic cell death. *Biofactors* 1998; 8:1-5.

46. [Jansson A, Sun XF](#). Bax expression decreases significantly from primary tumor to metastasis in colorectal cancer. J Clin Oncol 2002; 20:811-816.
47. Ersoy AH. Kolorektal karsinomların postoperatif mortalitesini belirlemede kullanılan ASA ve POSSUM değerlerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: T.C.Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II.Genel Cerrahi Kliniği, 2007.
48. Boring C.C, Squires T.S.and Tong T. Cancer Statistics. CA Cancer J.Clin1993; 43:7.
49. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582.
50. Fenoglio-Presier CM, Pascal RR, Perzin KH:Tumors of the Large and Small Intestine, AFIP Fascicle, 2nd Series,1990 34:261-262.
51. Elkablawy AM, Maxwell P, Williamson K, Anderson N, Hamilton PW. Apoptosis and cell-cycle regulatory proteins in colorectal carcinoma: Relationship to tumour stage and patient survival. Journal of Pathology 2001; 194:436-443.
52. [Wincewicz A, Sulkowska M, Koda M, Sulkowski S](#). Cumulative expression of HIF-1-alpha, Bax, Bcl-xL and P53 in human colorectal cancer. Pathology 2007; 39:334-338.
53. [Tessitore L, Davit A, Sarotto I, Caderni G](#). Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21(CIP) expression. Carcinogenesis 2000; 21:1619-1622.
54. [Miquel C, Borrini F, Grandjouan S, et all](#). Role of bax mutations in apoptosis in colorectal cancers with microsatellite instability. Am J Clin Pathol 2005;123:562-570.
55. [Kanczuga-Koda L, Sulkowski S, Koda M, Skrzydlewska E, Sulkowska M](#). Connexin 26 correlates with Bcl-xL and Bax proteins expression in colorectal cancer. World J Gastroenterol 2005;11:1544-1548.
56. [Nomura M, Watari J, Yokota K, Saitoh Y, Obara T, Kohgo Y](#). Morphogenesis of nonpolypoid colorectal adenomas and early carcinomas assessed by cell proliferation and apoptosis. Virchows Arch 2000; 437:17-24.
57. [De Angelis PM, Stokke T, Thorstensen L, Lothe RA, Clausen OP](#). Apoptosis and expression of Bax, Bcl-x, and Bcl-2 apoptotic regulatory proteins in colorectal

- carcinomas, and association with p53 genotype/phenotype. [Mol Pathol](#) 1998; 51: 254-261.
58. [Zhao DP](#), [Ding XW](#), [Peng JP](#), [Zheng YX](#), [Zhang SZ](#). Prognostic significance of bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. [J Zhejiang Univ Sci B](#) 2005; 6: 1163-1169.
59. [Lee JW](#), [Jeong EG](#), [Soung YH](#), [Kim SY](#), [Nam SW](#), [Kim SH](#), [Lee JY](#), [Yoo NJ](#), [Lee SH](#). Immunohistochemical analysis of apoptosis-inducing factor (AIF) expression in gastric carcinomas. [Pathol Res Pract](#) 2006; 202:497-501.
60. Kumomoto H, Ooya K. Detection of mitochondria-mediated apoptosis signaling molecules in ameloblastomas. [J Oral pathol](#) 2005; 34: 565-572.
61. [Jeong EG](#), [Lee JW](#), [Soung YH](#), [Nam SW](#), [Kim SH](#), [Lee JY](#), [Yoo NJ](#), [Lee SH](#). Immunohistochemical and mutational analysis of apoptosis-inducing factor (AIF) in colorectal carcinomas. [APMIS](#) 2006;114:867-873.
62. Bosari S, Moneghini L, Graziani D et al. Bcl-2 oncoprotein in colorectal hyperplastic polyps, adenomas and adenocarcinomas. [Hum pathol](#) 1995; 26: 534-540.
63. Sevinç Hallaç Keser, Dilek Yavuzer, Nimet Karadayı, Saime Hepdokuyucu, Nilüfer Onak Kandemir, Aylin Ege Gül, Nagehan Özdemir Barış. [Kolorrektal Polip Ve Karsinomlarda P53, Bcl-2, C-Myc Overekspresyonlarının Prognostik Parametrelerle İlişkisi](#). [Türk Patoloji Dergisi](#) 2004; 20: 5-9.
64. Upender Manne , Russell B. Myers , Cecilia Moron , Robert B. Poczatek , Stephenie Dillard , Heidi Weiss , David Brown , Sudhir Srivastava , William E. Grizzle Prognostic significance of Bcl-2 expression and p53 nuclear accumulation in colorectal adenocarcinoma [Predictive Oncology](#) 1998;74 : 346 – 358.
65. Kikuchi Y, Dinjens WNM, Bosman FT. proliferation and apoptosis in proliferative lesions of the colon and rectum. [Virchows Arch](#) 1997; 431: 111-117.
66. [Brümmendorf TH](#) Telomerase activity-a prognostic factor in colorectal cancer? [Onkologie](#) 2005; 28: 550-551.
67. Hidetoshi Tahara, Wataru Yasui, Eiji Tahara, Junya Fujimoto, Kaori Ito, Katsuyuki Tamai, Jun-ichi Nakayama, Fuyuki Ishikawa, Eiichi Tahara and Toshinori Ide

Immuno-histochemical detection of human telomerase catalytic component, hTERT, in human colorectal tumor and non-tumor tissue sections. *Oncogene* 1999; 18: 1561-1567.

68. [Hao ZM, Luo JY, Cheng J, Li L, He D, Wang QY, Yang GX](#). Intensive inhibition of hTERT expression by a ribozyme induces rapid apoptosis of cancer cells through a telomere length-independent pathway. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 1098-1103.
69. Hideaki Niiyama, Kazuhiro Mizumoto, Norihiro Sato, Eishi Nagai, Ryuichi Mibu, Takafumi Fukui, Moritoshi Kinoshita, Masao Tanaka. Quantitative analysis of hTERT mRNA expression in colorectal cancer. *The American Journal of Gastroenterology* 2001; 96: 1895–1900.
70. [Bautista CV, Felis CP, Espinet JM, García JB, Salas JV](#). Telomerase activity is a prognostic factor for recurrence and survival in rectal cancer. *Dis Colon Rektum* 2007; 50: 611-620.
71. [Volpi A, Bravaccini S, Medri L, Cerasoli S, Gaudio M, Amadori D](#). Usefulness of immunological detection of the human telomerase reverse transcriptase. *Cell Oncol* 2005;27:347-353.
72. [Ohnishi T, Watanabe T, Nozawa H, Nagawa H](#). Telomerase subunit immunoreactivity and recurrence in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2006;53: 188-191. [Liu JL, Ge LY, Zhang GN](#).
73. Telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase expression in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 465-467.
74. [Myung SJ, Yang SK, Chang HS, Byeon JS, Kim KJ, Hong SS, Jeong JY, Lee SM, Hong WS, Kim JH, Min YI](#). Clinical usefulness of telomerase for the detection of colon cancer in ulcerative colitis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1578-1583.
75. Hiyama E, Hiyama K. Clinical utility of telomerase in cancer . *Oncogene* 2002; 21: 643-649.

8. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Denizli’de doğdum. İlk, orta, lise öğrenimimi Denizli’de tamamladım. 1992 yılında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım. 1998 yılında mezun oldum. Kütahya’nın Tavşanlı ilçesinde 5 yıl sağlık ocağında pratisyen hekimlik yaptım. 2004 yılında buyana Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi görmekteyim. Evliyim, 2 çocuğum var.