

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KARSİNOMLAR VE KOLONUN DİĞER
LEZYONLARINDA ÇEVRE MUKOZA DEĞİŞİKLİKLERİ**
(59 KOLON REZEKSİYON MATERYALİNİN MORFOLOJİK
VE HİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ)

Y. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

10421

(UZMANLIK TEZİ)
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ
Dr. AYŞE DURSUN. 1990

İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ.....	1
A- KOLON HİSTOLOJİSİ.....	3
B- GASTROİNTESTİNAL SİSTEM MÜSİNLERİ VE KOLONUN MÜSİN PROFİLİ.....	5
C- TRANSİSYONEL MUKOZA.....	11
II- GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
III- BULGULAR.....	27
IV- TARTIŞMA VE SONUÇ.....	55
V- ÖZET.....	66
VI- İNGİLİZCE ÖZET.....	67
VII- KAYNAKLAR.....	68

GİRİŞ

Transisyonel mukoza (TM) terimi ilk olarak 1969 yılında Filipe¹ tarafından kolon adenokarsinomuna komşu kalın barsak mukozasındaki değişiklikleri tanımlamak amacı ile kullanılmıştır.

TM; kolorektal karsinomları çevreleyen, epitelyal displazi ya da malignite kriterlerinden hiçbirini göstermeyen, makroskopik olarak normal görünümlü, ancak histolojik ve müsin histokimya özellikleri açısından normal kolorektal mukozadan farklı bir mukozadır (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16).

Birçok araştırmacı hem biyokimyasal hem de ultrastrüktürel gözlemlere dayanarak, bu mukozanın erken fötal hayattaki mukozaya benzediğine dikkat çekmişlerdir (3,4,13,16).

Filipe,^{1,4} TM'nın kolorektal mukozada, erken neoplastik değişikliği gösterdiğini, hücre genomundaki prekanseröz değişikliğin ilk morfolojik görünümü olduğunu öne sürmüş ve bilinmeyen bir uyarının varlığında gelişen, "stabil olmayan" bir mukoza olarak uyarının devam etmesi durumunda maligniteye dönüşebileceğini vurgulamıştır.

Bunu izleyen son 20 yıldır çok sayıda araştırmacı, hem kolon karsinomu hem de diğer neoplastik ve neoplastik olmayan çeşitli lezyonların çevresindeki mukoza üzerinde çalışmalar yapmıştır.

TM'nın; adenomatöz polipler, ailevi polipozis koli, üreterosigmoidostomi, kolon karsinomu nedeniyle rezeksiyon yapılmış hastalarda anastomoz yerleri ile ülseratif kolit, şistosomiyasız gibi kolorektal kanser riskinin arttığı durumlarda görölmesi, preneoplastik olduğunu düşündürmüştür (1,5,13,18,19,20,21, 22,23,24,25,26,27,28,29).

Ancak 1979'da Isaacson ve Atwood⁸ TM'yı anal yassı hücreli karsinom, malign melanom, malign lenfoma gibi tümörler çevresi ile soliter ülser sendromu ve kolostomi mukozalarında gördüklerini belirtmişler ve TM'nın premalign bir mukoza değişikliğinden çok; özgül olmayan, ikincil bir olgu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak ilk Filipe¹ olmak üzere birçok araştırmacının preneoplastik olarak kabul ettiği fakat Isaacson'un⁸ ikincil, özgül olmayan bir olgu olarak ileri sürdüğü; bu iki farklı hipotezden hangisinin gerçeği yansıttığı halen kesin belirlenmiş değildir.

Bu çalışmada; kolorektal karsinom, diğer neoplastik ve neoplastik olmayan lezyonlara komşu mukoza ile uzak mukozalarda morfolojik, histokimyasal değişiklikler incelenmiştir. Böylece TM'nın bu lezyonlarla ilişkisi değerlendirilerek; birincil ve preneoplastik mi yoksa ikincil ve özgül olmayan bir olgu mu olduğu araştırılmıştır.

KOLON HİSTOLOJİSİ

Kolon mukozası yüzey epiteli, kriptler, kriptler arasında yer alan lamina propria ve altta ince müsküler tabakadan ibarettir (30,31). Tek katlı, prizmatik ya da kübik yüzey epiteli absorbtif hücrelerden ve goblet hücrelerinden oluşmaktadır. Absorbtif hücreler sıklıkla nükleollerli olan, oval, bazale yerleşmiş nükleuslu, uniform hücrelerdir. Goblet hücreleri ise mukus granülleri sentez ve sekrete eden hücrelerdir (31, 32).

Kriptler, ileoçekal valv ya da anorektal geçiş zonu ile mukozal lenfoid toplulukların olduğu alanlar dışında tüm kolon mukozası boyunca bulunur. Normal mukozada uniform, test tübü şeklinde paralel dizilip dallanma göstermezler (31,33, 34). Tek katlı prizmatik epitel ile döşeli kriptlerde, yüzey epiteline göre daha heterojen bir hücre topluluğu mevcut olup; matür absorbtif ve goblet hücreleri, immatür prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleri bulunur.

İmmatür ve daha az ayrılaşmış prekürsör hücreler, kriptlerin derininde, özellikle üçte iki alt kısmında bulunmaktadır. Proliferatif zon olarak da bilinen kript tabanındaki multipotansiyel immatür hücreler bölünme yeteneğine sahip hücrelerdir. Absorbtif, goblet ve endokrin hücreler multipotansiyel immatür hücre kökenlidirler ve kript yüzeyine doğru ayrılaşırlar (30,31,33). Goblet hücrelerinin kript tabanından yüzey villuslarına doğru, ayrılaşarak göçleri farelerde 2-4 günde olmaktadır; insanlarda 4-6 gün olarak

belirlenmiştir (35). Endokrin hücreler daha önce nöral krest kökenli kabul edilmelerine karşılık, farelerde gastrointestinal sistemde tek bir prekürsör hücrenin hem absorbtif, hem goblet hem de endokrin hücreleri oluşturduğu ve insanlarda kolorektal adenokarsinom hücrelerinin absorbtif ve goblet hücreleri dışında endokrin hücrelere de farklılaşabilmesi nedeniyle bu hücrelerin endodermal kökenli de olabileceği düşünülmektedir (36).

Ki 67 bir monoklonal antikor olup, kolon kript epitelinin hücre siklusunun proliferatif fazlarıyla reaksiyona girer. Böylece normal bir kolon kriptinde proliferatif zon olarak bilinen alt üçte iki bölümde Ki 67 pozitif hücreler bulunur (37, 38, 39). Ki 67 pozitif özellik gösteren hücrelerin indeksi ve kriptlerdeki dağılımı çeşitli kolon lezyonlarında araştırılmıştır. Örneğin ülseratif kolitli hastalardan, aktif ülseratif koliti olanlarda; proliferatif zon ve kript üst kısımlarında çok fazla sayıda Ki 67 pozitif hücre olduğu gözlenmiştir (37). Kriptlerde proliferatif aktivite, ornitin dekarboksilaz, timidin kinaz, alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz enzim aktivitesi ile de belirlenebilir(38).

Kriptlerin % 25 lüminal kısmı matürasyon zonu olarak bilinir. bu bölgedeki hücreler ayrılaşmış hücreler olup, yüzeyden lümene dökülürler. Kolonik epitelde turn-over 3-8 gündür (31,40). Son yıllarda yapılan çalışmalarda; karaciğer kökenli olan fakat başka dokularda da sentez edilen hücrelerdeki metabolik etkiyi ve çoğalmayı uyaran insülin-benzeri çoğalma faktörü I ve II reseptörleri

sıçan ince ve kalın barsak kriptlerinin proliferatif hücrelerinde gösterildiği gibi insan kalın barsak mukozasında da saptanmıştır. İnsülin-benzeri çoğalma faktörü reseptörlerinin kolon mukoza hücrelerinin turn-over'ını arttırdığı, fetal ve postnatal dönemde sindirim sistemi gelişiminde, intestinal adaptasyon ve malign transformasyonda etkili oldukları düşünülmektedir (41).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM MÜSİNLERİ VE KOLONUN MÜSİN PROFİLİ

Müsinler, epitelyal ve bağ doku hücreleri tarafından sentez edilen, kimyasal olarak değişen miktarlarda proteine kovalan bağlarla bağlanmış heksozamin içeren polisakkaritlerdir. Oluştukları yere bağlı olarak çok farklı tipte müsinler vardır. Bağ doku müsinlerine örnek olarak; kondrotin sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat ve hyalüronik asit sayılabilir.

Epitelyal müsinler asit ya da nötral olabilir. Nötral müsinler serbest asit grupları olmayan heksozamin bileşikleridir; gastrointestinal sistemde gastrik döşeyici hücrelerde, Brunner bezlerinde bulunur(17,42,43). Asit müsinler ise glukronik ya da sialik asitlerle kombine heksozamin bileşikleri olup; reaktif grupları karboksildir. Sülfomüsinlerde bu grubun yerini sülfat almaktadır. Karboksil ya da sülfat gruplarına göre değişik boy yöntemleri ve enzimatik metodlar ile asidik müsinler belirlenebilir (17,42,43,44,45).

Müsin sentezi hücrede granüllü endoplazmik retikülümde başlar, müsinin peptid çekirdek kısmı granüllü endoplazmik retikülüm ribozomlarında toplanır ve düz endoplazmik retikülüm kanalları vasıtasıyla taşınır. Golgi cihazında glikozilasyon ve heksozamin molekülünün sülfatlanması gerçekleşir (43). Kemirici hayvanlarda da radiyografi ve elektron mikroskop kullanarak müsin sentezinin granüllü endoplazmik retikülümde başlayıp, golgi cihazında tamamlandığı, müsin veziküllerinin golgi cihazından ayrıldıktan sonra birbirleriyle birleşerek, hücrelerin apeksine doğru ilerlediği gözlenmiştir. Farelerde işaretlenmiş glikoprotein verilerek yapılan bu çalışmada glikoproteinlerin 2-4 saat sonra barsak lümenine müsin olarak salgılandığı gözlenmiş ve tek bir goblet hücresinin müsin sentez ve sekresyon turn-over'ı 12-24 saat olarak saptanmıştır (35).

Müsin katabolizmasına gelince, bakteriler, gastrik HCl, gastrik pepsin, pankreatik enzimler ve epitel hücrelerinin lizozomal enzimleri, müsin yıkımına katkıda bulunur, özgül kolon anaerob bakterilerinin salgıladığı glikozidazlar müsinin yapısındaki polisakkaritleri müsin molekülünden ayırır (35).

Müsinlerin en önemli fiziksel özelliği, zayıf bir jel yapısı oluşturmasıdır. İntestinal pH değişiklikleri müsinin çözünürlüğünü etkiler. Ayrıca intestinal lipidler, nükleik asitler, inorganik asitler ve alkaliler, serum proteinler, enzimler ve oral olarak alınan bir takım ilaçlar müsin yapısını değiştirir. Çeşitli ajanların müsin sentezi ile sekresyonu üzerine olan etkileri Tablo I'de gösterilmiştir.

TABLO I. İNTESTİNAL MÜSİNLERİN SENTEZ VE SEKRESYONUNU
ETKİLEYEN AJANLAR (35).

Ajanlar	Müsin sentez-sekresyonuna etkileri
İrritan maddeler Trigliserid Alkol Mustard oil	Sekresyonu stimüle eder
Metabolik ajanlar Antiinflammatuar Sikloheksamid	Sentezi inhibe ederler
Nörotransmitterler Asetil kolin İzoproterenol	Sekresyonu stimüle eder. Sentezi stimüle eder
Hormonlar Serotonin Paratiroid hormonu Sekretin	Sekresyonu stimüle ederler
Mikrotubuler üzerine etkili ajanlar Kolşisin	Sekresyonu inhibe eder
Vitaminler Vitamin A	Sentezi stimüle eder
İlaçlar Karbenokzolon	Sentezi stimüle eder
Metaller Bakır	Sekresyonu stimüle eder
Bakteriyel toksinler E. Coli ve kolera toksinleri	Sekresyonu stimüle eder

Müsinlerin temel işlevleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo II).

TABLO II. İNTESTİNAL MÜSİNLERİN İŞLEVLERİ (35,46).

Mukoza yüzeylerinin kayganlığını sağlarlar.

Mukoza yüzeylerini zararlı asitler ve proteolitik enzimlerden korurlar.

Mukozanın su ile doğrudan temasını önlerler.

Mukozayı virüslere ve parazitlere karşı korurlar.

İnce ve kalın barsak mukozasında bulunan epitelyal tip asidik müsinler; sülfomüsinler (zayıf sülfatlanmış müsinler) ve sialomüsinler (karboksillenmiş asidik müsinler) olarak sınıflandırılır. Kalın barsak ve ince barsakta asidik müsinlerin dağılımı farklıdır. İnce barsakta sialomüsinler hakimdir. Villuslar ve kriptlerde nötral müsinler de bulunur; ancak sülfomüsin yalnızca distal ileumdaki goblet hücrelerinde görülebilir.

Kalın barsakta, hem sağ hem de sol kolonda hakim olan müsin sülfomüsindir. Ancak normal kolon mukozasında sülfomüsinlerle birlikte, daha az ve farklı dağılım özellikleri ile nötral müsinler ve sialomüsinler de bulunur (17,42,43,47,48). Nötral müsinler çekumdaki goblet hücrelerinde distal kolona oranla daha fazla bulunurlar ve proksimalden distale doğru kademeli bir azalma

gösterirler (48). Sol kolonda kriptlerin alt yarısında sülfomüsin, kriptlerin üst kısmı ve yüzey epitelinde ise değişik oranlarda hem sülfomüsin, hem de sialomüsin bulunabilir. Sağ kolonda kriptlerin üçte bir alt kısmında sialomüsin bulunabilirken, üçte iki üst bölümde sülfomüsin bulunur (1,4,10,14,17,32,47,48). Sıçanlarda da sülfomüsin ve sialomüsinlerin, sağ ve sol kolondaki dağılım özelliklerinin insanlardakine benzer şekilde olduğu gözlenmiştir (46).

Gastrointestinal sistem epitelinde asidik müsinlerle nötral müsinleri ayırmak için alcian blue pH 2,5 -periodik asit - schiff (AB-PAS) tekniği uygulanır. Asidik müsinler alcian blue ile mavi renkte boyanırken; nötral müsinler PAS (+) kırmızı boyanır (17,42,43,47).

İntestinal epitelde sialomüsin ve sülfomüsünün belirlenmesi High iron diamin/alcian blue pH 2,5 (HID/AB - pH 2,5) boya yöntemi ile yapılır. Bu metod ilk olarak Spicer⁴⁹ tarafından açıklanmıştır; daha sonra değiştirilerek uygulanmıştır. Bu yönleme göre sülfomüsinler siyah ya da kahverengi boyanırken; sialomüsinler alcian blue (+) olup, mavi boyanırlar (17,43,48,49).

KOH / AB I.O / PAPS (potasyum hidroksid/alcian blue I.O/periodik asit - fenil hidrazin-schiff) boya yöntemi sülfomüsinler ve sialomüsinleri ayırt edebilen daha duyarlı bir yöntemdir (50,51,52).

HID / AB yöntemine oranla daha ucuz, güvenilir ve hızlı uygulanan bir yöntem olduğu söylenen orcein-alcian blue, sülfomüsinler ve sialomüsinleri gösteren bir başka boya yöntemidir (53).

Son yıllarda iki intestinal müsin antijeni immünperoksidaz yöntemi ile tespit edilmektedir. Bunlar SIMA (small intestine mucin antigen) ve LIMA (large intestine mucin antigen) dir. SIMA sialomüsine karşılık gelmektedir. İnce barsakta ve 8-12 haftalık fetal kolonda bulunursa da yetişkin normal kolon mukozasında yer almaz. LIMA ise normal kalın barsak mukozasında bulunmaktadır (54,55).

Asidik müsinler yukarıda sözedildiği gibi sülfomüsin ve sialomüsin olarak ayrılırken; sialomüsinlerde sialik asitin N- ya da O-asetil türevlerine ve nörominidaz enzimine duyarlı ya da dirençli olmalarına göre kendi içlerinde enzime duyarlı N-asetil sialomüsin ve enzime dirençli O-asetil sialomüsin olarak ayrılırlar (17,43,56,57). N-asetil sialomüsin özellikle ince barsakta bulunur. O-asetil sialomüsünde sialik asitin polihidroksi zincirinde O-asetil esterleri bulunur. Enzime dirençli olan O-asetil sialomüsinler diğer reaksiyonlarda normal sialomüsin gibi davranırlar da nörominidaz ile işleminden sonra reaktivitelerini kaybetmezler. Nedeni açık olmamakla birlikte, asetil bağlarının pozisyonunun enzim aktivitesini önlediği düşünülmektedir. Nitekim bu asetil bağlarını kaldıran teknikler uygulandığında enzim aktivitesi gerçekleşir (43). O-asetil sialomüsin

insanlarda yalnızca distal ileum ve kalın barsakta bulunur (17,43,56,58,59,60). Tavşanlarda Brunner bezlerinde, sıçanlarda ileoçekal valv ve çekumla birlikte kolonun tüm uzunluğu boyunca belirli aralıklarda gözlenir (56).

Kolon mukozasında O-asetil sialomüsinler periodik asit, borohidrid/potasyum hidroksid/periodik asit-schiff (PB / KOH / PAS) boya yöntemi ile gösterilir. Periodat ile oksidasyon gerçekleştirildikten sonra sodyum borohidrid ile redüksiyon oluşur. Normal PAS reaktivitesini gözlemek için potasyum hidroksid ile saponifikasyon sonrası PAS boyası yapılır. Goblet hücrelerinin kırmızı boyanması reaksiyonun olduğunu ve böylece O-asetil sialomüsinlerin varlığını göstermektedir (52,56,58,59,61). O-asetil sialomüsinleri benzer reaksiyonlarla gösterebilen başka boya yöntemleri de geliştirilmiştir (57).

TRANSİSYONEL MUKOZA

Morfolojik Özellikler

Önceleri Filipe¹ TM'yi tümöre komşu morfolojik olarak normal ancak histokimyasal olarak müsin patterninde belirgin değişiklik gösteren mukoza olarak tanımlamaktaydı. Daha sonraki yıllarda TM ile ilgili yapılmış çok sayıda araştırma bu mukozanın morfolojik olarak da birtakım değişiklikler gösterebileceğini ortaya koymuştur (4,5,7,8,9,11,12,13,14,15,16).

TM'nın en önemli morfolojik özelliği mukoza kalınlığının artışıdır. Normal kolonda 0.4-0.5 mm. arasında değişen mukoza kalınlığı TM'da 1,5 mm. üzerindedir (6,8,11,15). Kriptlerde dallanma ve dilatasyonla birlikte belirgin bir uzama dikkati çeker. Normal kolon mukozasında 0.4-0.8 mm. olan kript uzunluğu TM'da 0.8 mm.nin çok üstündedir. TM'da ayrıca goblet hücrelerinin artması yanısıra normal mukozadakilerden yaklaşık iki misli büyüklüğe ulaştıkları, mukusla dolu oldukları görölmektedir. Goblet hücrelerinin sayıca artışı ile birlikte, absorbtif hücrelerde de azalma dikkati çeker (4,5,7,8,9,12,13,14,15,16). TM'da görölen tüm bu morfolojik değişiklikler kısaca mukozal hiperplazi olarak adlandırılmaktadır (14).

Histokimyasal Özellikler

TM'da mukozal hiperplazi ile birlikte ya da morfolojik değişiklikler olmaksızın mutlaka müsin patterninde değişiklik mevcuttur (1,2,3,4,5,6,8,9,10,11,13,14). Kolonun farklı segmentlerinde, sülfomüsin ve sialomüsünün kriptler boyunca değişik dağılım şekilleri olsa da hakim olan müsin, normal kolon mukozasının tüm segmentlerinde sülfomüsindir. Sialomüsinler çok az miktarda ve sülfomüsinlerle birlikte kriptlerde yerleşim gösterirler (1,4,10,14, 17,32,48).

TM'da ise sülfomüsin azalması ya da yokluğu ile birlikte sialomüsin hakimiyeti gözlenir. Normal mukozadan TM'ya doğru

ilerledikçe, sülfomüsünün kademeli kaybı, ve en sonunda yokluğu ile sialomüsün artışı ve sonuçta tüm kriptlerde belirgin sialomüsün sekresyonu gözlenir. TM'da özellikle sialik asidin nörominidaza duyarlı (N-asetil sialomüsün) tipinde artış mevcuttur (1,2,4,5,6,8,9,11,13,14,50,59,62).

TM'da müsün yapımı sırasında sülfasyonun ekstrasellüler ya da intrasellüler faktörler nedeni ile yetersiz olması sonucu sülfomüsünlerin azaldığı düşünülmüştür (1).

Müsün patterninde görülen diğer bir değişiklik de nörominidaza dirençli O-asetil sialomüsünün TM'da çarpıcı şekilde azalmasıdır (50,57,59,61).

İmmünohistokimyasal Özellikler ve Proliferasyon İndeksi

Karsinoembriyjenik antijen (CEA); yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olup, insan kolon kanser hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunan ve çeşitli immünohistokimya yöntemleri ile gösterilebilen bir belirleyici (marker) dir (17,63,64). Normal kolon mukozasında yalnızca absorbtif hücrelerin apikal veziküllerinde ve yüzey epitelinde çok az miktarlarda bulunabilir. TM'da CEA normal muzokadaki gibi ya hiç yoktur ya da çok az olarak lümene bakan yüzey hücrelerinde saptanabilir (17,65).

"Tritiated timidin uptake"i kullanılarak yapılan bir çalışmada, hem insanlarda hem de hayvanlarda kolon karsinomu çevresindeki morfolojik olarak normal mukozada normal dışı proliferatif aktivite

gözlenmiştir (40). Daha sonra, kolonun tüm neoplastik lezyonlarında komşu mukozada proliferasyon indeksinin arttığı izlenmiştir (39). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda TM'da proliferasyon indeksinin değişmediği ve normal mukozadaki gibi olduğu belirtilmektedir (38,66).

Ultrastrüktürel Özellikler

Transmission elektron mikroskobu ile TM'da kriptlerin üst kısımlarında immatür ve intermediate hücre sayısında artış, goblet hücrelerinde genişleme ve sayıca artış, matür absorbtif hücrelerde azalma, membrana sınırlı 0.15-0.3 µm elektron-yoğun cisimcikler ve golgi cihazının sekretuar aktivitesinde artış gözlenir (5,6).

Scanning elektron mikroskopisinde ise mukoza kalınlığında artma ile birlikte primer kriptlerin yıkılması ve düzensiz nodüllerin gelişmesi izlenir (6).

TM'nın önceleri yalnızca karsinomun çevresinde ilk iki cm. lik alanda olduğu düşünülmekteydi (2,6). Daha sonra yapılan çalışmalarda TM'nın tümör çevresinden itibaren ortalama 3,4 cm. lik alanda olduğu ve 19,5 cm. e kadar devam edebileceği bildirilmiştir (9). Ayrıca TM'nın tüm kolon boyunca tümörden uzak alanlarda, dağınık, izole odaklar şeklinde ve rezeksiyon sınırlarında bulunabileceği gösterilmiştir (4,5,13,18,19,20,21,67).

TM ile kolorektal karsinomların yaşam süresi arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Duker sınıflandırmasına göre

karsinomun invazyon derecesi ile TM uzunluğu arasında doğrudan bir ilişki olduğu gözlenmiş ve ayrıca daha çok invaziv tümörlü vakalarda olmak üzere tümörden uzak, dağınık, izole TM odaklarının bulunduğu dikkati çekmiştir (4,9,13).

Nörominidaza duyarlı sialik asitler ile kaplı tümör hücrelerinde sialik asitlerin tümöre özgül antijenleri sakladığı ve immün kompetan hücrelere karşı da siper oluşturduğu gözlenmiş ve bu nedenle invaziv karsinom çevresinde sialomüsünün artışı ve geniş TM'nın bulunmasının sialik asidin tümör immünojenitesini baskılaması ile ilgili olduğu düşünölmüştür (68, 69). TM'daki sialik asit yüksekliğinin kolorektal karsinomların prognozunun değerlendirilmesinde pratik bir değeri olabileceği bildirilmiştir (4,9).

Kolon kanserlerinde hücre sel müsün içeriğinin, tümör hücrelerinin biyolojik davranışı üzerinde önemli etkileri olduğu söylenmektedir (70). Müsün yapımı fazla olan tümörlerin daha kötü prognozu olduğu bilinmektedir (30,63,.64,70). Farelerde kolon karsinom hücrelerinde sialoglikoproteinlerdeki artış ile tümörün akciğere olan metastazı arasında yakın bir ilişki olduğu gözlenmiş; insanlarda da kolon karsinomu tarafından çok fazla sialomüsün yapımının tümör hücrelerinin metastaza eğilimini arttırdığı ileri sürölmüştür (71).

Kolon rezeksiyon materyallerinin, rezeksiyon sınırında sialomüsün sekresyonu gözlenen kolorektal karsinomlu vakalarda

lokal nüksün daha sık, yaşam süresinin daha kısa olduğu bildirilmektedir (13,18,19,20,21,67). Ayrıca kolorektal karsinom materyallerinin rezeksiyon sınırında müsin patternindeki değişikliğin lokal nüksden başka yeni bir kolorektal neoplazma gelişme riski yüksek vakaları ortaya koyabileceği vurgulanmıştır (21).

Üreterosigmoidostomi geçirmiş hastaların kolon karsinom gelişiminde yüksek bir risk grubu oluşturdukları bilinmektedir (22,23,24). Bu hastalarda üreterosigmoidostomi yerinde ve çevre kolon mukozasında belirgin sialomüsin sekresyonu gözlenmiş ve üreterosigmoidostominin kolon mukozasında anormal müsin dağılımı ile karakterli premalign bir transformasyona yol açtığı düşünülmüştür.

On yılın üzerinde kolite ve kalın barsakta diffüz tutulma neden olan şistosomiyosis enfestasyonları da kolorektal malignite gelişimine zemin hazırlayabilmektedir, Çin Halk Cumhuriyeti'nde 454 kolorektal karsinomlu materyalde yapılan bir çalışmada 289'unun şistosomiyosis enfestasyonu ile ilişkili olduğu saptanmış ve bunların da 256'sında kolorektal neoplazma komşu mukozada tipik TM gözlenmiş ve sonuçta şistosomiyosis enfestasyonunun önce preneoplastik olduğu vurgulanan TM'ya yol açtığı ve uzun bir latent ara sonrasında karsinom gelişimine neden olduğu düşünülmüştür (29).

Filipe⁷² I,2-dimetil hidrazin vererek kolon karsinomu oluşturduğu farelerde, hafif ve orta derecede displazi gösteren kolon mukozasında sialomüsin sekresyonunda artış olduğunu gözlemiş ve 19 haftadan sonra bu alanlarda karsinom geliştiğini saptamıştır .

TM kolorektal karsinomdan başka adenomatöz polip tabanı ya da komşu mukoza ile ailevi polipozis kolide polipler arasındaki neoplastik olmayan mukoza da saptanmıştır (10,14,17,73,74). Kolorektal karsinomların bir kısmının adenomatöz poliplerden köken aldığı genel olarak kabul edilmekle birlikte, adenomatöz mukozaya öncülük edebilecek bir mukoza değişikliğinin olup olmadığı araştırılmıştır (17,74,75,76,77,78,79,80,81).TM'nın belli şartlarda adenomatöz transformasyona öncülük edebileceği belirtilirken (74), bir grup araştırmacı TM'nın preadenomatöz bir lezyon olmaktan ziyade, adenom gelişimine ikincil bir lokal değişiklik olduğunu düşünmüştür (73).

Kolorektal adenomlarda malign potansiyelin araştırılmasında; müsin profilindeki değişiklikler en az büyüklük, displazi derecesi ve histolojik özellikler kadar önemlidir (17). Adenomların büyük kısmında normal kolon mukozasındaki gibi sülfomüsin sekresyonu gözlenir. ancak malign transformasyon alanlarında sekresyonun hemen hemen hiç olmadığı vurgulanmaktadır (1,17,75). Adenomlarda displazi derecesi ile paralel olarak O-asetil sialomüsünün azaldığı ve ağır displazi gösterenlerde ise tümüyle kaybolduğu gözlenmiştir (17,59,60).

Kalın barsağın çeşitli iltihabi durumlarında, müsin dağılım özelliği farklıdır. Rektal mukozanın özgül olmayan iltihaplarında mukus sekresyonunun hafif bir azalma olmakla beraber, genel müsin patterninde bir değişiklik olmadığı bildirilirken (1,17,25,82) bir grup araştırmacı, özgül olmayan iltihaplar da dahil kolonun tüm iltihabi olaylarında müsin patterninin değişebileceğini ve özellikle sialomüsin hakim sekresyon görülebileceğini ileri sürmüştür (14).

Ülseratif kolitte özellikle displazik değişiklikler gösteren ya da aktif hastalığı olan vakalarda belirgin sialomüsin sekresyon artışı görülmüştür (1,25,26,27,28). Total koliti olan, kolektomi ve ileorektal anastomoz ile tedavi olmuş ülseratif kolitli hastalarda sialomüsin artışı ile displazi ve kanser gelişimi arasında önemli bir ilişki olduğu dikkati çekmiştir (26). Jass ve ark.²⁷ ile Allen ve ark.²⁸ aktif ya da displazili ülseratif kolitli vakalarda sialomüsin sekresyonu ile birlikte TM'nın tüm morfolojik özelliklerini saptamışlar; O-asetil sialomüsinin azaldığını ya da tümüyle kaybolduğunu gözlemişlerdir.

Filipe,^{1,17} ülseratif kolitin aksine Crohn hastalığında mukus sekresyon miktarında ve patterninde herhangi bir değişiklik olmadığını vurgulamıştır. Ancak Ehsanullah,²⁵ belirgin iltihabi değişiklikler gösteren Crohn hastalığında mukus sekresyonu korunmakla birlikte, bir kısım vakada sialomüsin artışı olduğunu bildirmiştir.

TM'nın preneoplastik olduğuna karşıt düşünceler 1979 yılında Isaacson ve Atwood⁸ tarafından ortaya atılmıştır. TM'nın yalnızca kolon adenokarsinomuna komşu mukozada olmadığı, anal yassı hücreli karsinom, malign melanom, malign lenfoma gibi tümörlere komşu mukozada da gözlendiği ve böylece birincil prekanseröz bir mukoza değişikliğinden çok özgül olmayan, ikincil bir olgu olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca rektumun soliter ülser sendromu ve kolostomi mukozası gibi mukozal prolapsusun görüldüğü durumlarda gözlendiği vurgulanarak karsinoma komşu mukozanın da prolapsusa yatkın olduğu ve TM'nın aslında prolapsusa ikincil, rejeneratif olarak görüldüğü belirtilmiştir.

Filipe ve Ehsanullah⁸² soliter ülser sendromunda TM olduğunu görmüşler, ancak adenokarsinom dışı 15 tümörün sadece 2'sinde TM izlediklerini belirterek; adenokarsinom dışı tümörlerde daima görülebileceği düşüncesine karşı çıkmışlardır.

Daha sonra yapılan araştırmalarda lipom, leiomyom, anjiyoleiomyom, Peutz-Jegher polipi gibi benign tümörlerde (10,14), malign lenfoma, kolon dışı kökenli metastatik tümörler, yassı hücreli karsinom, malign mezankimal tümörler gibi diğer malign tümörlerde (10,11,14), endometriozis (10,14), divertikülit (11,14), travmatik yaralanmalar nedeni ile yapılan kolon rezeksiyon materyallerinde (10), kronik volvulusda (11), iskemik kolit, radyasyon koliti, soliter ülser sendromu, hemoroid, kolostomi mukozalarında (14) TM gözlenmiştir. Bütün bu kolonik lezyonların önce mukozada zedelenme oluşturup hücre turn-over'ının artışı sağlayarak, sialomüsin salgılayan immatür goblet hücrelerinden oluşan rejeneratif kriptlerin görülmesine neden olduğu düşünülmüştür ve TM ikincil bir mukozal değişiklik olarak kabul edilmiştir (10,11,14).

Kolorektal karsinomlu bir grup hastada TM ve normal mukoza nükleusları morfolojik olarak karşılaştırılmış ve farklılık olmadığı gözlenmiştir. Halbuki kolonun tüm premalign lezyonlarında nükleer morfolojik farklılıklar olduğu belirtilerek TM'nin birincil premalign bir lezyon olarak kabul edilemeyeceği vurgulanmıştır (15). Ayrıca TM'da proliferasyon indeksinin normal mukozadaki gibi olması, premalign olmaktan çok ikincil olduğunu desteklemiştir (66).

Williams,¹² TM'nin birincil perkanseröz bir olgu olmadığını düşündürecek tüm bulguların varlığına karşın, kolorektal karsinomlar

ile bir ilişkisi olduğunu ve bu ilişkinin mukozal prolapsus ya da rejeneratif hiperplazi yahut tümörün varlığına ikincil gelişmiş mukozal değişiklik ile açıklanabilecek basit bir ilişki şeklinde olmadığını belirtmiştir.



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1987-1989 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gelen 59 kolon rezeksiyon materyali prospektif yöntemle incelenmiştir. İncelenen 59 kolon rezeksiyon materyalinin 47'si, 43 kolorektal karsinomlu vakaya aittir. Bu 47 rezeksiyon materyalinin; 2 vakaya ait 3 nüks tümör rezeksiyonu da dahil olmak üzere 46'sında karsinom mevcuttur. Birinde ise nüks tümör ön tanısıyla rezeke edilmesine rağmen tümör izlenmemiştir.

Kolorektal karsinom vakalarından biri ailevi polipozis koli zemininde gelişmiş bir adenokarsinomdur. Onbir vakada ise karsinomla birlikte polipler mevcuttur. On polip adenomatöz, biri hiperplastik poliptir.

Kontrol grubu olarak; kolorektal karsinom dışı: 1 malign lenfoma, 1 malign karsinoid, 2 metastatik tümör (yassı hücreli karsinom metastazı, overden germ hücreli tümör metastazı), 2 adenomatöz polip (tübüler adenom, villöz adenom), 1 lipomdan oluşan 7 neoplastik lezyon ve 1 perforate divertikülit, 2 özgül olmayan iltihabi süreç, 1 iskemik kolit, 1 kolon travması ile birlikte toplam 12 vakanın kolon rezeksiyon materyalleri değerlendirilmiştir.

Kolon rezeksiyon materyalleri önce tenyaları boyunca açılmış, fekal içerik yıkanarak mukozal yüzey iyice temizlenmiştir. Makroskopik olarak izlenebilen bütün lezyonların lokalizasyonları, boyutları diğer özellikleri kaydedilmiş ve lenf nodülü disseksiyonu yapılmıştır. % 10'luk formalin solüsyonu ile fiksasyon yapıldıktan sonra tümörlü vakalarda tümör ve tümöre bitişik makroskopik olarak normal görülen (2 cm.lik alan) mukoza "T" rumuzu ile polipler eğer saplı ise sap kısmı ve komşu mukoza da dahil olmak üzere "P" rumuzu verilerek, neoplastik olmayan tüm lezyonlarda "L" rumuzu ile kodlanarak incelemeye alınmıştır. Ayrıca tümör, polip ve diğer lezyonlar dışındaki makroskopik olarak normal görünümlü tüm kolon muzokası lezyonlardan başlayarak proksimal ve distalde 5 cm. aralıkla numaralandırılarak örneklenmiştir. Alınan mukozal örneklerden parafin bloklar yapılarak; 5 µm.luk kesitler hazırlanmıştır. Kesitlerden biri hematoksilen-eozin (H.E.) ile boyanarak kolorektal karsinomların histopatolojik özellikleri ile ayrılaşmaları değerlendirilmiştir. Ayrılaşma dereceleri Dünya Sağlık Örgütünün kriterlerine göre yapılmıştır (83). Evrelendirme için ise Dukes sınıflandırması esas olarak alınmıştır (84,85). Poliplerin histopatolojik özellikleri incelenmiş, adenomatöz poliplerde displazik değişikliklerin derecesi Konishi ve Morson'un⁸⁶ kriterlerine göre hafif, orta ve ağır olarak üçe ayrılmıştır. Ayrıca kontrol grubu lezyonların histopatolojik özellikleri ile tümör ya da lezyonlar dışındaki tüm kolon mukozasında mukozal hiperplazi olup olmadığı araştırılmıştır.

Diğer hazırlanan kesitler ise sülfomüsin ve sialomüsini gösteren High iron diamin/alcian blue pH 2,5 (HID/AB-pH 2,5) ile boyanmıştır.

HID/AB-pH 2,5 boya yöntemi (49)

Solüsyonlar

A) Diamin solüsyonu: 120 mg. N.N-dimetil-meta-fenilen diamin dihidroklorid ve 20 mg. N.N-dimetil-para-fenilen diamin dihidroklorid, 50 ml. distile su içinde çözülür ve bu çözeltiliye % 60'luk ferrik klorit eklenir. Diamin solüsyonu her boyama için taze hazırlanmalıdır. Ayrıca fenilen diaminin karsinojen özelliğinden dolayı eldivenle ve dikkatle çalışmak gerekmektedir.

B) % 1 alcian blue solüsyonu: % 3'lük asetik asit içinde hazırlanır.

Yöntem

1. Kesitler deparafinize edilir ve distile sudan geçirilir.
2. Oda sıcaklığında 18 saat diamin solüsyonunda bekletilir.
3. Distile suda çalkalanır.
4. % 1 alcian blue solüsyonunda 30 dakika bekletilir.
5. % 80'lik alkolde yıkanır.
6. Dehidrate edilir, şeffaflanır ve kapatılır.

Sonuç

Sülfomüsinler: Siyah-kahverengi

Sialomüsinler: Mavi , boyanır.

Kript goblet hücrelerinin % 50'sinden fazlası sülfomüsin içeriyorsa; sülfomüsin sekresyon patterni, goblet hücrelerinin % 50'sinden fazlası sialomüsin içeriyorsa sialomüsin sekresyon patterni, sialomüsin ve sülfomüsin içeren goblet hücrelerinin sayısı birbirine eşitse mikst müsin sekresyon patterni olarak değerlendirilmiştir.

Kolorektal karsinom grubundan adenomatöz polip ve ailevi polipozis kolili vaka dahil toplam 37 ve kontrol grubundan 7 olmak üzere kolon rezeksiyon materyalinde lezyon ile lezyona bitişik mukoza ve 5 cm. uzaklıktaki mukozanın kesitleri O-asetil sialomüsini değerlendirmek için periodik asit, borohidrid/potasyum hidroksid/periodik asit - schiff (PB/KOH/PAS) boya yöntemi ile boyanmıştır.

PB/KOH/PAS Boya Yöntemi (56, 58)

Solüsyonlar

- A) % 1 periodik asit
- B) 100 ml. % 2,45 borik asit
- C) 167 ml. sodyum borohidrid solüsyonu (1,89 gm. borohidrid 167 ml. distile suda çözülür.)
- D) % 0.5 potasyum hidroksid alkolik (% 70 alkol)
- E) Schiff solüsyonu

Yöntem

1. Kesitler deparafinize edilir ve distile sudan geçirilir,
2. % 1 periodik asitte bir saat bekletilir.
3. 10 dk. çeşme suyunda yıkanır.
4. Reaksiyonun yavaş olması için buz kalıpları ile çevrilmiş cam bir kapta kesitler 100 ml. % 2,45 borik asite konur ve üzerine 167 ml. borohidrid solüsyonu yarım saat kadar bir sürede damla damla ilave edilir. Daha sonra bu solüsyonda bir saat daha bekletilir. Bütün bu işlem toplam 1,5 saat kadar sürer.
5. 10 dk. çeşme suyunda yıkanır.
6. % 70'lik alkolden geçirilir.
7. % 0.5 alkolik KOH'da 30 dk. bekletilir.
8. % 70 alkolden geçirilir.
9. 10 dk. çeşme suyunda yıkanır.
10. % 1 periodik asitte 5 dk. tutulur.
11. 5 dk. çeşme suyunda yıkanır.
12. Schiff solüsyonunda 15 dk. bekletilir.
13. 10 dk. çeşme suyunda yıkanır.
14. Dehidrate edilir, şeffaflandır, kapatılır.

Sonuç:

PB/KOH sonrası PAS aktivitesi (kırmızı renk), O-asetil sialomüsin varlığını gösterir.

Bu çalışmada kolon mukozasında goblet hücreleri PB/KOH/PAS boya yöntemi ile kuvvetli kırmızı boyanma özelliği gösterirse "+" (goblet hücrelerinde normal O-asetil sialomüsin bulunmaktadır); hafif-belli belirsiz kırmızı boyanma gözleniyorsa "±" (goblet hücrelerinde O-asetil sialomüsünde azalma mevcuttur) ve hiç boyanma görülüyorsa "-" (goblet hücrelerinde O-asetil sialomüsin bulunmamaktadır ya da müsin reaktif goblet hücreleri yoktur) olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

43 kolorektal karsinom vakasının 14'ü kadın, 29'u erkekti. Kontrol grubunda 12 vakanın 5'i kadın, 6'sı erkek olup; bir hastanın cinsiyeti bilinmemekteydi.

Kolorektal karsinom vakalarının yaşları 21-78 yaş arasında olup; ortalama 48.51'di. Kontrol grubundaki vakaların yaşları ise 19-75 arasında ve ortalama 43,66'dıydı.

Kolorektal karsinomların ve kontrol grubundaki lezyonların lokalizasyonları Tablo III'de gösterilmiştir.

TABLO III : KOLOREKTAL KARSİNOMLAR VE KONTROL GRUBU LEZYONLARIN LOKALİZASYON DAĞILIMI

Lokalizasyon	Kolorektal Karsinom Grubu	Kontrol Grubu*
Çekum	9	1
Asendan Kolon	5	4
Transvers Kolon	1	-
Desendan Kolon	7	1
Sigmoid Kolon	10	2
Rektosigmoid	2	3
Rektum	12	-
Toplam	46	11*

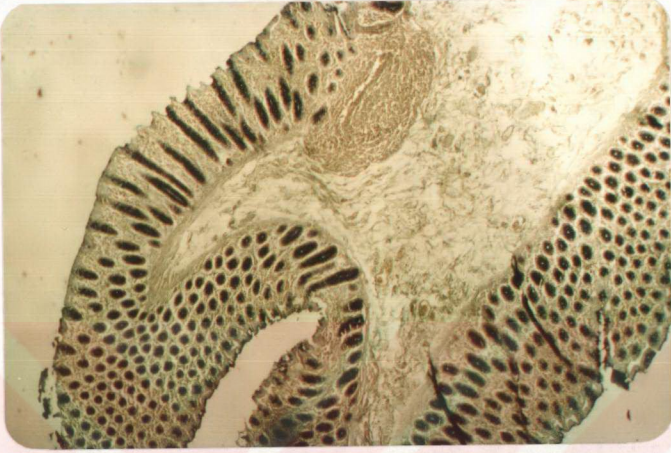
* Kontrol grubundaki bir vakanın lokalizasyonu bilinmemektedir.

43 kolorektal karsinom vakasının nüks tümörlü materyalleri ile birlikte toplam 46 rezeksiyon materyalindeki karsinomlar, histopatolojik olarak değerlendirilmiş olup, bunların 36'sı adenokarsinom, 7'si müsinöz adenokarsinom, 2'si taşlı yüzük hücreli karsinom, biri adenoskuamöz karsinomdu. Karsinomların 29'u iyi, II'i orta, 6'sı az ayrılaşmıştı.

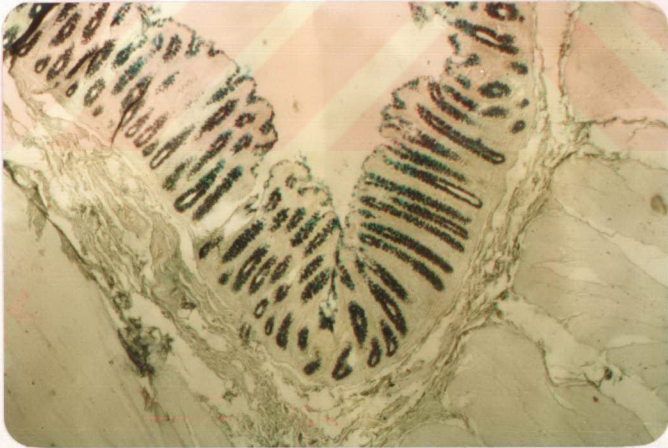
Modifiye Dukes sınıflandırmasına göre kolorektal karsinomlar evrelendirilmiş olup; bunların 24'ü evre B, 20'si evre C, 2'si evre D'deydi.

Kırkaltı karsinomda HID/AB-pH 2,5 boya yöntemi ile müsin sekresyonu değerlendirildi. Dört adenokarsinomda sialomüsin sekresyonu (Şekil 3), 3 adenokarsinomda mikst sekresyon gözlenirken; 29 adenokarsinom ve bir adenoskuamöz karsinomda müsin saptanmadı. Müsinöz adenokarsinomların 5'inde sialomüsin, birinde mikst, birinde de sülfomüsin sekresyonu gözlendi. Taşlı yüzük hücreli karsinomların birinde sialomüsin (Şekil 4), diğerinde mikst sekresyon görüldü.

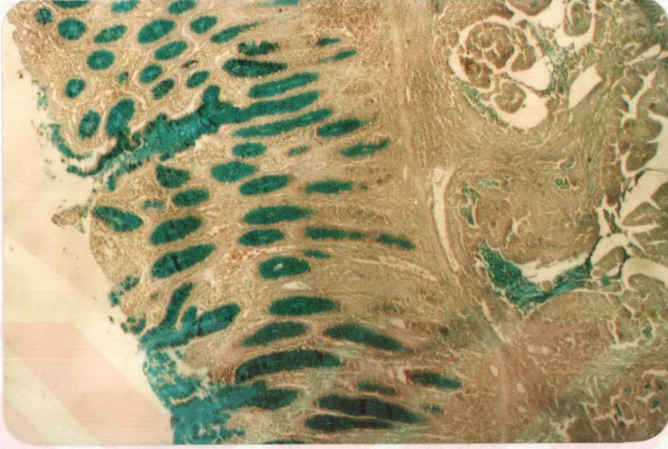
HID/AB-pH 2,5 boya yöntemi ile değerlendirilen 46 kolon rezeksiyon materyalinde tümöre bitişik ve tümöre belirli uzaklıklardaki tüm kolon mukozasının müsin profili Tablo IV'de gösterilmiştir 46 kolorektal karsinomun 44'ünde tümöre bitişik (yaklaşık 2 cm.) mukozada sialomüsin sekresyonu gözlendi (Şekil 3,4). Diğer ikisinde sülfomüsin ve mikst sekresyon saptandı.



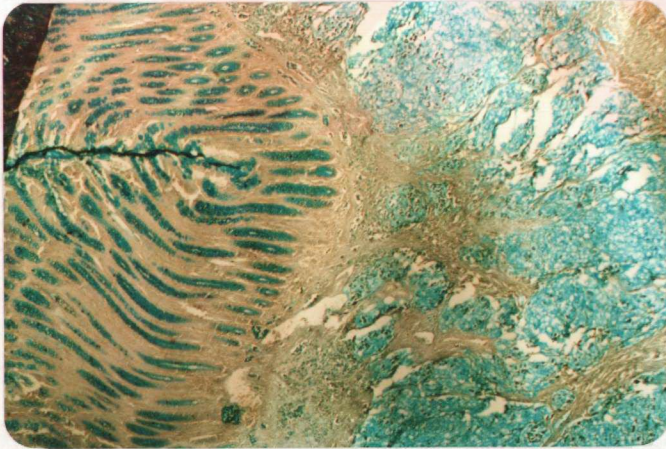
Şekil 1: Normal kolon mukozasında tüm kriplerde belirgin sülfomüsin sekresyonu, HID/AB-pH 2,5x32.



Şekil 2. Normal sol kolon mukozasında sadece kriplerin 1/3 üst kısımlarında ve lüminal yüzde az miktarda sialomüsin sekresyonu ile birlikte tüm kriplerde hakim sülfomüsin sekresyonu, HID/AB-pH 2,5 x 32.

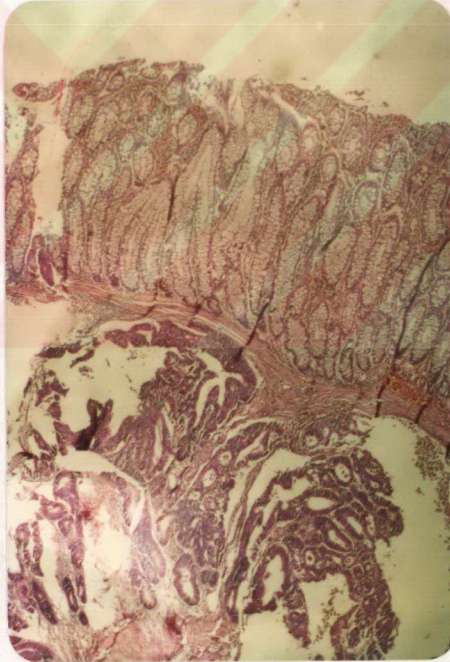


Şekil 3. Kolorektal adenokarsinomda yalnızca neoplastik gland lümenlerinde sialomüsün sekresyonu ve bitişik mukozada belirgin sialomüsün sekresyonu. HID/AB-PH 2,5 x 32.



Şekil 4. Taşlı yüzük hücreli karsinomda, intrasellüler ve serbest sialomüsün gölçükleri, tümöre bitişik mukozada tüm kriplerde sialomüsün sekresyonu. HID/AB-pH 2,5 x 32.

Sialomüsin sekresyonu gösteren tümöre bitişik mukozaların H.E. boya yöntemi ile hazırlanmış kesitlerinin incelenmesinde: 34 mukozada (% 77,2) mukozal hiperplazi (kriptlerde uzama, genişleme, dallanma, goblet hücre sayısında artış ve dilatasyon) bulundu (Şekil 5). Kalan 10'unda ise mukozal hiperplazi gözlenmedi. Tümöre bitişik ve tümörden uzak sialomüsin sekresyonu gösteren mukozalarda mukozal hiperplazinin dağılımı Tablo V'de gösterilmiştir.

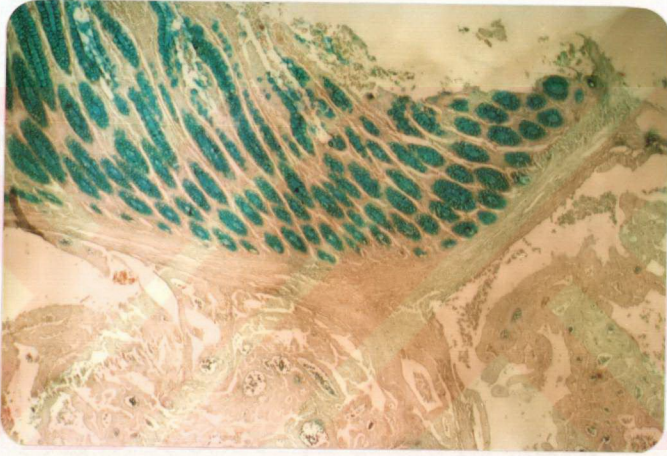


Şekil 5. Kolorektal adenokarsinoma bitişik mukozada hiperplazik değişiklikler (kriptlerde uzama, dallanma, goblet hücrelerinde sayıca artış ve dilatasyon) H.E. x 32.

TABLO V : SIALOMÜSİN SEKRESYONU GÖSTEREN KOLON REZEKSİYON MATERYALLERİNDE MUKOZAL HİPERPLAZİNİN DAĞILIMI

Tümöre uzaklık	Sialomüsün sekresyonu gösteren kolon rezeksiyon materyal sayısı	Mukozal hiperplazi	
		(+)	(-)
Bitişik mukoza	44	34	10
5 cm. proksimali	14	10	4
5 cm. distali	13	9	4
10 cm. proksimali	6	3	3
10 cm. distali	9	5	4
15 cm proksimali	3	1	2
15 cm. distali	6	2	4
20 cm. proksimali	1	0	1
20 cm. distali	5	1	4
25 cm. proksimali	1	0	1
25 cm. distali	1	0	1
30 cm. proksimali	0	0	0
30 cm. distali	1	0	1
35 cm. proksimali	0	0	0
35 cm. distali	0	0	0
40 cm. proksimali	0	0	0
40 cm. distali	0	0	0
45 cm. proksimali	0	0	0
45 cm. distali	0	0	0
Toplam	104	65	39

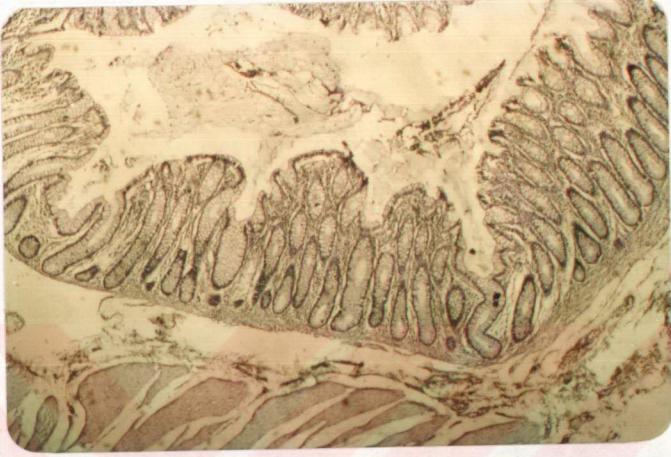
Bu sonuçlara göre, 34 kolorektal karsinoma bitişik mukozada hem mukozal hiperplazi, hem de sialomüsin sekresyonu gösteren tipik TM bulundu (Şekil 6). On mukozada ise mukozal hiperplazi olmaksızın, sadece sialomüsin sekresyonu saptandı.



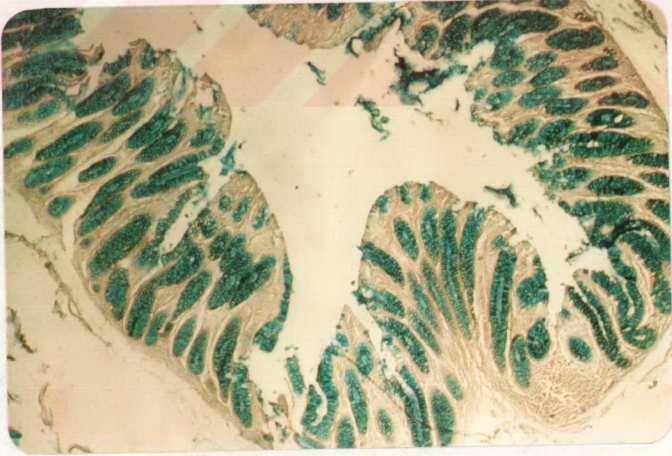
Şekil 6. Kolorektal adenokarsinomda tümöre bitişik mukozada sialomüsin sekresyonu ile karakterli TM, HID/AB- pH 2.5 x32.

TM uzunluğu, iki vakada tümörden itibaren alınan tüm mukozalarda devamlılık göstererek 20 cm. e ulaşmaktaydı. Ortalama uzunluğu 5.18 cm. olarak bulundu (Şekil 7,8). Tümörden 25-30 cm. uzaklıkta görülen TM'lar, çevrelerinde normal mukoza bulunan izole odaklar şeklindeydi (Şekil 9).

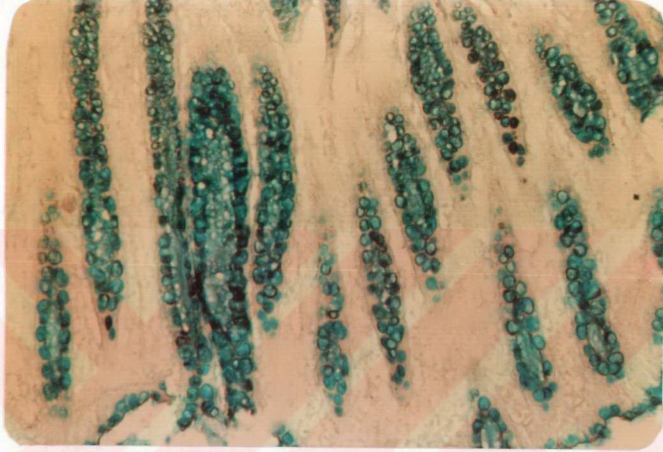
Ondört kolon rezeksiyon materyalinin rezeksiyon sınırında TM saptandı. Bunlardan 4'ü tümörle devamlılık göstermeyen izole odaklar şeklindeydi.



Şekil 7. Kolorektal karsinomda tümöre 5 cm. uzaklıkta mukozal hiperplazik değişiklikler, H.E. x32.

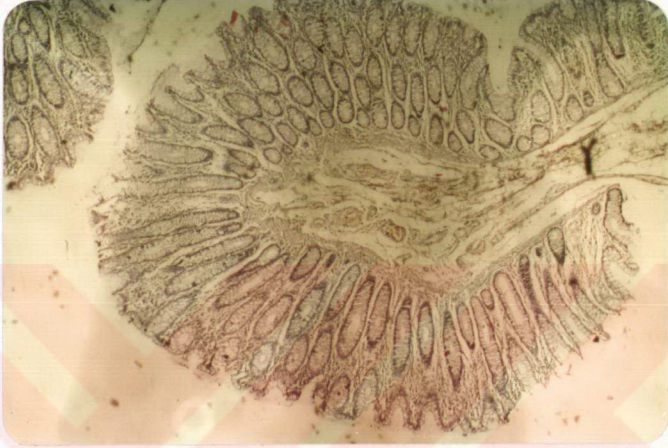


Şekil 8. Kolorektal karsinomda tümöre 5 cm. uzaklıkta mukozada sialomüsin sekresyonu, HID/AB - pH 2.5 x32.



Şekil 9. Kolorektal karsinomdan uzak, izole odak şeklindeki TM'da sialomüsin sekresyonu, HID/AB/pH 2.5 x80.

Böylece karsinomlu rezeksiyon materyallerinin tümöre komşu ya da tümörden uzak, cerrahi sınır yahut izole odaklar şeklinde olmak üzere toplam 104 mukoza örneğinde sialomüsin sekresyonu saptandı, bunların 65'inde (%62.5) mukozal hiperplazi gözlemlendi (Şekil 10). Ayrıca mukozal hiperplazinin tümörden uzaklaştıkça ve izole odak şeklindeki TM'larda sialomüsin sekresyonuna eşlik etmediği dikkati çekti.



Şekil 10. Kolorektal karsinomda tümöre 10 cm. uzaklıktaki mukozada hiperplazik değişiklikler, H.E x32.

Tümör çevresinde sialomüsin sekresyonu ile karakterli TM bulunan 44 kolon rezeksiyon materyalinin 32 tanesi sol kolon, 12 tanesi sağ kolonda. Karsinomlu olup ancak TM gözlenmeyen 2 materyal, sağ kolon rezeksiyon materyaliydi. Sol kolon materyallerinde TM uzunluğu ortalama 6.25 cm. ye kadar ulaşmaktayken; bu değer sağ kolonda 3.33 cm. di.

Yirmidört evre B kolorektal karsinomun 22'sinde tümör çevresinde ortalama 4.77 cm. ye kadar devam eden TM görüldü. Sekiz evre B karsinomunda en uzağı tümörün 30 cm. distalinde olan izole TM odakları gözlemlendi. 20 evre C kolorektal karsinomun hepsinde görülen TM; tümör çevresinde ortalama 5.7 cm. ye kadar

bulundu ve bir vakada 10 cm. uzaklıkta izole odak şeklinde TM saptandı. Evre D'deki 2 karsinomda da TM tümörden itibaren 5 cm uzaklığa kadar devamlılık gösterdi.

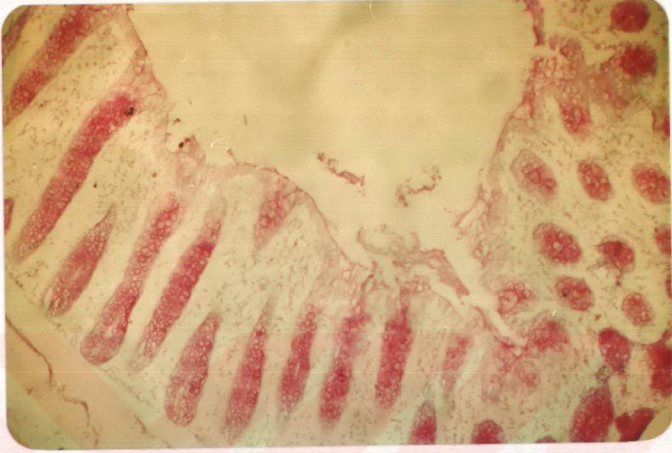
Nüks gösteren 3 vakanın materyelleri ayrıca değerlendirildiğinde, vakalardan birinin ilk rezeksiyon materyalinde rezeksiyon sınırını da içine alan tümörden itibaren 5 cm. lik TM zonu saptandı. Fakat bu vakanın nüks ön tanısı ile yapılan rezeksiyon materyalinde tümör ya da TM görülmedi. İkinci vakanın ilk rezeksiyon materyalinde TM uzunluğu tümörün 5 cm. çevresine kadar devam etmekteydi. Ancak rezeksiyon sınırlarında TM gözlenmedi. Aynı vakanın nüks materyalinde ise sadece tümöre bitişik mukozada TM saptandı. Diğer vakanın ilk materyalinde tümöre bitişik mukozada TM görüldü. Nüks materyalinde yine sadece tümöre bitişik mukozada TM saptandı. Daha sona gelen ikinci nüks materyalinde rezeksiyon sınırları da dahil tümör çevresinde 15 cm. lik TM zonu gözlendi.

37 kolorektal karsinomlu kolon rezeksiyon materyalinde O-asetil sialomüsin, PB/KOH/PAS boyası ile değerlendirilmiş ve sonuçları Tablo VI' da gösterilmiştir.

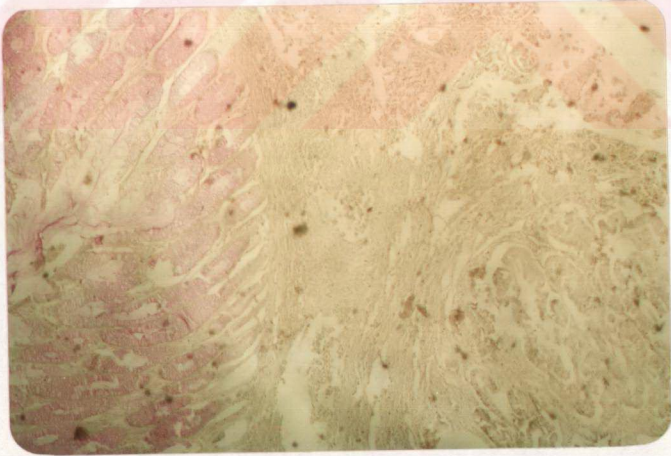
TABLO VI. PB/KOH/PAS BOYA YÖNTEMİ İLE TÜMÖR VE ÇEVRE MUKOZADA O-ASETİL SIALOMÜSİN SEKRESYON PATTERNİ

Lokalizasyon	O-asetil sialomüsün sekresyon patterni			Kolon rezeksiyon materyal sayısı
	(+)	(±)	(-)	
Tümör	-	1	36	37
Tümöre bitişik Mukoza	5	23	9	37
Tümörün 5 cm. uzağı	13	23	1	37

PB/KOH/PAS boya yöntemi ile 36 kolorektal karsinomun O-asetil sialomüsün içermediği dikkati çekti (Şekil 12). Bir karsinomda da O-asetil sialomüsünde azalma görüldü. Tümöre bitişik 37 mukozanın 23'ünde O-asetil sialomüsünde azalma, 9'unda da tümüyle kayıp gözlemlendi (Şekil 13, 14, 15). Kalan 5 materyalde ise normal kolondakine benzer şekilde belirgin olarak O-asetil sialomüsün varlığı saptandı (Şekil 16). Yirmiüç kolon rezeksiyon materyalinde 5 cm. uzaklıkta O-asetil sialomüsün sekresyonunda azalma (Şekil 17), birinde tamamen kayıp izlendi. Diğer 13'ünde normal O-asetil sialomüsün varlığı görüldü (Şekil 18).



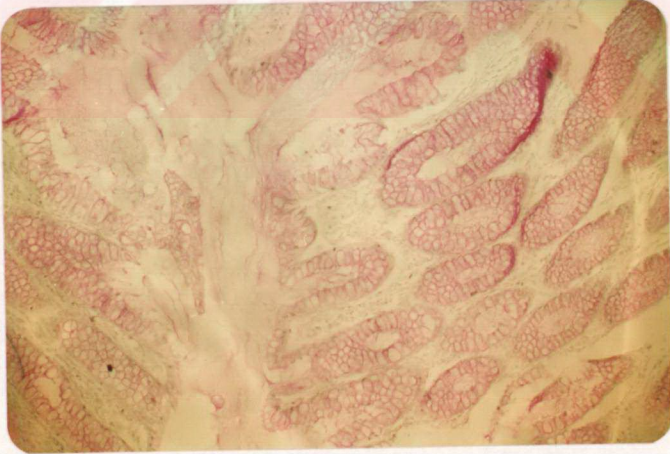
Şekil 11. Normal kolon mukozasında O-asetil sialomüsün sekresyonu, PB/KOH/PAS X32.



Şekil 12. Kolorektal adenokarsinomda tümöre bitişik mukozada O-asetil sialomüsün sekresyonunda azalma, tümörde ise tümüyle kayıp izleniyor. PB/KOH/PAS X32.



Şekil 13. Bir başka kolorektal adenokarsinomda tümöre bitişik mukozada O-asetil sialomüsün sekresyonunda azalma ve tümör alanında kayıp izleniyor. PB/KOH/PAS X32.



Şekil 14. Kolorektal karsinoma bitişik TM'da O-asetil sialomüsün sekresyonunda azalma, PB/KOH/PAS X80



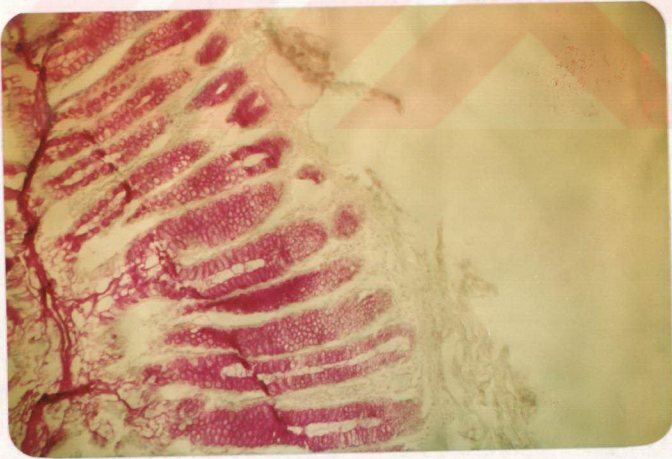
Şekil 15. Kolorektal adenokarsinoma bitişik mukozada O-asetil sialomüsin sekresyonunda azalma, PB/KOH/PAS X80.



Şekil 16. Taşlı yüzük hücreli karsinoma bitişik mukozada belirgin O-asetil sialomüsin sekresyonu, PB/KOH/PAS X32.



Şekil 17. Kolorektal karsinoma 5 cm. uzaktaki mukozada O-asetil sialomüsin sekresyonunda azalma, PB/KOH/PAS X32.



Şekil 18. Kolorektal karsinoma 5 cm. uzaktaki mukozada normal O-asetil sialomüsin sekresyonu, PB/KOH/PAS X32.

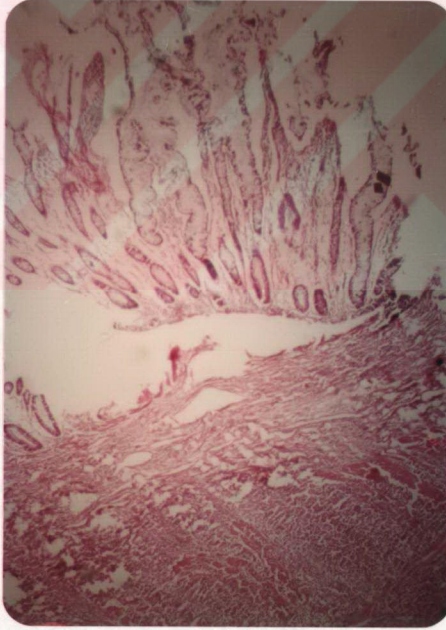
Kontrol grubundaki 12 vaka H.E. ve HID/AB-pH 2,5 boya yöntemi ile değerlendirilmiş ve lezyon çevresindeki mukozada mukozal hiperplazi ve mûsin sekresyon patterni Tablo VII'de gösterilmiştir.

TABLO VII : KONTROL GRUBUNDA LEZYON ÇEVRESİNDEKİ KOLON MUKOZASINDA HİPERPLAZİK DEĞİŞİKLİKLER ve MÜSİN SEKRESYON PATTERNLERİNİN VAKALARA GÖRE DAĞILIMI

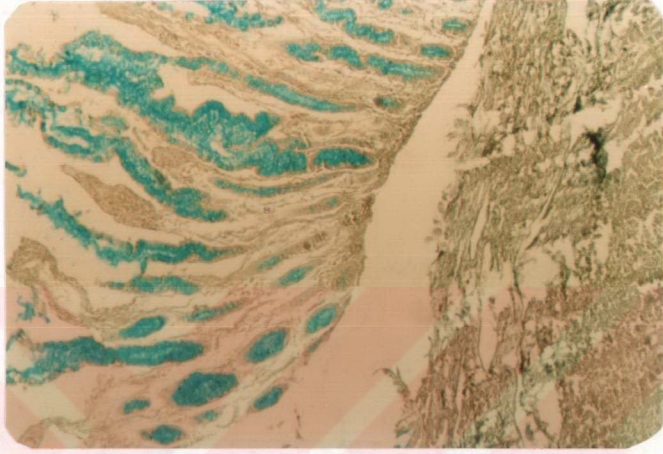
KONTROL GRUBU VAKALARI	VAKA SAYISI	MUKOZAL HİPER LAZI	MÜSİN SEKRESYON PATTERNİ			O - ASETİL SİALOMÜSİN SEKRESYON PATTERNİ			
			SÜLFOMÜSİN	MİKST	SİALOMÜSİN	VAKA SAYISI	(+)	(±)	(-)
MALİGN LENFOMA	1	1	-	-	1	1	-	-	1
MALİGN KARSİNOİD	1	1	-	-	1	-	-	-	-
METASTATİK TÜMÖR	2	-	1	-	1	1*	1	-	-
ADENOMATOZ POLİP (ÇAP > 1 cm)	2	-	1	1	-	1	-	1	-
LİPOM	1	-	-	-	1	1	-	1	-
PERFORE DİVERTİKÜLİT	1	-	-	-	1	1	1	-	-
ÖZGÜL OLMAYAN İLTİHABİ PROÇES	2	-	1	-	1	1*	1	-	-
İSKEMİK KOLİT	1	-	-	-	1	1	-	-	1
KOLON TRAVMASI	1	-	-	-	1	-	-	-	-
TOPLAM	12	2	3	1	8	7	3	2	2

* Özgül olmayan iltihabi proçes ve metastatik tümör vakalarından sialomûsin sekresyonu gösterenlerde O - asetil sialomûsin değerdendirildi.

Kontrol grubundaki 12 vakanın 8'inde (% 66) lezyon çevresinde sialomüsin sekresyonu ve bu 8 vakanın 2'sinde (% 25) mukozal hiperplazi saptandı (Şekil 19,20). Kalan 4 vakanın 3'ünde sulfomüsin görüldü. Sulfomüsin gösteren bir vaka hafif derecede displazi gösteren bir tübüler adenomdu ve. yüzeyinde sulfomüsin bulunmaktaydı. Çevre mukozasında mikst sekresyon gösteren bir vaka ise kendisinde sialomüsin saptanan, ağır displazik değişikliklerle karakterli villöz adenomdu.

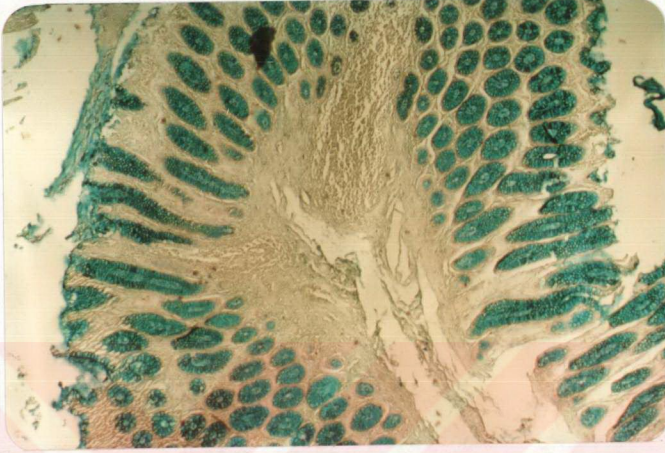


Şekil 19. Kolonda malign lenfoma vakasında tümöre bitişik muzokada hiperplazik değişiklikler, H.E x 32.



Şekil 20. Malign lenfomada tümöre bitişik mukozada sialomüsin sekresyonu, HID/AB-pH 2,5 x 32.

Özgül olmayan iltihabi süreç vakalarından lezyon çevresinde sialomüsin sekresyonu gösteren vakada, lezyonun 5 cm. proksimali ve distalinde de sialomüsin sekresyonu gözlemlendi (Şekil-21). İskemik kolit vakasında sadece lezyon çevresi değil; tüm kolon mukozası boyunca sialomüsin sekresyonu izlendi. Lezyon çevresinde sialomüsin sekresyonu gösteren diğer kalan 6 vaka da dahil 10 vakada uzak mukozalarda sulfomüsin sekresyonu görüldü.



Şekil 21. Özgül olmayan iltihabi süreçte vakasında mukozada belirgin sialomüsin sekresyonu, HID/AB-pH 2,5 x 32.

Kontrol grubundaki 7 vakada ayrıca O-asetil sialomüsin varlığı değerlendirildi (Tablo VII). Yedi vakadan 6'sı HID/AB-pH 2,5 boya yöntemi ile çevre mukozada sialomüsin sekresyonu göstermekteydi. Bu 6 vakanın birinde O-asetil sialomüsünde azalma, 2'sinde tümüyle kayıp izlenirken; 3 vakada normal kolondaki gibi belirgin O-asetil sialomüsin varlığı dikkate çaktı. Kalan diğer vaka ise çevre mukozasında mikst sekresyon ile karakterli ağır displazik değişiklikler gösteren villöz adenom olup; bu vakada O-asetil sialomüsünde belirgin azalma dikkati çaktı.

Kolon rezeksiyon materyallerinde kolorektal karsinomla birlikte bulunan II polip incelendi (Tablo VIII). Bu poliplerin 5'i tübüler adenom, biri tübülövilöz adenom, 4'ü villöz adenomdu ve hepsi 1 cm.'den büyük çaplıydı. Diğer bir polip ise hiperplastik

polipti. Ağır derecede displazik değişiklikler gösteren 2 adenomatöz polipte HID/AB-pH 2,5 boyası ile müsin reaktif goblet hücrelerinde belirgin azalma ve yalnızca neoplastik hücrelerin yüzey kısımlarında sialomüsin sekresyonu gözlemlendi. Diğer sialomüsin sekresyonu gösteren 4 polipin 3'ünde hafif, birinde orta derecede displazik değişiklikler görüldü (Şekil-22). Kalan 2 adenomatöz polipte sulfomüsin sekresyonu izlendi ve bu poliplerin 2'sinde de hafif derecede displazik değişiklikler mevcuttu. Ayrıca 2 adenomatöz polipte ise mikst sekresyon dikkati çekti ve bunların birinde hafif diğerinde orta derecede displazik değişiklikler izlendi. Sekiz adenomatöz polipin tabanı, sap ya da komşu mukozasında sialomüsin sekresyonu saptandı (Şekil - 23,24). Bunların 7'sinde sialomüsin sekresyonu ile birlikte mukozal hiperplazi de gözlemlendi.

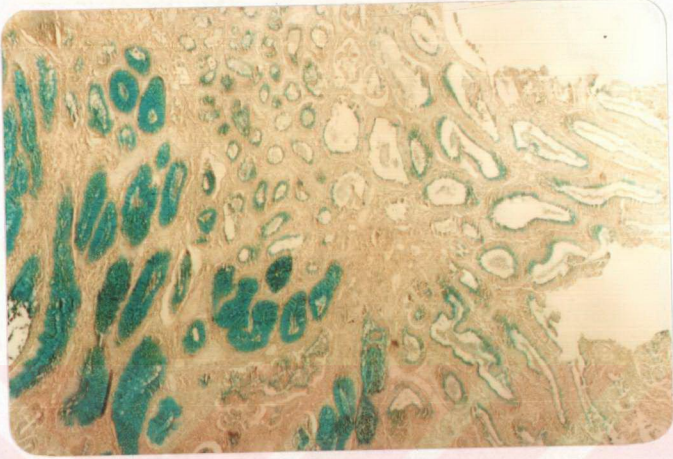


Şekil 22. Orta derecede displazik değişiklikler gösteren bir villöz adenomda sialomüsin sekresyonu, HID/AB-pH 2,5 x 32.

TABLE VIII : KARSINOMLA BIRLIKTE BULUNAN POLİPLERDEKİ MÜSİN SEKRESYON PATTERNİ İLE MUKOZAL HİPERPLAZİNİN VAKALARA GÖRE DAĞILIMI

POLİPLER	VAKA SAYISI	POLİP YÜZEYİ										POLİP TABANI, SAPYA DA KOMŞU MUKOZASI								
		Sülfomüsin		Mikst		Sialomüsin		0 - asetik sialomüsin		Sülfomüsin		Mikst		Sialomüsin		Mukozal hiperplazi				
		Mikst	Sülfomüsin	Mikst	Sialomüsin	(+)	(±)	(-)	(+)	(±)	(-)	Mikst	Sülfomüsin	Mikst	Sialomüsin	Mukozal hiperplazi	0 - asetik sialomüsin	(+)	(±)	(-)
TÜBÜLER ADENOM	5	2		3	1	4								1	4	5	1	4		
TÜBÜLOVİLLÖZ ADENOM	1		1			1							1							
VİLLÖZ ADENOM	4	1	3	1	1	2									4	3				
HİPERPLASTİK POLİP	1	1			*	*	*	*	*	*	*	1						*	*	*
TOPLAM	11	3	2	6	2	6	2	1	2	6	2	1	2	8	8	1	8	1	8	1

* Hiperplastik polip vakası PB / KOH / PAS boyama yöntemi ile değerlendirilmeye alınmamıştır.

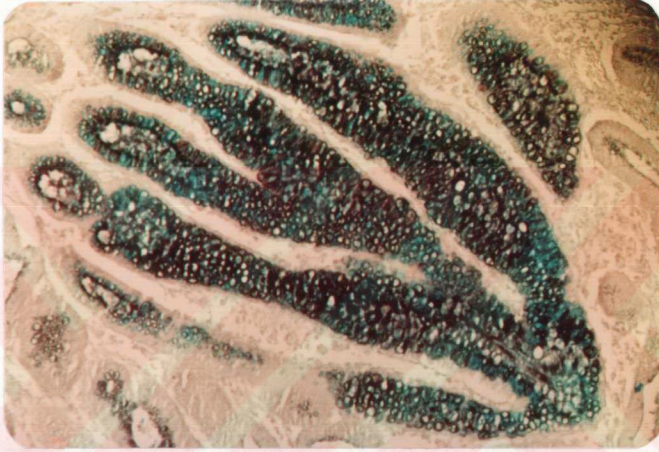


Şekil 23. Tübüler adenomda polip tabanı ve bitişik mukozada stalomüsin sekresyonu, HID/AB-pH 2,5 x 32.



Şekil 24. Villöz adenomda çevre mukozada stalomüsin sekresyonu, HID/AB-pH 2,5 x 32.

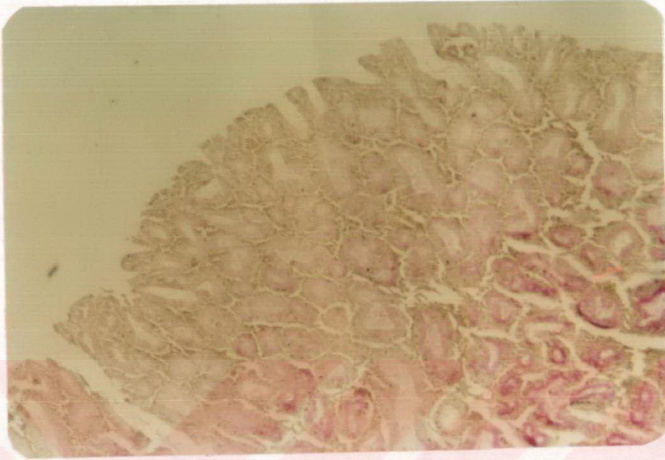
İki adenomatöz polipin taban ve çevre mukozasında ise mikst sekresyon gözlemlendi (Şekil-25) ve birinde mukozal hiperplazi de saptandı.



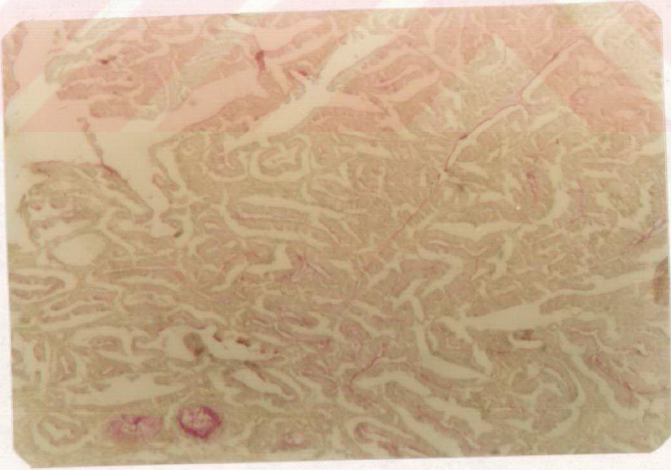
Şekil 25. Tübüler adenomda polip tabanında mikst sekresyon, HID/AB- pH 2,5 x 80

Hiperplastik polip ve çevre mukozasında sülfomüsin sekresyonu dikkati çekti.

PB/KOH/PAS boya yöntemi ile adenomatöz poliplerin 6'sında O-asetil sialomüsinin azaldığı izlenmiş olup (Şekil 26,27); bunların 4'ü hafif, 2'si orta derecede displazik değişiklikler göstermekteydi. O-asetil sialomüsinin tümüyle kaybolduğu 2 polipte ise ağır displazik değişiklikler mevcuttu (Şekil-28). Kalan hafif derecede displazi gösteren 2 adenomatöz polipte ise bariz O-asetil sialomüsin gözlemlendi (Şekil-29) (Tablo VIII).



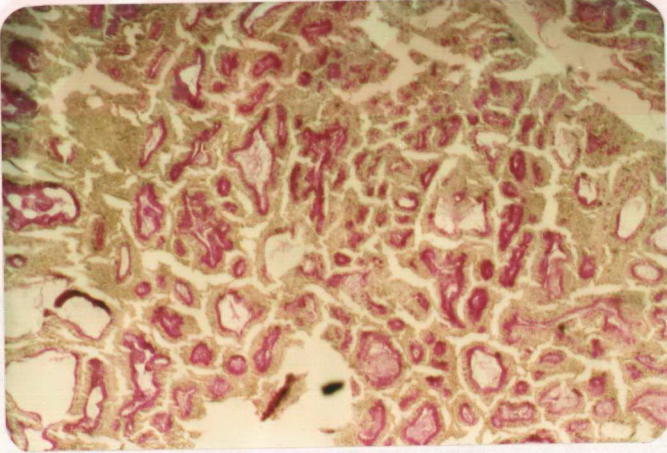
Şekil 26. Hafif derecede displazik değışiklikler gösteren bir tübüler adenom ve polip tabanında O-asetil sialom sinde sekresyonunda azalma, PB/KOH/PAS x 32.



Şekil 27. Orta derecede displazik değışiklikler gösteren bir villöz adenomda O-asetil sialomüsün sekresyonunda azalma, PB/KOH/PAS x 32.



Şekil 28. Ağır displazik değişiklikler gösteren villöz adenomda O-asetil sialomüsin sekresyonunda kayıp, PB/KOH/PAS x 80.



Şekil 29. Hafif derecede displazik değişiklikler gösteren tübüler adenomda belirgin O-asetil sialomüsin sekresyonu, PB/KOH/PAS x 32.

Ailevi polipozis koli zemininde gelişmiş adenokarsinom vakasında HID/AB-pH 2,5 boya yöntemi ile tümörde çok az mikst sekresyon, tümöre bitişik mukozada ise sialomüsin sekresyonu görüldü. Diğer örneklenebilen çok sayıdaki polip yüzeyi ile komşu mukozanın sülfomüsin sekresyonu gösterdiği dikkati çekti (Şekil-30). Yalnızca 4 polipte yüzey kısmı sulfomüsin içerdiği halde çevre mukozada mikst sekresyon gözlemlendi.



Şekil 30. Ailevi polipozis koli zemininde gelişmiş kolon karsinom vakasında polip ve çevre mukozada sülfomüsin sekresyonu, HID/AB-pH 2,5 x 32.

Ailevi polipozis koli vakasında PB/KOH/PAS boya yöntemi ile polipler ve çevre mukozada O-asetil sialomüsin normal olarak izlendi.

Böylece bu çalışmada karsinomla birlikte bulunan ve kontrol grubunda değerlendirilen toplam 12 adenomatöz polipten 8'inin taban, sap ya da komşu mukozasında TM bulundu. Ailevi polipozis koli vakasındaki poliplerde ise TM saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

TM ilk olarak 1969 yılında Filipe¹ tarafından kolon mukozasında erken neoplastik değişiklikleri temsil eden birincil bir olgu olarak tanımlandıktan sonra, bir çok araştırmacı kolonun neoplastik ve neoplastik olmayan çeşitli lezyonlarında lezyona komşu ve uzak mukozanın müsin histokimyası, ultrastrüktürel ve biyokimyasal özellikleri üzerinde çalışma yaparak TM'nın premalign olup olmadığını tartışmıştır. Çünkü gerçekten TM premalign bir mukozal değişiklikse kolorektal kanserlerin histogenezinin anlaşılmasında, erken tanı ve tedavilerinde çok önemli adımların atılması sağlanacaktır.

Bu çalışmada 43 kolorektal kanser vakasına ait 47 kolon rezeksiyon materyali ile 1 malign lenfoma, 1 malign karsinoid, 2 metastatik tümör, 2 adenomatöz polip, 1 lipom, 1 perfore divertikülit, 2 özgül olmayan iltihabi süreç, 1 iskemik kolit, 1 kolon travması vakalarından oluşan toplam 12 kontrol vakasında lezyon, lezyona komşu ve uzak mukoza alanlarında hiperplazik değişiklikler ile HID/AB-pH 2,5 VE PB/KOH/PAS boya yöntemleri ile müsin sekresyon özellikleri araştırılmıştır.

Kolorektal karsinomlu 46 kolon rezeksiyon materyalimizin 44'ünde (% 95.6) karsinomu çevreleyen 2 cm.lik mukoza alanında belirgin sialomüsin sekresyonu gözlenmiştir. Filipe ve ark.^{1,3,4} Burdette² ile Colacchio ve ark.⁶⁷ inceledikleri tüm kolorektal karsinoma komşu mukozada sialomüsin sekresyonu ile karakterli TM izlemişlerdir. Dawson P.A. ve ark.⁵ 10 kolorektal karsinomun 8'inde, Greaves ve ark.⁹ 95 kolorektal karsinomun 93'ünde, Listinsky ve ark.¹⁰ 15 kolorektal karsinomun 8'inde, Dawson P.M ve ark.¹³ 100 kolorektal karsinomun 90'ında TM saptadıklarını bildirmişlerdir. Bizim bulgularımız da, kolorektal karsinoma komşu mukozada % 95 TM'nin bulunduğunu göstermiştir.

TM yalnızca tümöre bitişik mukozada değil, tümörden ortalama 3,4 cm. uzaklıkta gözlenmiş ve ayrıca tümörden itibaren 20 cm. uzaklıkta bile TM saptanmıştır (9). Başka bir çalışmada da 100 kolon karsinomunda TM'nin ortalama uzunluğu 3,2 cm. bulunmuş ve 17.1 cm. uzunluğa kadar TM'nin sürdüğü dikkati çekmiştir (13). Bizim çalışmamızda da TM uzunluğu ortalama 5,18 cm. bulunmuş ve iki vakada 20 cm. uzaklığa kadar TM'nin devam ettiği görülmüştür. Birçok çalışmada TM'nin tüm kolon boyunca dağınık, izole odaklar şeklinde ve rezeksiyon sınırlarında bulunabileceği gösterilmiştir (4,5,13,18,19,20,21,67). Bizim çalışmamızda da 9 kolon rezeksiyon materyalinde tümörden uzak, izole odaklar şeklinde 14 kolon rezeksiyon materyalinde ise rezeksiyon sınırında TM saptanarak daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulgular elde edilmiştir.

Filipe ve Branfoot⁴ 25 kolon karsinomu nedeniyle rezekte edilen spesmenler üzerinde yaptıkları çalışmalarda sialomüsin artışı ile Dukes sınıflandırmasına göre karsinomun invazyon derecesi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu gözlemişlerdir. Ayrıca Dukes sınıflandırmasına göre evre A'daki tümörler çevresinde TM uzunluğunu 1,3 cm, evre B'de 2,7 cm, evre C'de 3,5 cm. olarak bulmuşlar ve böylece TM uzunluğu ile karsinomun invazyon derecesi arasında da bir ilişki olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada 24 evre B kolorektal karsinomun 22'sinde tümör çevresinden ortalama 4,77 cm, 20 evre C karsinomda 5,7 cm. TM saptanmıştır. İki evre D karsinomda da tümörden itibaren ortalama 5 cm. uzunlukta TM görülmüştür. Hernekadar evre D'deki 2 vakamızda yukarıdaki çalışmadan farklı olarak evre C'den daha kısa bir TM izlemişsek de evre D'de sadece 2 vaka olması sağlıklı bir değerlendirme yapmayı güçleştirmiştir.

Yapılan araştırmalarda izole TM odağı olan materyallerin ilerlemiş invaziv tümörlü vakalara ait olduğu gözlenmiştir (4,13). Ancak bizim çalışmamızda izole TM bulunan kolorektal karsinomun 8'i evre B, biri evre C olup, evre D materyallerinde izole TM görülmemiştir.

TM ile yaşam süresi arasındaki ilişki araştırılmış ve TM genişliği arttıkça prognozun kötüleştiği bildirilmiştir (9). Ayrıca sol kolonda yerleşmiş karsinomların çevresinde sağ kolondakilere nazaran daha sık ve yaygın TM görülmüştür. Buna dayanarak da sağ

kolon kanserlerinin daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülerek; TM ile yaşam süresi arasında kesin bir ilişki olduğu belirtilmektedir (4,9). Bizim vakalarımızdan TM bulunan 44 karsinomun 32'si sol kolonda ve ortalama 6,23 cm. TM ile çevrelenirken, geri kalan 12 karsinom ortalama 3,33 cm. uzunluğunda TM bulunan sağ kolon lokalizasyonludur. Görüldüğü gibi çalışmamızda da TM sağ kolonda, sol kolona göre daha kısa olarak izlenmiştir. Ancak elimizde vakaların takibi bulunmadığı için TM ile yaşam süresi arasında kesin bir ilişki olup olmadığı konusunda yorum yapmamak daha doğru olacaktır.

Yapılan araştırmalarda rezeksiyon sınırında sialomüsin sekresyonu gösteren kolorektal karsinomlarda lokal nüksün daha sık olduğu bildirilmektedir (13,18,19,20,21,67). Ancak bizim çalışmamızda rezeksiyon sınırında sialomüsin sekresyonu gösteren vakalardan sadece birinde nüks düşünülerek kolon rezeksiyonu yapılmış, fakat tümör ya da TM saptanmamıştır. Diğer nüks gösteren 2 vakaya ait kolon rezeksiyon materyallerinin rezeksiyon sınırında da TM gözlenmemiştir.

TM'da sialomüsin sekresyonu ile birlikte kriptlerde uzama, genişleme, dallanma, goblet hücre sayısında artış ve dilatasyondan oluşan mukozal hiperplazi mevcuttur (4,5,7,8,9,12,14,15,16). Dawson ve ark.¹³ yaptığı çalışmada tüm karsinomlara komşu mukozada hiperplazi saptamış, ancak karsinomdan uzaklaştıkça mukozal hiperplazinin sialomüsin sekresyonuna eşlik etmediğini ve özellikle izole odak şeklindeki TM'da hiç görülmediğini belirtmiştir.

Biz de tümöre hemen bitişik sialomüsin sekresyonu gösteren 44 mukozanın 34'ünde (% 77.2) mukozal hiperplazi gözledik ve tümörden uzaklaştıkça mukozal hiperplazinin daha az görüldüğünü, özellikle dağınık, izole odak şeklindeki TM'larda hiç görülmediğini saptadık.

Culling ve ark.⁵⁹, Reid ve ark.^{57.61} ile McFadden ve ark.⁵⁰ kolorektal karsinomlarda karsinoma komşu mukozada nörominidaza dirençli O-asetil sialomüsin sekresyonunda azalmanın olduğunu ve tümör alanlarındaysa tümüyle kaybolduğunu bildirmişlerdir . Buna karşılık Filipe¹⁷ ile Allen ve ark.²⁸ ise çevre mukozada normal kolon mukozasındaki gibi O-asetil sialomüsünün bulunduğunu belirtmişlerdir . Bizim çalışmamızda tümöre bitişik 37 TM'nın 32'sinde (% 86) O-asetil sialomüsünün azaldığı ya da kaybolduğu gözlenmiştir. Bu bulgumuz Culling, Reid ve McFadden'in gözlemleriyle uyumluluk gösterirken, Filipe ve Allen'nin bulguları ile ters düşmektedir.

HID/AB-pH 2,5 boya yöntemi ile kolorektal adenokarsinomların az bir kısmında yalnızca malign hücre yüzeylerinde ve neoplastik gland lümenlerinde olmak üzere mikst ve sialomüsin sekresyonu görülebilirse de müsinoz adenokarsinomlarda sialomüsin sekresyonu daha belirgin olmak üzere yoğun mikst müsinoz sekresyonunun olduğu bildirilmiştir (1,11,14,75). Bu çalışmadaki 36 adenokarsinomun 29'unda (% 80.5) müsinoz mevcut olmayıp, 4 adenokarsinomda sialomüsin sekresyonu, 3'ünde mikst sekresyon gözlenmiştir. Müsinoz adenokarsinomların büyük kısmında

sialomüsin sekresyonu saptanmış, bir kısmında da mikst sekresyon gözlenerek, diğer araştırmalar ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Ayrıca, PB/KOH/PAS boya yöntemi ile 37 kolorektal karsinomun 36'sında (% 97) O-asetil sialomüsin izlenmemiş olup, birinde az miktarda gözlenmiştir. Bu bulgularımız kolon kanserlerinde O-asetil sialomüsinin dağılımını inceleyen tüm araştırmalardaki sonuçlarla uyumludur (17,28,50,57,59,61).

TM kolorektal karsinomlardan başka adenomatöz poliplerde de görülmektedir (10,14,17,73,74). Pek çok araştırmacı özellikle adenomatöz poliplerin taban ya da sap kısımlarında ve polibe komşu mukozada TM'nin bulunduğunu belirtmektedir (14,17,73). Bu araştırmalardan sadece ikisinde bu bulgunun yüzdesi verilmiş olup; Lanza JR ve ark.⁷³ 10 mm. den büyük olan poliplerin tamamında, Allen ve ark.¹⁴ ise büyüklük belirtmeksizin % 40'ında TM saptamışlardır . Bizim çalışmamızdaki 12 adenomatöz polipin 8'inde (% 66) bulduğumuz oran bu iki araştırmacının bulduğu oranların arasında yer almaktadır. Kalan 4 polipimizin -ki hepsi 1 cm. den büyük çaplıdır- 3'ünde mikst sekresyon, birinde sulfomüsin saptanmıştır. Bu nedenle 1 cm. den büyük olan vakalarda Lanza JR ve ark.'nın mutlaka TM bulunduğu savı bizce geçerli değildir.

Adenomların yüzey kısımlarındaki müsin dağılımı araştırılmış ve adenomlarda displazi derecesi arttıkça müsin sekresyonunun azaldığı belirtilmiştir (1,17,75). İki ayrı çalışmada da müsin tipinin displazi derecesi ile ilişkisiz olduğu ve adenomlarda daha çok mikst

tipte sekresyon bulunduğu; ancak sülfomüsin ya da yalnızca sialomüsin içerebilecekleri bildirilmektedir(14,73). Yaptığımız çalışmada da ağır displazik değişiklikler gösteren 3 vakanın hepsinde müsin sekresyonunun azaldığı ve bulunan müsinin polibin yüzeyinde yer aldığı görülmüştür. Displazi derecesi arttıkça goblet hücrelerinin de buna paralel olarak azaldığı gözönüne alındığında, müsin sekresyonunda da azalmanın doğal olduğu açıktır. Bu nedenle de ağır displazi gösteren vakalarda matürasyon ençok polip yüzeyinde korunduğundan, poliplerin yalnızca yüzeyinde az miktarda müsin izlenebilmektedir. Ancak müsin miktarı ile displazi derecesi arasındaki bu anlamlı ilişki, müsin tipi ile displazi arasında kurulamamaktadır. Üç'ü ağır displazik değişiklikler gösteren 7 vakada sialomüsin, 2'sinde mikst ve 3'ünde sülfomüsin sekresyonu izlenmiştir. İlk bakışta ağır displazik değişiklikler gösteren vakalarda sialomüsin sekresyonu anlamlı gibi görölse de 3'ü hafif, biri orta derecede displazi gösteren diğer 4 vakanın da varlığı gözönüne alındığında bu tip bir ilişkinin anlamlı olmadığı görülmektedir.

Adenomlarda displazi derecesi ile paralel olarak, O-asetil sialomüsünün azaldığı ve kaybolduğu belirtilerek sonuçta O-asetil sialomüsündeki değişikliklerin kolorektal adenomlarda erken malign değişikliğin saptanmasında yararlı olabileceği bildirilmektedir (17,59,60). Bizim çalışmamızda da ağır derecede displazik değişiklikler gösteren 3 vakada O-asetil sialomüsünün azaldığı ya da bulunmadığı saptanmış ve orta derecede displazik değişiklikler

gösteren 2 vakada O-asetil sialomüsünün azaldığı gözlenmiştir. Ancak hafif derecede displazik 6 vakanın sadece 2'sinde O-asetil sialomüsünün bulunduğu ve diğer 4 vakada O-asetil sialomüsünün azaldığı görülmüştür. Bu nedenle bizim bulgularımız bu araştırmacıların bulgularından farklıdır. Bize göre poliplerde O-asetil sialomüsünün kısmen ya da tamamen kaybı ile displazi derecesi arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bu nedenle O-asetil sialomüsünün azalması ya da kaybı ile erken malign değişikliğin belirlenebilmesi bizce mümkün değildir.

Çeşitli araştırmacılar hiperplastik poliplerde ve çevre mukozada sülfomüsün sekresyonu gördüklerini belirtmişlerdir (14,73). Aynı şekilde bizim çalışmamızdaki bir hiperplastik polip ve çevresinde de TM saptanmamış; normal kolon mukozasında olduğu gibi sülfomüsün sekresyonu gözlenmiştir.

Ailevi polipozis kolide polipler arasındaki mukozada belirgin sialomüsün sekresyonu artışı ile karakterli TM olduğu bildirilmiştir. (17,73).Tedavi edilmeyen ailevi polipozis koli vakalarında karsinom gelişme riskinin çok yüksek olduğu gözönüne alındığında konunun önemi açıktır (64). Ancak Allen ve ark.¹⁴ ailevi polipozis kolili bir vakalarında poliplerde mikst sekresyon ile polipler arasında sülfomüsün sekresyonu gözlemişlerdir . Bizim ailevi polipozis koli zemininde gelişmiş karsinom vakasında yalnızca karsinoma komşu mukozada TM izlenirken; poliplerde ve ara mukozada sülfomüsün

sekresyonu gözlenmiştir. Böylece bizim bulgularımız Allen ve ark. nın sonuçları ile uyumlu olup, prekanseröz olan ailevi polipozis kolide TM'nin bulunmayabileceğine işarettir.

Filipe ve birçok araştırmacı TM'nin normal mukoza ve karsinom arasında bir ara geçiş formu olduğunu vurgulayarak; morfolojik, biyokimyasal, histokimyasal ve ultrastrüktürel gözlemlerine dayanarak preneoplastik olduğunu ileri sürmüştür (1,2,3,4,5,6,7,9,13,17). TM'nin dimetil hidrazin verilerek deneysel olarak kolon karsinomu oluşturulan farelerde karsinom gelişiminden önce displazik mukozada saptanması, kolorektal kanser gelişme riskinin arttığı adenomatöz poliplerde, ailevi polipozis koli, kanser nedeni ile yapılmış kolonik anastomoz yerleri ile üreterosigmoidostomi yerlerinde ve şistosomiyazis koliti ülseratif kolitte görülmesi de preneoplastik olduğunu desteklemiştir (1,5,13,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,72).

Fakat ilk olarak Isaacson ve Atwood⁸ TM'yi anal yassı hücreli karsinom, malign melanom, malign lenfoma gibi tümörler ile soliter rektal ülser, kolostomi mukozasında saptayarak preneoplastik olduğu fikrine karşı çıkmışlar ve rejeneratif, ikincil bir olgu olarak kabul edilebileceğini ileri sürmüşlerdir . Daha sonra bir grup araştırmacı TM'yi yalnızca kolorektal karsinomlara komşu mukozada değil; aynı zamanda lipom, leiomyom, Peutz-Jeghers polibi, metastatik tümörler, malign mezenkimal tümörler, malign lenfoma ile endometriozis, perfore divertikül, divertikülit, iskemik kolit, soliter ülser sendromu,

hemoroid, kolostomi yerleri, radyasyon koliti, travmatik yaralanmalar nedeniyle yapılan kolon rezeksiyon materyallerinde de gözlediklerini belirterek, TM'nın ikincil bir değişiklik olduğunu desteklemişlerdir (10,11,14). Bizim çalışmamızda da malign lenfoma, malign karsinoid, metastatik tümör, lipom, iskemik kolit, perfore divertikülit, özgül olmayan iltihabi süreç ve kolon travması vakalarında TM görülmüştür. ayrıca karsinom grubunda olduğu gibi, bu TM alanlarından bir kısmında da belirgin mukozal hiperplazi dikkati çekmiştir. Diğer araştırmalarda da karsinom dışı lezyonlarda görülen TM'larda mukozal hiperplazinin izlendiği belirtilmiştir (8,10,11,14).

O-asetil sialomüsünün özellikle kolorektal karsinoma komşu mukozada azaldığı ve premalign bir değişikliği ortaya koyduğu belirtilmiştir (50,59,61). Ancak ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi iltihabi lezyonlarda, perianal Paget hastalığında da çevre mukozada azaldığı bildirilmektedir (28,57). Biz de kolon karsinomu dışında malign lenfoma, lipom, iskemik kolit vakalarında TM bulguları ile birlikte O-asetil sialomüsün sekresyonunda azalma ya da tümüyle kayıp gözledik. Sonuç olarak hem karsinom hem de kolonun diğer lezyonlarında O-asetil sialomüsün patterninde değişikliklerin olabileceğini ve bu nedenle bu bulgunun özgül değer taşımadığı sonucuna vardık.

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde; TM'nın kolorektal karsinom çevresinde sıklıkla bulunduğu, adenomatöz poliplerde de görüldüğü ancak malign lenfoma, karsinoid, metastatik tümörler,

lipom gibi diğer tümörler çevresinde de değişik benign iltihabi, iskemik lezyonlarda da bulunduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak gözlemlerimiz TM'nın normal mukozadan morfolojik ve histokimyasal olarak farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak kolorektal karsinomlarda çok büyük oranda (% 95,6) bulunmasına rağmen, diğer benign ve malign neoplastik lezyonlarla neoplastik olmayan kolon hastalıklarında da grlmesi nedeni ile TM'nın özgül olmayan, ikincil bir olgu olduğu sonucuna vardık.

ÖZET

Bu çalışmada 1987-1989 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına ait 59 kolon rezeksiyon materyali incelenmiştir. Kırkaltı kolorektal karsinom ile kolorektal karsinom dışı neoplastik ve neoplastik olmayan lezyonlar H.E., HID/AB-pH 2,5 ve PB/KOH/PAS boya yöntemi uygulanarak hiperplazik değişiklikler ve mûsin histokimyası bakımından değerlendirilmiştir.

Kolorektal karsinomları çevreleyen mukozada sıklıkla (% 95,6) TM gözlenirken, mukozal hiperplazinin her zaman sialomûsin sekresyonu ile birlikte olmadığı saptanmıştır. Özellikle tümörden uzak, izole, dağınık odaklar şeklinde ve rezeksiyon sınırlarında görülen TM'larda mukozal hiperplazi daha az sıklıkta görülmüştür. Kolorektal karsinoma komşu mukozada O-asetil sialomûsinde azalma, karsinoma ise tümüyle kayıp izlenmiştir. Ancak bu bulguya kolorektal karsinom dışında kolonun diğer neoplastik ya da neoplastik olmayan lezyonlarında da rastlanılmıştır. O-asetil sialomûsin sekresyonu ağır derecede displazi gösteren adenomatöz poliplerde azalmış ya da kaybolmuş olarak bulunmuşsa da, hafif ve orta derecede displazik değişiklikler gösteren adenomlarda da aynı bulgu dikkati çekmiştir. Ailevi polipozis kolide polipler arasında TM saptanmamıştır. Kolorektal karsinom dışı malign lenfoma, malign karsinoid, metastatik tümör, lipom, özgül olmayan iltihabi süreç, perfore divertikülit, iskemik kolit ve kolon travmasında da çevre mukozada TM görülmüştür.

Sonuç olarak; TM'nın kolorektal karsinoma özgül, preneoplastik bir mukozal değişiklik olmaktan çok, kolonun diğer benign ve malign lezyonlarında da görülebilen özgül olmayan, ikincil bir yanıt olarak kabul edilmesi daha uygun olacaktır.

SUMMARY

SURROUNDING MUCOSA CHANGES IN COLORECTAL CARCINOMAS AND THE OTHER LESIONS OF THE COLON (HISTOCHEMICAL AND MORPHOLOGIC EVALUATION OF 59 COLON RESECTION SPECIMENS)

In this study, 59 colon resection specimens were investigated at Department of Pathology in Gazi University School of Medicine. Forty-six colorectal carcinomas, other neoplastic and nonneoplastic lesions were evaluated for hyperplastic changes and mucin histochemistry by applying HE, HID/AB-pH 2,5 and PB/KOH/PAS staining methods.

While the TM can often be seen in the mucosa surrounding the colorectal carcinoma, it is determined that mucosal hyperplasia is not always together with secretion of the sialomucin. Mucosal hyperplasia was observed less often, especially in the TMs which were presenting as solitary and scattering foci in the borders of the resection, distant from the tumour. Decreasing of the O-acetyl sialomucin in the mucosa near to the colorectal carcinoma and loss of it in the carcinoma were observed. However this was also found in the neoplasms other than colorectal carcinomas and in the nonneoplastic lesions of the colon. Although the secretion of O-acetyl sialomucin was diminished or totally absent in adenomatous polyps, with severe degree of dysplasia, some adenomatous polyps with mild or moderate degree of dysplasia contained no or very little O-acetyl sialomucin. The TM was not determined among the polyps in the familial polyposis coli but it was present in the surrounding mucosa of the neoplastic processes other than colorectal carcinomas, malign lymphoma, malign carcinoid, metastatic tumours, lipoma, nonspecific inflammatory processes, perforated diverticulitis, ischemic colitis and colon traumas.

In conclusion; it will be more appropriate to accept that the TM is a nonspecific secondary reaction which can be also seen in the other benign and malign lesions of the colon rather than being a specific preneoplastic mucosal change for colorectal carcinoma.

KAYNAKLAR

- 1- Filipe M.I : Value of histochemical reactions for mucosubstances in the diagnosis of certain pathological conditions of the colon and rectum; Gut 1969 : 10 : 577-588.
- 2- Burdette W.J : Carcinoma of the colon and antecedent epithelium, Cancer Res 1970 : 30 : 253-256.
- 3- Filipe M.I; Cooke K.B : Changes in composition of mucin in the mucosa adjacent to carcinoma of the colon as compared with the normal : A biochemical investigation, J. Clin. Path. 1974 : 24 : 315-318.
- 4- Filipe M.I, Branfoot A.C. : Abnormal patterns of mucus secretion in apperently normal mucosa of large intestine with carcinoma, Cancer 1974 : 34 : 282-290.
- 5- Dawson P.A, Filipe M.I : An ultrastructural and histochemical study of the mucous membrane adjacent to and remote from carcinoma of the colon, Cancer 1976 : 37 : 2388-2398.

- 6- Riddell R.H, Levin B : Ultrastructure of the "Transitional" mucosa adjacent to large bowel carcinoma, *Cancer* 1977 : 40 : 2509-2522.
- 7- Saffos R.O, Rhatigan R.M : Benign (nonpolypoid) mucosal changes adjacent to carcinomas of the colon, *Hum Pathol* 1977 : 8 (4) : 441-449.
- 8- Isaacson P, Atwood P.R.A : Failure to demonstrate specificity of the morphological and histochemical changes in mucosa adjacent to colonic carcinoma (transitional mucosa) *J. Clin. Pathol* 1979 : 32 : 214-218.
- 9- Greaves P, Filipe M. I, Branfoot A.C : Transitional mucosa and survival in human colorectal cancer, *Cancer* 1980 : 46 : 764-770.
- 10- Listinsky C.M, Riddell R.H : Patterns of mucin secretion in neoplastic and non-neoplastic diseases of the colon, *Hum. Pathol* 1981 : 12 (10) : 923-929.
- 11- Lev R, Lange P, Camara P : Histochemical and morphologic studies of mucosa bordering rectosigmoid carcinomas, *Hum Pathol* 1985 : 16 (2) : 151-161.
- 12- Williams G.T. : Commentary, Transitional mucosa of the large intestine, *Histopathol* 1985 : 9 : 1237-1243.

- 13- Dawson P.M, Habib N.A, Rees H.C, Wood C.B : Mucosal field change in colorectal cancer, Am. J. Surg 1987 : 153 : 281-284.
- 14- Allen D.C, Connolly N.S, Biggart J.D. : High iron diamine-alcian blue mucin profiles in benign, premalignant and malignant colorectal disease, Histopathol 1988 : 13 : 399-411.
- 15- Hamilton P.W, Watt P.C.H, Allen D.C, : A morphometric assessment of transitional mucosa in the colon, Histopathol 1988 : 13 : 519-530.
- 16- Lee Y.S. : Background mucosal changes in colorectal carcinomas, Cancer 1988 : 61 : 1563-1570.
- 17- Filipe M.I, Lake D. Brian : Malignant and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, Histochemistry in pathology- Churchill Livingstone 1983 : 126-135.
- 18- Habib N, Salem R., Luck R. J., Blount M.A.,Rifaat M.A.,Wood C.B : A histochemical method that predicts local recurrence after curative resection in carcinoma of the colon and rectum, Surg. Gynec. Obs. 1984 : 159 : 436-438.
- 19- Sunter JP, Higgs MJ, Cowan WK : Mucosal abnormalities at the anastomosis site in patients who have had intestinal resection for colonic cancer, J. Clin. Pathol 1985 : 38 : 385-389.

- 20- Habib N.A., Bradfield J.W., Williamson R.C.N., Wood C.B. : Sialomucins of resection margin and likelihood of recurrence in colorectal carcinoma. Br. Med. J. 1986 : 293 : 521-523.
- 21- Colacchio T.A., Dressel D., Dunn J.L. : Efficacy of differential mucin staining for predicting synchronous and metachronous colorectal carcinomas, Am. J. Surg. 1987 : 153 : 144-148.
- 22- Marcheggiano A, Lamonì C., Pallone F., Frieri G., Gallucci M., Caprilli R. : Abnormal patterns of colonic mucin secretion after ureterosigmoidostomy, Hum Pathol 1984 : 15 : 647-650.
- 23- Stachan J.R., Rees H.C., Willams G.; Histochemical changes after ureterosigmoidostomies and colonic diversion, Br.J.Urol 1985 : 57 : 700-702.
- 24- Strachan J.R., Rees H.C., Woodhouser C.R.J. : Mucin changes adjacent to carcinoma following ureterosigmoidostomy, Eur., Urol. 1987 : 13 : 419.
- 25- Ehsanullah M., Filipe M.I., Gazzard B. : Mucin secretion in inflammatory bowel disease : Correlation disease activity and dysplasia, Gut 1982 : 23 : 485-489.
- 26- Ehsanullah M., Morgan M.N., Filipe M.I., Gazzard B. : Sialomucins in the assesment of dysplasia and cancer-risk patients with ulcerative colitis treated with colectomy and ileo-rectal anastomosis, Histopathol 1985 : 9 : 223-235.

- 27- Jass J.R., England J., Miller K. : Value of mucin histochemistry in follow up surveillance of patients with long standing ulcerative colitis, *J. Clin. Pathol* 1986 : 39 : 393-398.
- 28- Allen D.C., Connolly N.S., Biggart J.D. : Mucin profiles in ulcerative colitis with dysplasia and carcinoma, *Histopathol* 1988 : 13 : 413-424.
- 29- Chai-C.M., Yuan C.C., Pen-yu C., Chun-H.J. : Evolution of colorectal cancer in schistosomiasis, *Cancer* 1980 :46 : 1661-1675.
- 30- Morson B.C. : The large intestine, *Alimentary Tract : Systemic pathology-Churchill Livingstone* : 1987 : 3 : 373-376.
- 31- Levine D.S., Haggitt R.C. : Normal histology of the colon, *Am. J. Surg.pathol* 1989 : 13 (11) : 966-984.
- 32- Fawcett D.W : The large intestine, Bloom and Fawcett, *A textbook of histology*, W. B. Saunders Company, 1986 : 660-663.
- 33- Shamsuddin A.M., Phelps P.C., Trump B.F. : Human large intestinal epithelium, *Hum Pathol* 1982 : 13 : 790-803.
- 34- Goldman H, Antonioli D.A. : Mucosal biopsy of the rectum, colon, and distal ileum, *Hum Pathol* 1982 : 13 (11) : 981-1012.

- 35- Forstner J.F. : Intestinal mucins in health and disease, Digestion 1978 : 17: 234-263.
- 36- Kirkland S.C. : Clonal origin of columnar, mucous, and endocrine cell lineages in human colorectal epithelium, Cancer 1988 : 61 : 1359-1363.
- 37- Franklin W.A., McDonald G.B., Stein H.O., Gatter K.C., Jewell D.P., Clarke L.C., Mason D.Y. : Immunohistologic demonstration of abnormal colonic crypt cell kinetics in ulcerative colitis, Hum Pathol 1985 : 16 : 1129-1132.
- 38- Lawson M.J., White L.M., Coyle P., Butler R.W., Thomson R., Conyers R.A.J. : An assessment of proliferative and enzyme activity in transitional mucosa adjacent to colonic cancer, Cancer 1989 : 64 : 1061-1066.
- 39- Bleiberg H., Buyse M., Galand P.; Cell kinetic indicators of premalignant stages of colorectal cancer, Cancer 1985 : 56 : 124-129.
- 40- Lipkin M. : Phase I and phase II proliferative lesions of colonic epithelial cells in diseases leading to colonic cancer, Cancer 1974 : 34 : 878-888.
- 41- Fessard C.R., Gammeltoft S., Laburthe M.; Expression of two types of receptor for insulin-like growth factors in human colonic epithelium, Gastroent 1990 : 98 : 703-707.

- 42- Goldman H., Ming S.C. : Mucins in normal and neoplastic gastrointestinal epithelium, Arch Path 1968 : 85 : 580-586.
- 43- Bancroft J.D., Stevens A. : Carbohydrates, theory and practice of histological techniques. Churchill Livingstone 1977 : 141-168.
- 44- Kent P.W. : The chemistry of mucoproteins : an introduction to gastrointestinal mucus, Gastroent 1962 : 43 : 292-300.
- 45- Cooper D.J. : Mucin histochemistry of mucous carcinomas of breast and colon and non-neoplastic breast epithelium, J.Clin. Path 1974 : 27 : 311-314.
- 46- Park C.M., Reid P.E., Owen D.A, Volz D., Dunn W.L. : Histochemical studies of epithelial cell glycoproteins in normal rat colon, Histochem J. : 1987 : 19 : 546-554.
- 47- Gad A : A histochemical study of human alimentary tract mucosubstances in health and disease-normal and tumours, Br. J. Cancer : 1969 : 23 : 52-63.
- 48- Shean D.G., Jervis H.R: Comparative histochemistry of gastrointestinal mucosubstances, Am.J. Anat 1976: 146: 103-132.
- 49- Spicer S.S: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically, J. Histochem-Cytochem 1965: 13: 211-234.

- 50- Mcfadden D.E, Owen D.A, Reid P.E, Jones E.A: The histochemical assessment of sulphated and nonsulphated sialomucin in intestinal epithelium, *Histopathol* 1985: 9:1129-1137.
- 51- Reid P.E, Dunn W.L, Ramey C.W, Coret E, Trueman L, Clay M.G, Histochemical studies of the mechanism of the periodic acid-phenylhydrazine-schiff (PAPS) procedure, *Histochem J.* 1984: 16: 641-649.
- 52- Reid P.E, Owen D.A, Ramey C.W, Dunn W.L, Clay M.G, Jones E.A: Histochemical procedures for the simultaneous visualization of sialic acid, its side chain O-acyl variants and O-sulphate ester, *Histochem J.* 1985:17:113-117.
- 53- Singh R., Gorton A.W.P: Orcein-alcian blue staining: a new technique for demonstrating acid mucins in gastrointestinal epithelium, *J. Clin Pathol* 1989:42:881-884.
- 54- Filipe M.I, Sandey A, MA.J: Intestinal mucin antigens in ulcerative colitis and their relationship with malignancy, *Hum Pathol* 1988:19:671-681.
- 55- MA.J, Boer W.G.R.M, Nayman. J: Intestinal mucinous substances in gastric intestinal metaplasia and carcinoma studied by immunofluorescence, *Cancer* 1982:49:1664-1667.

- 56- Culling C.F.A, Reid P.E, Clay M.G, Dunn W.L; The histochemical demonstration of O-acylated sialic acid in gastrointestinal mucins - their association with the potassium hydroxide - periodic acid- schiff effect, J. Histochem. Cytochem 1974: 22(8):826-831.
- 57- Reid P.E, Dunn W.L, Ramey C.W, Coret E, Trueman L, Clay M.G: Histochemical identification of side chain substituted O-acylated sialic acids: The PAT-KOH-Bh-PAS and PAPT-KOH-Bh-PAS procedures, Histochem J. 1984: 16: 623-639.
- 58- Culling C.F.A, Reid FA, Burton J. D, Dunn W.L: A histochemical method of differentiating lower gastrointestinal tract mucin from other mucins in primary or metastatic tumours, J. Clin. Path 1975: 28: 656-658.
- 59- Culling C. F. A, Reid P.E, Worth A.J, Dunn W.L: A new histochemical technique of use in the interpretation and diagnosis of adenocarcinoma and villous lesions in the large intestine, J. Clin. Pathol 1977: 30: 1056-1062.
- 60- Nielsen T.J.E.K, Solberg S: Dysplasia in colorectal adenomas related to the presence of O-acylated sialic mucin and to morphometric measurements, Arch Path. Microbiol. Immunol scand sect. A 1987: 95: 365-369.

- 61- Reid P.E, Owen D.A, Dunn W. L, Ramey C.W, Lazosky D.A, Clay M.G: Chemical and histochemical studies of normal and diseased human gastrointestinal tract. III. changes in the histochemical and chemical properties of the epithelial glycoproteins in the mucosa close to colonic tumours, *Histochem. J.* 1985: 171-181.
- 62- Rogers C.M, Cooke K.B, Filipe M.I: Sialic acids of human large bowel mucosa: O-acylated variants in normal and malignant states, *Gut* 1978: 19: 587-592.
- 63- Dayal Y, DeLellis R.A : *The Gastrointestinal Tract, Robbins pathologic basis of disease*, W.B Saunders Company 1989: 901-902.
- 64- Juan R: Large bowel, *Ackerman's surgical pathology*, The C.V Mosby Company 1989: (vol) 1 : 612-613.
- 65- Shirota K, Minassion H, Jothy S: Protein G- Gold immunoelectron microscopy of colon carcinoma: the effect of tumour differentiation on carcinoembryonic antigen immunostaining, *Exper. Mol. Pathol* 1988: 49: 305-315.
- 66- Sekikawa K, Arends J.W, Verstijnen K, Kate J, Schutte B, Bosman F.T: Colonic mucosal changes in nude mice associated with orthotopic xenografts of human colon cancer cells, *Virchows Archiv. A. Pathol. Anat* 1990: 416: 393-396.

- 67- Colacchio T.A, Chabot J.A, Zimmerman B.W: Differential mucin staining in colorectal neoplasms, *Am. J. Surg.* 1984: 147: 666-669.
- 68- Currie G.A, Bagshawe K.D: The effect of neuraminidase on the immunogenicity of the Landschütz ascites tumour: site and mode of action, *Br. J. Cancer* 1968: 22: 588-594.
- 69- Currie G.A, Bagshawe K.D: The role of sialic acid in antigenic expression: further studies of the Landschütz ascites tumour, *Br. J. Cancer*: 1968: 22: 843-853.
- 70- Kuan C.F, Bryd J.C, Basbqum C.B, Kim V.S: Characterization of quantitative mucin variants from a human colon cancer cell, *Cancer Res* 1987: 47: 5175-5724.
- 71- Irimura T, Carlson D.A, Price J, Yamori T, Giavazzi R, Ota D.M, Clearyl K.R: Differential expression of a sialoglycoprotein with an approximate molecular weight of 900.000 on metastatic human colon carcinoma cells growing in culture and in tumour tissues, *Cancer Res* 1988: 48: 2353-2360.
- 72- Filipe M.I; Mucous secretion in rat colonic mucosa during carcinogenesis induced by dimethyl-hydrazine, A Morphological and histochemical study, *Br. J. Cancer* 1975: 32: 60-76.
- 73- Lanza JR, Altavilla G, Cavazzini L, Negrini R: Colonic mucosa adjacent to adenomas and hyperplastic polyps-a morphological and histochemical study, *Histopathol* 1985: 9: 857-873.

- 74- Urbanski S.J, Haber G, Hartwick W, Kortan R, Marcon N, Miceli P: Mucosal changes associated with adenomatous colonic polyps, *Am. J. Pathol* 1986: 124: 34-38.
- 75- Griffioen G, Bosman F.T, Verspaget H.W, Bruin P.A.F, Biemond I, Lamers C.B.H.W, Mucin profiles and potential for malignancy of human colorectal adenomatous polyps, *Cancer* 1989: 63: 1587-1591.
- 76- Morson B.C: Evolution of cancer of the colon and rectum, *Cancer* 1974: 34: 845-849.
- 77- Muto T, Bussey H.J.R, Morson B.C: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975: 36: 2251-2270.
- 78- Lane N: The precursor tissue of ordinary large bowel cancer, *Cancer Res* 1976: 36: 2669-26723.
- 79- Lev R, Grover R: Precursors of human colon carcinoma: A serial section study of colectomy specimens, *Cancer* 1981: 47: 2007-2015.
- 80- Fenoglio C.M, Pascal R.R: Colorectal adenomas and cancer, *Cancer* 1982: 50: 2601-2608.
- 81- Lee Y.S; Early malignant lesions of the colorectum at autopsy, *Dis, colon rectum* 1988: 31: 291-297.
- 82- Ehsanullah M, Filipe M.I, Gazzard B: Morphological and mucus secretion criteria for differential diagnosis of solitary ulcer syndrome and nonspecific proctitis, *J. Clin Pathol* 1982: 35: 26-30.

- 83- Morson BC, Sobin L.H, Histological classification of intestinal tumours, Geneva, World health organization 1976: 13-14.
- 84- Astler V.B, Collier FA, Arbor A: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum, Ann. Surg 1954: 139(6): 846-852.
- 85- Dukes C.E, Bussey H.J.R: The spread of rectal cancer and its effect on prognosis, Br. J. Cancer 1958: 12: 309-320.
- 86- Konishi F, Morson B.C: Pathology of colorectal adenomas a colonoscopic survey, J. Clin Pathol 1982: 35: 830-841.

Y. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkez