

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM POLİPLERİNDE
STEREOLOJİK ÇALIŞMALARIN YERİ**

Dr. Ferah TUNCEL DALOĞLU

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN

Uzmanlık tezi
ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
RESİMLER DİZİNİ	VIII
GRAFİKLER DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Embriyoloji.....	2
2.2. Anatomi, Histoloji.....	2
2.3. Polip	6
2.3.1. Özofajeal polipler.....	6
2.3.2. Mide polipleri	7
2.3.3. İnce barsak polipleri.....	8
2.3.4. Kolon polipleri.....	8
2.4. Epidemiyoloji	15
2.5. Risk Faktörleri ve Predispozan Durumlar	16
2.6. Klinik Özellikler	17
2.7. Adenom – Karsinom Sekansı ve Kolorektal Karsinopatogenez	18
2.8. Stereolojik Yöntemler	21
2.8.1. Stereolojide terminoloji	21
2.8.2. Stereolojik metotların temel dayanakları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Stereolojik Metotlar.....	33
3.1.1. Stereolojik işlem basamakları.....	33
3.1.2. Kesitler üzerinde sayısal yoğunluğun hesaplanması.....	33
3.1.3. Kesitler üzerinde alan ölçümü hesaplanması.....	35
3.1.4. Kesitler üzerinde izlenen gland lümen çaplarının hesaplanması.....	37
3.1.5. İstatistiksel analiz.....	38
4. BULGULAR	39
4.1. Olgular	39
4.2. Stereolojik Ölçüm Sonucunda Elde Edilen Bulgular.....	44
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57

ONAY

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Ferah TUNCEL DALOĞLU'ya ait "Gastrointestinal Sistem Poliplerinde Stereolojik Çalışmaların Yeri" konulu tez çalışması Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Kurulu'nun 15.04.2010 tarih ve 1 sayılı kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28.06.2012 tarih 4 nolu oturum ve 32 sayılı kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 26.06.2012 tarih 4 nolu oturum ve 17 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, tezimin hazırlanması sürecindeki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof Dr. Nesrin Gürsan'a, asistanlığımın başından beri desteğini esirgemeyen bilimsel katkıları yanı sıra bana ve aileme hissettirdiği güven ve iyi niyetinden dolayı emeğini hiç bir zaman ödeyemeyeceğim sevgili hocam, bölüm başkanım Prof. Dr. Cemal Gündoğdu'ya, bize her konuda yol gösteren, olaylara farklı yaklaşımları ile ufkumuzu açan hocam Yrd Doç Dr. Sare Şipal'e, varlığı ile bulunduğu ortamı sıcaklaştıran hocalık, ablalık ve arkadaşlık vasıflarını birlikte barındıran, sevgili hocam Yrd Doç Dr Elif Demirci'ye ve bizi bazen gülümseten bazen de duygulandıran sevgili hocam Muhammet Çalık'a tüm emekleri için gönülden teşekkür ederim.

Asistanlığın tüm zorluklarını ve güzelliklerini paylaştığım hep güzel anılar ile anacağım tüm asistan arkadaşlarıma sevgiler ve teşekkürler..

Asistanlığım süresince tek bir kez beni kırmayan, her zaman özveri ile çalıştıklarına inandığım tüm Patoloji çalışanlarına teşekkürler..

Tezimin stereolojik ölçümlerinde desteğini esirgemeyen Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç Dr. Deniz Ünal'a ve teknik desteği ve ulaşılabilirliği için Yrd Doç Dr Osman Nuri Keleş'e, sıcak ev sahipliklerinden dolayı tüm Histoloji Anabilim Dalı çalışanlarına ve istatistik konusundaki yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Aysun Aras'a teşekkürler..

Hayattaki en büyük mutluluk nedenlerim olan öngörüsüne ve fikirlerine hep güvendiğim sevgili eşim Ali Gökhan Daloğlu ile canım kızlarım Ada ve Azra'ya tezim süresince gösterdikleri anlayış, destek ve sabır için sonsuz teşekkürler. İyi ki varsınız..

Her daim yanımda olduklarını bildiğim bana hep güç katan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Ferah TUNCEL DALOĞLU

ÖZET

Polip mukoza yüzeyinden lümeneye doğru çıkıntı yapacak şekilde uzanım gösteren doku kitlesidir. Kendi içerisinde non neoplastik ve neoplastik polip olmak üzere iki ana grup halinde sınıflandırılır. Prevelansı %20- 40 olarak bildirilmiştir.

Adenomlar; adenokarsinomların prekürsör lezyonları olarak bilinmektedirler ve bu nedenle klinik öneme sahiptirler. Adenokarsinoma dönüşme potansiyelleri; boyutu, histolojik tip ve epitelyal displazi derecesine göre değişkenlik gösterir. Son yıllara kadar neoplastik potansiyeli olmadığı düşünülen hiperplastik poliplerin de tanımlanan genetik mutasyonlar sonucunda adenokarsinom prekürsörü olabilecekleri öngörülmektedir.

Sınıflamaları histomorfolojik özellikleri esas alınarak yapılmaktadır. Ancak; kolorektal polipler bilinen histomorfolojik kriterlere göre sınıflandırıldığında tanısal uyumsuzluklar olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle tanısal katkı sağlayabilecek ek yöntemlere pratikte ihtiyaç vardır.

Stereolojik yöntemler; gerçekte üç boyutlu olan canlı ya da cansız yapıların, iki boyutlu düzlemde elde edilen görüntülerinden yola çıkarak hacim, yüzey alanı, sayı ve uzunluk gibi birçok önemli sayısal değere ulaşabilmeyi sağlayan yöntemlerdir.

Bu tez çalışmasında 236 adet kolorektal polip olgusu dahil edilmiş ve olgular Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı sınıflamasına göre histomorfolojik özellikleri gözönüne alınarak hiperplastik polip, serrated adenom, tübüler adenom, tübülövilöz adenom, villöz adenom şeklinde gruplara ayrılmıştır. Olguların stereolojik yöntemler ile ölçümleri yapılarak polibin tamamının, stromanın ve glandların kapladığı alan, kriptlerin yüzey alanı, glandların lümen çapları, birim alan başına düşen glandüler epitel hücre sayısı belirlenmiş ve gruplar arasındaki farklılıklar karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler eşliğinde stereolojik çalışmaların tanısal zorluklar oluşturabilecek adenom olgularında tanıya katkı sağladığı ve olası malignite potansiyelinin belirlenmesinde faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Stereoloji, kolon, polip

ABSTRACT

Polip is a mass of tissue extending from the mucosal surface into the lumen. It is classified into two main groups as non-neoplastic and neoplastic polyps. The prevalence of colonic polyps have been reported as 20 - 40%.

Adenomas are known as precursor lesions of adenocarcinomas, and therefore have clinical significance. The potential to transform into adenocarcinoma, varies according to adenoma size, histological type, and the degree of epithelial dysplasia. Until recently, hyperplastic polyps are not considered to have neoplastic potential, but as a result of genetic mutations identified in hyperplastic polyps they are expected to be precursors of adenocarcinoma.

Classification of adenomas is made on the basis of histomorphological features. However, when colorectal polyps are classified according to histomorphological criteria, it is known that diagnostic discrepancies can occur. Therefore, additional methods which may contribute to the diagnosis, can be used in practice.

Stereological methods are based on the use of images obtained from the two-dimensional plane of animate or inanimate, which are actually three-dimensional structures to provide many important numerical values as volume, surface area, number and length.

In this study, 236 cases of colorectal polyps were included and according to the histomorphological features determined in the World Health Organization classification of 2010 the cases were grouped as hyperplastic polyp, serrated adenoma, tubular adenoma, tübülövillöz adenoma and villous adenoma. They were measured with the stereological methods. The area covered by the whole polyp, the surface area of the crypts, the area covered by glands, the area covered by stroma, diameter of the lumen of glands, the number of glandular epithelium cells per unit area was determined and compared between groups. According to the data obtained with the stereological methods we concluded that the use of stereological methods can contribute to diagnostic difficulties and they may be useful in determining the potential of malignancy.

Key Words: Stereology, colon, polyp

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gastrik poliplerin klasifikasyonu	7
Tablo 2. Kolon ve rektum poliplerinin histolojik klasifikasyonu	9
Tablo 3. Hamartomatöz polipler	11
Tablo 4. Formül hesaplanmasında kullanılan tablo	32
Tablo 5. Polip olgularında tanıların cinsiyete göre dağılımı.....	42
Tablo 6. Poliplerin pedniküle/sesil oluşuna göre dağılımı.....	44
Tablo 7. Tanılara göre stereolojik ölçümlerden elde edilen verilerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Serrated adenom – karsinom sekansı	20
Şekil 2. Bir yöntemde deneysel olarak tarafsızlık ve doğruluğun şematik gösterimi	22
Şekil 3. Noktalı alan ölçüm cetveli	29
Şekil 4. Nokta sayısını belirlemek üzere tasarlanmış bir nomogram	30

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kalın barsakların anatomik bölümleri	3
Resim 2. Stereo-Investigator (sürüm 9.0, Microbrightfield, Colchester, VT)	34
Resim 3. Stereo investigator programında alan parçalama işleminin uygulanması.	35
Resim 4. Kolon polibine ait kesit üzerine noktalı alan cetvelinin uygulanması	36
Resim 5. Kolon polibine ait kesit üzerine noktalı alan cetvelinin uygulanması ve farklı histolojik yapıları temsil eden renkli işaretleyiciler ile işaretlenmesi.....	37
Resim 6. Kolon polibine ait kesit üzerinde belirlenen alan içerisindeki glandların lümen çaplarının “hızlı ölçüm çizgisi” ile ölçülmesi	37
Resim 7. Hiperplastik polip	39
Resim 8. Serrated adenom.....	40
Resim 9. Tübüler adenom	40
Resim 10. Tübülovillöz adenom	41
Resim 11. Villöz adenom.....	41

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Tanıların yaşa göre dağılımı	43
Grafik 2. Tanılarına göre gruplandırılmaksızın tüm poliplerin lokalizasyona göre dağılımı	43
Grafik 3. Lokalizasyonun tanılarına göre dağılımı	44
Grafik 4. Hiperplastik polip	46
Grafik 5. Serrated adenom	46
Grafik 6. Tübüler adenom.....	46
Grafik 7. Tübülovillöz adenom.....	46
Grafik 8. Villöz adenom	46
Grafik 9. Alan başına düşen gland epitel hücre sayısı	47
Grafik 10. Ortalama gland lümen çapları.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polipler gastrointestinal sistemin her yerinde görülebilmekle birlikte, kalın barsaklarda, özellikle rektum ve sigmoid kolonda sık görülen ve çekuma doğru sıklıkları giderek azalan mukozaya yüzeyinden lümeneye doğru çıkıntı yapacak şekilde uzanım gösteren doku kitlesidir (1, 2, 3, 4). Kendi içerisinde non neoplastik ve neoplastik polip olmak üzere iki ana grup halinde sınıflandırılır (1). Prevalansı %20- 40 olarak bildirilmiştir (5).

Son yıllara kadar neoplastik potansiyeli olmadığı düşünülen hiperplastik poliplerin de tanımlanan genetik mutasyonlar sonucunda adenokarsinom prekürsörü olabilecekleri öngörülmektedir (6). Adenomlar; adenokarsinoma dönüşme potansiyelleri; boyutu, histolojik tip ve epitelyal displazi derecesine göre değişiklik gösterir (1).

Histomorfolojik kriterlere göre sınıflandırıldığında tanısal uyumsuzluklar olabileceği bilinmektedir (7, 8, 9). Bu nedenle tanısal katkı sağlayabilecek ek yöntemlere pratikte ihtiyaç vardır.

Stereolojik yöntemler; gerçekte üç boyutlu olan canlı ya da cansız yapıların, iki boyutlu düzlemde elde edilen görüntülerinden yola çıkarak hacim, yüzey alanı, sayı ve uzunluk gibi birçok önemli sayısal değere ulaşabilmeyi sağlayan yöntemlerdir (10, 11, 12).

Bu tez çalışmasında 236 adet kolorektal polip olgusu Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı sınıflamasına göre histomorfolojik özellikleri gözönüne alınarak tanılarına göre gruplara ayrılmış ve olguların stereolojik yöntemler ile ölçümleri yapılarak gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması ve elde edilen verilerin tanıya katkısını araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Sindirim sisteminin gelişimi embriyonun sefalokaudal ve lateral yönlerden katlanması sonucu, endodermle döşeli bir boşluk olan primitif barsağın (*primitive gut*) oluşumuyla başlar. Primitif barsak, ön barsak (*foregut*) ve son barsağı (*hindgut*) oluşturur. Orta barsak (*midgut*) ise, vitellin kanal veya yolk sapından oluşur (13).

Embriyo yaklaşık 4 haftalık olduğunda, ön barsağın dorsal kısmı *trakeaözofajeal septum* ile solunum divertikülünden ayrılarak özofagusu oluşturur (13).

Mide; gelişimin 4. haftasında ön barsağın fuziform bir genişlemesi şeklinde belirir. Dikey ve yatay eksenler etrafında dönmesi sonucu pozisyonunu alır (13).

Duodenum ön barsağın terminal parçası ve orta barsağın sefalik parçasından oluşur. Transvers kolonun 2/3 proksimal kısmı orta barsaktan, 1/3 distal kısmı, inen kolon, sigmoid, rektum ve anal kanalın üst kısmı ise son barsaktan gelişir (13).

2.2. Anatomi, Histoloji

Özofagus, farinks ile mideyi bağlayan 25 cm uzunluğunda musküler bir tüp yapısıdır. 6. *servikal vertebra* hizasında *krikoid kıkırdağın* alt kenarından başlayarak arka mediasten boyunca ilerler ve 10. *torasik vertebra* hizasında diyafragmayı geçerek mide kardiyasında sonlanır (14).

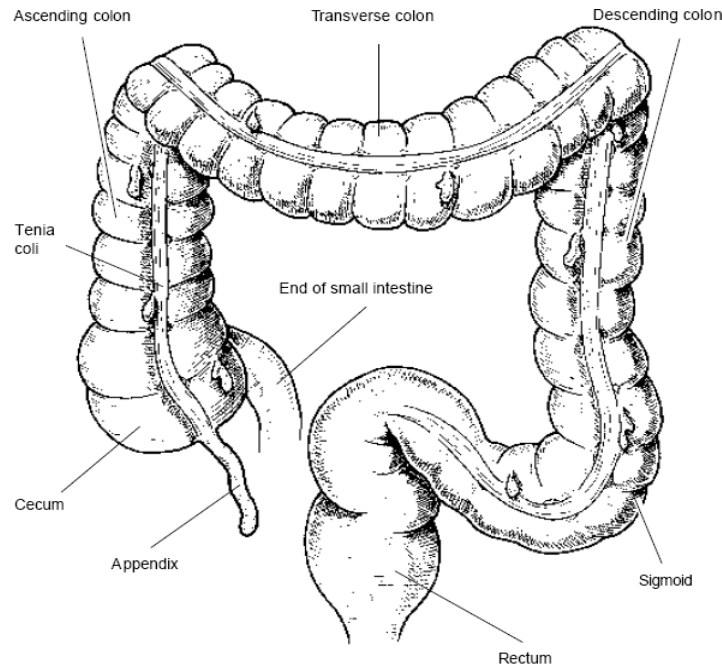
Mide; özofagus ve duodenum arasında uzanım gösteren sindirim sisteminin en geniş parçasıdır ve üst abdomende yer alır. Anatomik olarak fundus, korpus, pilorik antrum ve pilor şeklinde 4 bölgeye ayrılmıştır (14).

İnce barsak; duodenum, jejunum ve ileumdan oluşan pilorik kanaldan başlayıp ileoçekal valve kadar devamlılık gösteren ortalama 5 metre uzunlukta (3-7 metre) barsak yapısıdır. Duodenum ince barsağın en kısa kısmını oluşturur ve duodenojejunal bileşke ile sonlanır. Geride kalan barsak segmentinin proksimal 2/5'lik kısmı jejunum, distal 3/5'lik kısmı ise ileumdur. Jejunum ile ileum arasındaki ayırım net değildir (14).

Kalın barsaklar; ileumun son kısmından başlayıp anüse kadar uzanır (14). Gastrointestinal sistemin son 1-1,5 metrelik kısmını oluştur ve çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum'dan oluşmaktadır (15, 16) (Resim 1).

Çekum, kalın barsağın başlangıç kısmıdır ve boyu 6 cm, genişliği 7,5 cm.dir. Çıkan kolon; ortalama 15 cm uzunlukta olup çekumdan daha dar bir yapıdadır ve çekumdan başlayarak karaciğer sağ lobunun alt yüzüne, *flexura colica dextra*'ya kadar uzanır. Transvers kolon ortalama 50 cm uzunluğa sahiptir ve kalın barsağın en uzun ve en hareketli kısmıdır. Sağ *flexura colica*'dan dalağın alt ucundaki *flexura colica sinistra*'ya kadar uzanır. İnen kolon, 25 cm uzunlukta olup sol böbrek dış yüzü boyunca aşağı doğru iner. Böbreğin alt yüzünde biraz içe dönerek *colon iliaca* adını alır (14, 16).

Sigmoid kolon, 40 cm kadar uzunluktadır ve "S" şeklinde kıvrılmış görünümündedir. *Apertura pelvici*s ile başlar ve 3. sakral vertebranın ön yüzünde rektum ile sonlanır. Rektum 3. sakral vertebradan itibaren sakrum eğikliğini takip ederek aşağı iner ve anal kanalda sonlanır. Rektum 12 cm uzunlukta olup sonuna doğru genişleyerek *ampulla rectalis*'i yapar ve *haustra*'ları yoktur. Periton, rektumun proksimal 2/3 kısmında ön ve yan yüzleri sararken distalde sadece ön yüzünü kaplar. Erkeklerde mesane arka duvarına, kadında vagina arka duvarına atlayarak; *excavatio rectovesicalis* ve *excavatio recto-uterine* denilen çıkmazları yapar. Çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon intraperitoneal, inen ve çıkan kolonlar ile rektumun bir bölümü ise retroperitonealdir (16, 17).



Resim 1. Kalın barsakların anatomik bölümleri

Sindirim sistemi özofagustan başlayarak anal kanala kadar devam eden ve benzer histolojik organizasyona sahip tubal yapıdır. Lümeninden dış yüzeye doğru 4 ana

tabaka mevcuttur. Bunlar; mukoza, submukoza, muskularis eksterna (propriya) ve seroza/adventisyadır. Mukoza; döşeyici epitel, lamina propriya ve muskularis mukozadan ibarettir (18).

Özofagus mukozası nonkeratinize çok katlı yassı epitelle döşelidir ve mukozal, submukozal yerleşimli müsin salgılayan glandlar içerir. Duvarı seroza içermez ve bağ dokusundan ibaret olan adventisya ile çevrilidir (18).

Mide duvarı da mukoza, submukoza muskularis mukoza ve serozadan oluşur. İç yüzeyinde mukoza ve submukoza katlantılarından meydana gelen ruga yapısı mevcuttur. Mukozada yüzeyel foveolar ve derin glandüler hücrelerden oluşan iki yapı mevcuttur. Foveolar hücreler yüksek kolumnar şekilli olup, bazal yerleşimli nükleuslara sahip müsin salgılayan hücrelerdir. Glandüler yapılar anatomik bölgelere göre farklılık gösterir. Kardiyada sadece mukus salgılayan glandlar yer alırken antral ve pilorik bölgede mukus salgılayan glandlar ve endokrin hücreler mevcuttur. Fundus ve korpusta ise asit salgılayan parietal hücreler (şef hücreler, oksintik hücreler) yer alır (1).

İnce barsağın en ayırt edici özelliği sayısız villüsler oluşturan mukoza tabakasıdır. Villüs merkezlerinde kan damarları, lenfatikler, az miktarda lenfosit, eozinofil, mast hücreleri, seyrek fibroblast ve vertikal olarak yerleşmiş düz kas hücreleri içeren lamina propriya bulunmaktadır. Villüs tabanları arasında ise epitelin yenilenmesini ve rejenerasyonunu sağlayan kök hücrelerini içeren *Lieberkühn kriptleri* bulunur. Villüslerin yüzey epiteli kolumnar absortif hücreler, goblet hücreleri ve endokrin hücreler olmak üzere üç tip hücre içerir. Kolumnar hücrelerin mikrovillüsları vardır ve lümeneye bakan yüzde yer alır. Goblet hücreleri ise kolumnar hücreler arasında yerleşir. Endokrin hücreler ise çok az sayıdadır. Kriptlerde ise kök hücrelerden başka goblet hücreleri, daha bol miktarda endokrin hücreler ve mukozal immünitede rol oynayan *Paneth* hücreleri bulunmaktadır (1). Submukoza sıkı bağ dokusundan oluşur ve adipositleri de içerebilir. Duodenum submukozasında *Brunner* bezleri adı verilen gland yapıları vardır. Muskularis eksterna iç sirküler ve dış longitüdünel kas tabakası içermektedir. En dışta bulunan seroza ise mezotel adı verilen basıklaşmış epitel ile döşeli seröz bir membran yapısındadır (18).

Kalın barsak duvarı, mukoza, submukoza, muskularis eksterna (propriya) ve seroza (rektumda; perimusküler doku) olmak üzere dört tabakadan oluşur (15).

Mukoza; epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olarak isimlendirilen üç komponent içerir (15). Distal kısım (rektum) hariç katlanmalar içermez. Barsağın bu bölümünde villus yoktur (19). Mukozal yüzey, küboidal veya tek katlı alçak prizmatik

epitel ile örtülüdür ve *Lieberkuhn* kriptlerini içerir (15, 17). Kriptler, lamina propria ve muskularis mukozaya gömülü şekildedir (17). Normal bir mukozada kriptler, genellikle uniform, birbirine paralel deney tüplerine benzer şekilde dizilmiştir (15, 17). Kriptlerin 1/3 alt kısmında andiferansiye, immatür ve mitotik olarak aktif kolumnar hücreler baskındır (17). Orta 1/3'lük kısımda kolumnar hücreler ve müsin granülleri sentez, depo ve sekrete eden goblet hücreleri bulunur. Yüzeyde ise nükleusları bazale lokalize, müsin negatif asidofilik sitoplazmaya sahip emici hücreler mevcuttur (15, 17). Kriptlerin bazal kısımlarında enteroendokrin hücreler izlenebilir. Özellikle çekum ve çıkan kolondaki kriptlerin bazal kısımlarında tek tek veya küçük gruplar halinde yerleşmiş *paneth* hücreleri mevcuttur. Bunlar bazale yerleşmiş nükleuslara sahiptirler. Sitoplazmalarında ışınsal dağılan pembe granüller izlenir (17, 20). Andiferansiye kök hücreler ve immünolojik fonksiyonları olduğu düşünülen M (mikrofold) hücreleri gibi diğer bir kısım hücreleri ise ancak özel metodlar kullanarak gösterebilmek mümkün olmaktadır (20). Lamina propria, gevşek bağ dokusu içerisinde 1/3 üst kısımda bol miktarda lenfosit, lenfoid foliküller, plazma hücreleri, daha az sayıda eozinofiller, makrofajlar ve mast hücrelerini içerir (15, 17, 20). Çekumda staz daha çok olduğundan enflamatuvar hücreler de yoğun olarak izlenir. Bu iltihap hücrelerinin varlığı, yanlılıkla kolit olarak değerlendirilmemelidir (21). Lamina propria'da ayrıca düz kas demetleri, damarlar ve sinirler mevcuttur (15).

Submukoza ve muskularis propria, morfolojik ve fonksiyonel olarak sindirim sisteminin diğer kısımları ile benzerdir (17).

Muskularis propria, longitudinal ve sirküler yönde seyreden kas lifi demetlerinden oluşmuştur. Bu iki kas tabakası arasında myenterik (*Auerbach's*) sinir pleksusu ile kan ve lenf damarlarını içeren bağ dokusu bulunmaktadır. Bu tabaka ince barsağınkinden farklı olup, dış longitudinal kas lifleri "*teania coli*" adı verilen üç kalın longitudinal bant halinde bir araya gelmiştir (19). İntersitisyel *Kajal* hücreleri, sindirim sisteminin diğer kısımlarında olduğu gibi tüm barsak duvarında boydan boya dağılmış olarak bulunur (15).

Seroza, genellikle tek katlı, basıklaşmış ya da küboidal mezotel hücreleri ile döşelidir ve bunların altında fibro-elastik doku içermektedir (15).

2.3. Polip

Mukoza yüzeyinden lümeneye doğru çıkıntı yapacak şekilde uzanım gösteren doku kitlesidir (1, 2). Makroskobik görünümüne göre (boyut, sayı, sap içermesi) göz önüne alınarak değerlendirme yapılsa da spesifik tanımlama histolojik özelliklerine göre yapılmalıdır (2). Kendi içerisinde non neoplastik ve neoplastik polip olmak üzere iki ana grup halinde sınıflandırılır (1).

Anormal mukoza maturasyonu, inflamasyon veya yapısal bozukluk nedeni ile oluşan polipler non-neoplastik polipler olarak adlandırılırlar ve malignite potansiyeli taşımazlar. Bunlar; hiperplastik polip, hamartomaöz polip, lenfoid agregat ve inflamatuvar poliplerdir. Epitelyal proliferasyon ve displazi sonucunda oluşan polipler ise neoplastik polipler olarak adlandırılırlar ve karsinom prekürsörleridir (1). Dünya sağlık örgütü'nün 2010 yılı sınıflamasına göre neoplastik polipler; tübüler adenom, tübülovillöz adenom ile villöz adenom şeklinde 3 alt grup halinde değerlendirilir (7).

Gastrointestinal sistemin her yerinde görülebilmekle birlikte en sık kalın barsaklarda, özellikle rektum ve sigmoid kolonda sık görülürler ve çekuma doğru sıklıkları giderek azalır. Tek (soliter) olabilecekleri gibi genellikle birden fazla sayıda (multipl) olurlar. Şekillerine göre saplı (pedinküllü), sapsız (sesil) ve düz (flat) polipler diye adlandırılırlar. Saplı polipler, buldukları kalın barsak mukozasına polibin kendi dokusunun oluşturmuş olduğu özel bir sap ile bağlanmışlardır. Sapsız polipler barsak mukozasına geniş bir tabanla adeta yapışmış olarak bağlıdırlar. Düz polipler ise barsak lümenine uzantısı minimum olan minik polipler olup bunlara nonpolipoid lezyonlar da denir. Polipler, mukoza ile aynı ya da farklı renkte olabilirler (22-24).

2.3.1. Özofajeal polipler

Hiperplastik polipler; özofagus veya gastroözofajeal bileşkenin skuamoz ya da foveolar epitelinde hiperplazi ve stromal inflamasyon ile karakterizedir. Genellikle özofajeal ülserler ve eroziv özofajit ile ilişkilendirilirler (15).

Benign fibrovasküler polipler(enflamatuvar fibröz polip); genellikle saplı ve soliterdir. Dev boyutlara ulaşabilirler. Hastalar disfaji ve bazen de intermitan regürjiasyon semptomları ile prezente olurlar. Sıklıkla (%85) üst 1/3 özofagusta lokalizedir ve adultlarda sık görülür. Mikroskobik olarak, mukozada ülserasyon, stromada ödem yer yer fibröz doku artışı, dağınık yerleşimli vasküler yapılar ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir (15).

Adenomlar özofagusta nadiren tariflenen lezyonlardır. Submukozal glandların duktuslarından orijin aldıkları düşünülmektedir ve gastrointestinal sistemin diğer alanlarındaki adenomlara benzer şekilde displazik değişim gözlenebilir (24).

2.3.2. Mide polipleri

Mikroskobik görünüm olarak; önceleri kolorektal polip analogu oldukları düşünülürken; günümüzde, çoğunluğunun kolon polipleri ile örtüşmediği görülmüştür. Gastrik poliplerin %75'i hiperplastik poliplerdir (15) (tablo 1).

Tablo 1. Gastrik poliplerin klasifikasyonu

Hamartomlar
Peutz-Jeghers sendromu
Juvenile polip
Cowden hastalığı
Hiperplastik ve inflamatuvar polipler
Hiperplastik polip
Polipoid mukozal prolapsus
Fundik gland polibi
İnflamatuvar fibroid polip
Cronkhite-Canada polibi
Lenfoid hiperplazi
Neoplastik polipler
Adenom
Karsinod polipler
Lenfomatöz polipozis

Hiperplastik polipler önceleri rejeneratif polip olarak adlandırılmışlardır. Çocuklarda ve erişkinlerde görülebilirler. Sıklıkla pilor ve korpus mukozasının birleşim yerinde lokalize olurlar. Genellikle altta yatan hipoklorhidri, hipergastrinemi, kronik gastrit ve gastrik atrofi ile ilişkilendirilirler. Sıklıkla küçük, sesil, multipl polipler şeklinde prezente olurlar (15). Çapı 2 cm.nin üzerinde olanlarda nadiren malign değişim gözlenebilir (24-26).

Fundik gland polipleri gastrik poliplerin %50'sini teşkil eder. Gastrik asit supresyonu amacı ile kullanılan medikal tedavi sonrasında ve familial adenomatöz polipozis (FAP) hastalarında görülebilir. FAP 'lı hastalarda Adenomatous polyposis coli

(APC) gen mutasyonu izlenebilir. Yine bu hastalarda gelişen fundik gland poliplerinde %25-50 sıklıkla foveolar epitelde displazi mevcuttur ve nadiren malign değişim gözlenebilir (24, 27).

Adenomlar, tüm gastrik poliplerin %7-10'unu teşkil eder. Çoğunlukla sesil, tübülovillöz ya da villöz paternde izlenirler. Saplı tübüler lezyonlar daha nadirdir. İki farklı histolojik diferansiyasyon mevcuttur. Birincisi goblet hücresi veya paneth hücresi de içeren intestinal diferansiyasyon, diğeri nötral müsin içeren kolumnar hücrelerin mevcut olduğu gastrik diferansiyasyondur. Adenom yapısı düşük/yüksek grade displazi içerebilir. 2 cm.den büyük çapa sahip intestinal diferansiyasyon içeren adenomlarda maligniteye dönüşüm riski %5-15 aralığında değişmektedir (24, 28, 29).

2.3.3. İnce barsak polipleri

İnce barsağın uzunluğu sindirim kanalının %75'ini oluşturmakla birlikte ince barsak tümörleri gastrointestinal sistem tümörlerinin sadece %3-6'sını oluşturmaktadır. Benign tümörlerin oranı biraz daha yüksektir. En sık görülen benign tümörler adenomlar ve mezenkimal tümörlerdir (1).

Brunner gland adenomu; histolojik olarak normal görünümlü brunner bezlerinin nodüler proliferasyonu ile karakterizedir. Sık lokalizasyon yeri duodenum *posterior* duvarında 2. ve 3. parçanın birleşim alanıdır. Duodenit ve erezyon ile ilişkili olabilir ve duodenal obstrüksiyon şeklinde klinik prezentasyona neden olabilir (15).

Adenomlar kolon adenomlarından daha az sayıda olmakla birlikte benzer yapıdadırlar. Duodenum ve jejunumda, ileuma oranla daha sık görülürler. Mikroskobik olarak tübüler, tübülovillöz veya villöz adenom görünümündedirler. Kolorektal bölgedeki benzerleri gibi malign trasformasyon gösterebilirler (15).

İnce barsağın hamartomatöz polipleri sıklıkla Peutz-Jeghers Sendromu'nun komponenti olarak izlenir. Diğer adenomatöz poliplerden morfolojik olarak farklılık göstermezlerken mikroskobik olarak ayırtedilirler. Diğer hamartomatöz polipler ise submukozada gömülü müsinöz kist yapıları veya mukozal gland yapıları ile ilişkili olarak ortaya çıkarlar ve *enteritis cystica profunda* olarak adlandırılırlar (15).

2.3.4. Kolon polipleri

Morfolojik, klinikopatolojik ve moleküler karakterlerine göre son 10 yılda bazı gelişmeler olmuştur (24). Premalign lezyonlar ve serrated lezyonlar olarak iki alt başlıkta incelenmektedir. Premalign lezyonlar kendi içerisinde displazik epitelin ve villöz

dokunun mevcudiyeti yanısıra miktarı ile ilişkili olarak tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenom şeklinde sınıflandırılırlar. Serrated lezyonlar ise hiperplastik polip, sesil serrated adenom/polip ve klasik serrated adenom olarak üç alt grupta incelenmektedir (Tablo 2). Büyük bir çoğunluğu sporadik temelde oluşur ve yaşla sıklıkları artar (1).

Tablo 2. Kolon ve rektum poliplerinin histolojik klasifikasyonu

Adenomlar
Tübüler adenom
Villöz adenom
Tübülovillöz adenom
Serrated polipler
Hiperplastik polip
a. Mikroveziküler tip
b. Goblet hücreli tip
c. Müsinden fakir tip
Sesil serrated adenom /polip
Klasik serrated adenom
Hamartomlar
Cowden ile ilişkili polip
Juvenil polip
Peutz-Jeghers polibi

Hiperplastik polip: Genellikle asemptomatik, küçük, sapsız lezyonlardır. Tüm serrated poliplerin %75'inden fazlasını oluşturur. Erkeklerde daha sık görülmektedir (7, 30). Yaş ile artan prevalans gösterirler. Çoğunlukla 5 mm'nin altında boyuta sahiptirler. Son yıllara kadar neoplastik potansiyeli olmadığı düşünülen hiperplastik poliplerin tanımlanan genetik mutasyonlar sonucunda adenokarsinom prekürsörü olabilecekleri ön görülmektedir. Bu mutasyonlar; bcl2 ve Bax gen ekspresyonunda farklılıklar, p53 over ekspresyonu, APC geninde mutasyon ve kromozomal delesyonlar ile Kras mutasyonu olarak bilinmektedir (6).

Hiperplastik poliplerin etyolojisinde viral nedenler öne sürülmüşse de bu durum kanıtlanamamıştır. Çok sayıda olduklarında hiperplastik polipozis adını alırlar (31).

Sıklıkla rektosigmoid bölgeye yerleşirler (32, 33). Bu polipler genellikle kısa, düz ve sapsızdır (34). Morfolojik olarak genellikle konveks şekilli küçük, çevre mukoza ile

aynı renkte ya da hafif soluk yapılarıdır. Nadiren pedinküllü olurlar ve adenomu taklit edebilirler. Mikroskobik olarak ise mikroveziküler hiperplastik polip (MVHP), goblet hücreli hiperplastik polip (GHHP) ve müsinden fakir hiperplastik polip (MFHP) şeklinde üç alt tip halinde sınıflanırlar (24).

Hiperplastik poliplerin büyük çoğunluğunu MVHP teşkil eder (24). Mikroveziküler hiperplastik polip; goblet hücreleri de barındıran apikal veziküler müsün içeren kolumnar hücreler ile karakterizedir. Kras (%13) ve Braf (%76) mutasyonları gözlenir (35). Normal mukoza ile kıyaslandığında goblet hücre sayısında azalma mevcuttur. Kriptlerin üst 1/3'ünde veya 1/2 sinde serrasyonlar izlenebilir. Mukozanın bazal kısmında geniş bir proliferatif zon mevcuttur. Kript bazalinde müsün deplesyonu izlenirken normal mukoza ile kıyaslandığında nükleer elongasyon, kalabalıklaşma ve artmış mitotik aktivite görülebilir ancak bu görünüm adenomatöz değişiklikler olarak yorumlanmamalıdır (36).

GHHP; genellikle distal kolon ve rektumda lokalizedir ve sıklıkla farkedilemediği için tanı almayabilirler. Kras (%43) ve Braf (%21) mutasyonları izlenir (36). Goblet hücreleri belirgin olmakla birlikte serrasyonlar belirgin değildir. Serrasyon mevcut ise genellikle yüzeyde sınırlıdır. Mukoza ve subepiteyal bazal membranda kalınlaşma mevcuttur (24).

MFHP; belirgin serrasyonlar içeren ancak goblet hücrelerinin nadir olduğu alttıptir. Kolumnar hücrelerin müsün içeriğinde deplesyon mevcuttur. Bu değişiklikler epitelyal rejenerasyonu taklit eder niteliktedir (24).

Sesil serrated adenom: Sesil serrated adenomlar (SSA) tüm serrated poliplerin %15-25'ini oluşturan, yassı, sapsız lezyonlardır. Adenom terimi yapısal bir displaziyi yansıtmaz ancak sitolojik bir displazi varlığı nedeni ile kullanılır. SSA tanısı arkitektürel değişiklikler doğrultusunda konur. Kript bazallerinde dallanma ve genişlemeler mevcuttur. Bu değişiklikler muskularis mukozaya paralel bir şekilde kriptlerin "T" ya da "L" şeklinde uzanım göstermelerine neden olur. Serrasyonlar genellikle kript bazallerinde görülebildikleri gibi bazen de tüm kript boyunca görülebilirler. Kript yüzeyini döşeyen epitelde psödostratifikasyon izlenebilir. Nükleus genellikle ince kromatin yapısı içerir ancak bazen nükleer kontur düzensizliği izlenebilir. Mitoz genellikle kript bazallerinde izlenirken bazen üst 1/3 lük kısımda da izlenebilir (7, 24).

Klasik serrated adenom: Genellikle pedinküle, polipoid yapıda nadir görülen lezyonlardır. Belirgin kompleks serrasyonlar içermesi nedeniyle ilk bakışta villöz

adenomu andıran görünüme sahiptir. Histomorfolojik özellikler incelendiğinde, artmış nükleus / sitoplazma oranına sahip, nükleer elongasyonun eşlik ettiği ancak hiperkromazi içermeyen ve düşük mitotik aktiviteye sahip stratifiye ya da psödostratifiye dizilim gösteren üniform hücresel yapı dikkat çekmektedir. Bu yapı atipi olarak değerlendirilebilirse de diğer adenomatöz poliplerde görülen displazik değişiklikler ile eş değildir (24).

Hamartomatöz polipler: Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı sınıflamasında hamartomatöz polipler 3 başlık altında incelenmektedir (7) (Tablo 3).

Tablo 3. Hamartomatöz polipler

a- Cowden ile ilişkili polip
b- Juvenil polip
c- Peutz -Jegher polibi

Cowden ile ilişkili polip: Multipl poliplere eşlik eden yüzde trişilemmoma, hiperkeratotik verrüler, el ayası ve ayak tabanında keratoderma, vitiligo, ağız mukozasında papillomlar, meme ve tiroid kanseri gibi ek bulgular vardır. Polipler olguların %35'inde bulunur ve gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde olabilir. Olguların %80'inde PTEN mutasyonu mevcuttur (37). Cowden hastalığının polipleri malign potansiyel taşımazlar (38, 39).

Juvenil polip: Malign potansiyeli yoktur (40). Genellikle yaşamın ilk iki dekadında görülür. Erkek/kadın oranı 3/2'dir. Sıklıkla rektumda görülür. Polip oluşumuna muskularis mukoza katılmaz. Defekasyon sonrası kırmızı rektal kanama ile kendini gösterir. Kendiliğinden kopabilir (otoamputasyon). Genellikle tektir ancak %30 hastada multipl olabilir (41). Üç cm.den küçük boyutlara sahip, sıklıkla saplı, nadiren sesil lezyonlardır ve mikroskopisinde iltihabi stroma içerisinde kistik dilate gland yapıları dikkat çeker (24).

Peutz-Jeghers Sendromu polipleri: Peutz-Jeghers Sendromu 1921 yılında Peutz tarafından tarif edilmiştir. Mukokutanöz melanotik pigmentasyon ve gastrointestinal sistemde poliplerle karakterize bir sendromdur. 19p13.3 mutasyonu mevcuttur. Ağız çevresindeki mukozada, kolda, avuç içinde ve perianal bölgede pigmentasyonlar görülebilir. En sık lokalizasyonları jejunum ve ileumdur fakat vakaların %50'sinde kolon ve rektumda da polip izlenir. Yüzde 25'inde gastrik polipler de vardır.

Bu açıdan multipl kolonik, rektal ve gastrik polip vakalarında sadece adenomatöz polip değil hamartomatöz polipler de düşünölmelidir (41). Histopatoloik olarak muskularis mukozada yükselen *Christmas ağacı* şeklinde dallanan glandöler epitel izlenir (24, 42, 43).

Diğer polipler

Cronkhite-Canada sendromu: Mide barsak polipleri, alopesi, deride hiperpigmentasyon alanları, tırnaklarda atrofi vardır. Kalıtsal değildir ve kadın-erkek oranı eşittir. Tüm gastrointestinal sistemde olabilirler. Anemi ve hipoproteinemi olabilir. Sulu diyare, karın ağrısı ve sıvı-elektrolit kaybı vardır. Histolojik olarak içerdiği kistik dilate gland yapıları ile "juvenil polip"i andırır ancak juvenil polipte polipoid olmayan mukoza normal görünümde iken Cronkhite-Canada Sendromu'na ait polipte polipoid olmayan mukoza da da kistik dilate gland yapıları devamlılık gösterir. Önemli bir diğer fark ise bu sendromda görölen polip yapılarında nadiren adenomatöz değişim ve çok nadir olarak da kolon adenokarsinomu rapor edilmiştir (44).

Enflamatuvar polip: Genellikle ülseratif kolit, chrohn hastalığı, iskemik hastalık, amebiazis, shistosomiasis gibi barsağın enflamatuvar hastalıklarına sekonder olarak gelişirler. Nadiren sarkomu taklit edecek şekilde bazaar stromal değişiklikler içerirler. Ancak mitozun nadir oluşu ile malign bir süreçten ayırtedilebilirler. Mukoza inaktif inflamatuvar barsak hastalığı benzeri değişiklikler içerebilir. Epitelyal kript absesi ve stromal enflamasyon eşlik eder. Granülasyon dokusundan oluşan yuvarlak nodüller halinde görölebilirler (24, 45).

Enflamatuvar fibroid polip: Mide, ince barsak ve daha nadir olarak da kalın barsakta görölen benign tümöral oluşumlardır. Her yaşta ortaya çıkabilirler ve herhangi bir medikal hastalık ya da sendrom ile ilişkileri yoktur. Eozinofilik granöлом, submukozal fibrom, hemanjioperisitom enflamatuvar psödötümör ve fibrom olarak da adlandırılabilirler. Genellikle submukozada sınırlı, nadiren mukoza ve muskularis propriyayı aşarak serozaya kadar uzanım gösterebilen, 1,5-13 cm arasında değişen boyutlarda kitlelerdir. Mikroskobik olarak değişen oranlarda vasköler komponent içeren enflamatuvar infiltratın ön planda olduğu benign mezenkimal lezyonlardır (24).

Lenfoid polip: Rektumda görölen benign lezyonlardır. Kanama ya da prolapsus gibi semptomlara yol açabildikleri gibi rastlantısal olarak da farkedilebilen, her yaşta görölebilen oluşumlardır. %80'i soliter, sapsız yapılar iken kalanı ise sapsız ve birden fazla polipoid yapılar şeklinde prezente olur. Mikroskobik olarak mukoza ve submukoza yerleşimli, aktif germinal merkezlere sahip belirgin folikül yapılarından ibarettir. Nadir

olgularda spontan remisyon görülebilse de lokal eksizyonun küratif olduğu kabul edilir (24).

Ganglionöroma: İnce ve kalın barsakta görülebilen, ganglionöromatozis polipozis ya da diffüz ganglionöromatozis şeklinde tanımlanan lezyonlardır. Soliter ganglionöroma ve ganglionöromatozis polipozis nisbeten nadir görülür. Diffüz ganglionöromatozis ise von Recklinghausen hastalığı ve multiple endokrin neoplazi (MEN Tip 2B) ile ilişkilidir. Soliter lezyonlar makroskopik olarak; juvenil polip, tübüler adenom veya hiperplastik polipi taklit eder şekilde sesil veya pediküle olabilirler. Mikroskopik olarak ise distorde kript yapıları ve kistik glandlar yanısıra lamina propriyada adalar ya da gruplar halinde ganglion hücreleri ile spindle hücrelerden oluşan fibriler matriksten oluşur. Bazen de ganglion hücreleri nörofibomu taklit eder şekilde dizilim göstermektedirler (24).

Neoplastik polipler (adenomlar): Adenomlar (adenomatöz polipler) intraepitelyal neoplazmlardır. Genellikle küçük, saplı veya büyük, sesil olarak görülürler. Sıklığı yaş ile artış gösterir. 40 yaşın altındaki hastalarda görülme sıklığı %20-30 iken 60 yaşın üzerinde görülme sıklığı artarak %40-50'ye ulaşır. Kadın ve erkekte eşit oranda görülür (1).

Makroskopik olarak yüzeyden kabarık, flat (düz) ve deprese şeklinde üç ana grup halinde incelenebilir. Yüzeyden kabarık olanlar, nonneoplastik mukoza ile örtülüdür, pediküllü veya sesil olabilir. Flat ve deprese olan adenomlar ise mukozada kırmızı renk değişikliği şeklinde farkedilir. Deprese adenomlar, ortalama 11 mm çapındadır. Flat ve yüzeyden kabarık adenomlara göre daha küçüktür. Polipoid olanlar ile kıyaslandığında daha az KRAS mutasyonu içerirler. Adenom terimi lezyon polipoid yapıda olmasa da kullanılmaktadır. Adenomun ayırtedici özelliği displazik epitelidir. Histolojik olarak değerlendirildiğinde tüm adenomlarda nükleuslarda irileşme ve hiperkromazi yanısıra değişen oranlarda nükleer stratifikasyon ve polarite kaybı içeren epitel izlenmektedir (7).

Adenomatöz polipler epitelin yapılanmasına göre 3 alt tipe ayrılır. Yüzeyi döşeyen elonge tübül yapıları, yüzey epitelinin %80 ve daha fazlasını oluşturuyorsa tübüler adenom olarak adlandırılır. Yüzey epitelinin %80'inden fazlasında epitel, yaprak benzeri parmaklı uzanımlar gösteriyor ise villöz adenom, tariflenen bu yapı %20-%80 ile sınırlı ise tübülovillöz adenom adını alır (46). Farklı çalışmalarda villöz yapı oranı %25-75 olarak da bildirilmektedir (7).

Tüm adenomlar displastik epitel proliferasyonu sonucu oluşan lezyonlardır. Displazi; düşük grade ve yüksek grade olarak ikiye ayrılır. Yüksek grade displazi karsinoma in situ tanımlamasını da kapsamaktadır (1). Düşük grade'li displazik değişiklikler; kript yapısında bozulma olmaksızın, nükleer psödostratifikasyon, hiperkromazi ve yüzeyel maturasyon kaybı ile karakterizedir. Yüksek grade'li displazi ise önemli sitolojik değişiklikler içerir. Tam kat boyunca psödostratifikasyon veya stratifikasyon, hücresele polarite kaybı, artmış tipik ya da atipik mitoz, kribriform yapıda kriptler, sırt-sırtta vermiş gland formasyonu gibi arkitektürel bozukluklar içerir (6).

Adenomlar; adenokarsinomların prekürsör lezyonları olarak bilinmektedirler ve bu nedenle klinik öneme sahiptirler. İnvaziv adenokarsinomlar tüm adenomların %5'inde görülebilmekle birlikte bu ilişki; adenom boyutu, histolojik tip ve epitelyal displazi derecesine göre değişkenlik gösterir (1). 1 cm'nin altında çapa sahip adenomlarda %0,5 oranında invaziv kanser tespit edilirken 1-1,9 cm çapa sahip adenomlarda bu oran %5 ve 2 cm'nin üzerindeki adenomlarda ise %10 olarak değişmektedir. Tübüler adenomların %2-3'ünde, tübülovillöz adenomların %6-8'inde, villöz adenomların ise %10-18'inde adenokarsinom görülmektedir (24). Her üç histolojik alt tipte de düşük grade epitelyal displazi, yüksek grade epitelyal displazi veya invaziv karsinom alanı görülebilir (1).

Kolon adenomlarının prevalansı değişkenlik göstermektedir. Otopsi serilerinde; batı toplumunda kolorektal karsinomlar ve kolon adenomları sık görülürken (%60), gelişmekte olan ülkelerde kolorektal kanserler ile kolonik adenom prevalansı da düşüktür (%5,5). Histolojik alt tiplere göre en sık tübüler adenom (%95) görülürken, tübülovillöz adenom (%2-4) ve villöz adenom (%1-3) daha az görülmektedir (24).

Tübüler adenom: Genellikle (%90) kolonda lokalizedirler ancak mide ve ince barsakta da görülebilirler. Olguların yarısında tek lezyon görülürken diğer yarısında iki veya rastgele dağılmış daha fazla sayıda lezyon olabilir. Küçük tübüler adenomlar genellikle düzgün kontürlü ve sessil iken büyük olanlar kaba lobüllü bir görünüm ve silindirik şeklinde sap yapısına sahiptirler. Sap; fibromusküler doku ve belirgin kan damarlarından oluşur ve genellikle normal, nonneoplastik mukoza ile örtülüdür. Tübüler adenomlar nadiren 2,5 cm çapı aşarlar. Lezyonlar neoplastik epitelten oluşur. Glandları döşeyen epitel hiperkromatik nükleuslu, müsin vakuolü içeren veya içermeyen hücrelerden oluşmuş düzensiz bir yapıya sahiptir. Lamina propria ile ayrılmış dallanmalar gösteren glandlar mevcuttur ve genellikle displazi derecesi düşük grade'lidir. Yüksek grade'li displazi alanları da eşlik edebilir. İntramukozal karsinom

alanları da içerebilir. Polibin sap kısmındaki submukoza alanında karsinom invazyonu mevcut ise invaziv adenokarsinom olarak adlandırılır (1).

Villöz adenom: Genellikle tübüler adenomlardan daha büyük, malignite dönüşüm riski daha fazla olan epitelyal poliplerdir. Kalın barsağın herhangi bir yerinde görülebilirlerse de en sık yerleşim yerleri rektum ve rektosigmoid kolondur. Genellikle sessil, çapları 10 cm'yi aşabilen karnıbahara benzer görünümde kitlelerdir. Çevre mukozadan 1-3 cm yukarı doğru uzanım gösterirler. Histolojik olarak mukozadan eğrelti otu yaprağı gibi villiform çıkıntılar oluştururlar. Displazik bazen ileri derecede düzensiz kolumnar epitel ile örtülüdür. Tüm displazi dereceleri görülebilir. Bu poliplerde sap yapısı olmadığı için invaziv karsinom alanları varsa kolon duvarının submukoza ve daha derin tabakalarına direkt invazyon yaparlar (1).

Tübülovillöz adenom: Tübüler ve villöz adenomlar arasında yer alır. Sıklığı, çapı, displazi derecesi, saplı veya sapsız oluşu açısından tübüler ve villöz adenomlar arasında yer alır. İn situ veya invaziv karsinom gelişme riski lezyondaki villöz bölümün oranı ile korelasyon gösterir (1).

2.4. Epidemiyoloji

Kolon poliplerinin birçoğu asemptomatik olduğundan, kolonoskopi uygulanmadığı için bunların gerçek prevalansları bilinmez (2). Asemptomatik kişilerde prevalansı %20-40 olarak bildirilmiştir (5). Sıklığı yaş ile artış göstermektedir. Kırk yaşından altındaki hastalarda %20-30 oranında görülmekte iken 60 yaşın üzerinde görülme sıklığı %40-50'ye ulaşır. Cinsiyet ile ilgili olarak da farklı veriler bulunmaktadır. Bazı araştırmalarda kadın ve erkekte eşit oranda görülürken, diğerleri erkek cinsiyette daha sık olarak görüldüğünü bildirmektedirler (1, 47, 48). Adenomatöz polipler tüm poliplerin %70'ini teşkil ederken serrated polipler %30'unu oluşturmaktadır (49). Serrated polipler içerisinde ise en sık rastlanan hiperplastik poliplerdir (%75) (7). Hiperplastik polipler 50 yaşın üzerindeki hastalarda %9-10 sıklıkla görülür. Genel popülasyona göre erkeklerde ise bu oran artar (%30-31) (50, 51, 52). Otopsi serilerinde ise hiperplastik polip prevalansı %20-35 olarak bildirilmiştir (53, 54).

Otopsi serilerinde adenom prevalansı kolon kanseri için düşük riske sahip kişilerde %12'nin altında iken, yüksek riske sahip kişilerde %30- 40 olarak bildirilmiştir. 65 yaşın üstündeki kişilerde ise bu risk daha da artmaktadır (55, 56). Diğer otopsi serilerinde ise; batı toplumunda kolorektal kanser prevalansı arttıkça kolonik adenomların da arttığı izlenmiştir (%60). Gelişmekte olan ülkelerde ise kolorektal

kanser prevalansı ve kolon adenomu prevalansı düşük bulunmuştur (%5.5). Histolojik alt tipler incelendiğinde ise en sık tübüler adenom (%95) görülürken, tübülovillöz adenom (%2-4) ve villöz adenom (%1-3) daha az izlenmektedir (24).

2.5. Risk Faktörleri ve Predispozan Durumlar

Kolon polipleri, kolorektal karsinomlu hastalarda sıklıkla tespit edildiğinden kolorektal karsinomlar ile benzer etiyopatogenezi paylaştıkları düşünülmektedir. Kolorektal karsinomların büyük bir kısmının adenom zemininden geliştiği bilinmektedir (57).

Kolorektal karsinoma predispozisyon oluşturan diet ile ilgili faktörler aynı zamanda kolon polipleri ile de ilişkilidir (58). Yüksek ısıda pişirilmiş fazla miktarda tüketilen kırmızı et kolorektal adenom gelişim riskini arttırmaktadır (59, 60). Yüksek ısıda pişirilen kırmızı ette ortaya çıkan heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonların tüketimi ile adenom gelişimi riski artmaktadır (61). Bunun yanısıra sigara kullanımı adenom riskini arttıran diğer bir faktördür. Otuzbeş yıldan fazla sigara kullanımının histolojik tip ile bağlantısı olmaksızın kolon adenomu gelişiminin riskini artırır (62).

Artmış vücut kitle indeksi ve artmış bel çevresi de risk faktörleridir (63, 64). Ayrıca metabolik sendrom ve hipertrgliseridemi ile kolorektal adenom gelişimi arasında pozitif korelasyon vardır (65, 66).

Poliplerin gelişiminde genetik mutasyonların rolü bilinmektedir. Hiperplastik poliplerin %36'sında, serrated adenomların %90'ında BRAF mutasyonu mevcuttur. KRAS mutasyonu ise hiperplastik poliplerde %60 sıklıkla tespit edilirken serrated adenomlarda çok daha nadirdir (67).

Kolorektal polip riskini arttıran faktörler yanısıra riski azaltan faktörler de mevcuttur. Aspirin kullanımının kolorektal adenom sıklığını azalttığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur (68, 69). Meyve ve sebzelerin kolorektal adenom gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir (70, 71). Brokoli gibi sulfarafen içeren birçok sebze karsinojenik bileşikleri detoksifiye ederek adenom gelişme riskini azaltmaktadır. Tüm yeşil bitkiler klorofil içermektedir ve klorofil bilinen toksinlerin genotoksik etkisini modifiye ederek adenom gelişimine karşı koruyucu rol oynamaktadır (72).

2.6. Klinik Özellikler

Kolon polipleri genellikle asemptomatik ve demir eksikliği anemisi, kilo kaybı nedeni ile araştırılan ya da kanser taraması yapılan hastalarda insidental olarak rastlanır. Semptomatik poliplerin en önemli klinik belirtileri rektal kanamadır. İntermittan az miktarda, gaitaya bulaşık, parlak-kırmızı renkte kanamalardır. Aşık rektal kanaması olan hastaların %20'sinde kanama nedeni poliplerdir. Küçük çaplı poliplerin genellikle kanamadığı, 1 cm.den büyük poliplerin en az yarısında gaitada gizli kan pozitifliği şeklinde kanama olduğu gösterilmiştir (4).

Büyük poliplerde; kabızlık, gaita çapında incelme, karın ağrısı ve özellikle villöz poliplerde hipokalemi ve hipoalbuminemi ile karakterize sekretuar tipte ishal seyrek de olsa tanımlanmıştır (4).

Poliplerin kanama yanında en önemli klinik önemi kansere dönüşüm potansiyelleridir. Kanserleşme potansiyeli histolojik yapı ile ilişkilidir. Herhangi bir şekilde polip tespit edildiğinde mutlaka çıkarılmalı ve histolojik yapısı belirlenmelidir. İnflamatuvar polip, juvenil polip, Peutz-Jeghers polibi gibi mukozal polipler ve submukozal polipler neoplastik özellik göstermezler (4). Son yıllara kadar neoplastik potansiyeli olmadığı düşünülen hiperplastik poliplerin tanımlanan genetik mutasyonlar sonucunda adenokarsinom prekürsörü olabilecekleri öngörülmektedir (6).

Adenomlar; adenokarsinomların prekürsör lezyonları olarak bilinmektedirler ve bu nedenle klinik öneme sahiptirler. Adenomlar ve adenokarsinoma dönüşme potansiyelleri; adenomun boyutu, histolojik tip ve epitelyal displazi derecesine göre değişkenlik gösterir (1). Adenomatöz poliplerde polibin çapı arttıkça yüksek dereceli displazi oranı da artmaktadır. Aynı şekilde villöz komponent oranı arttıkça da yüksek dereceli displazi oranı artmaktadır. Adenomun çapı ve villöz komponent oranı birbirinden bağımsız; fakat kombine şekilde kanser gelişim riskini arttırmaktadır (4).

Adenomlardan adenokarsinom gelişen vakalar incelendiğinde histopatolojik olarak bu adenomların %2,3'ü tübüler adenom, %6-8'inin tübülovillöz adenomlar, %10-18'i ise vilöz adenom olduğu gözlenmiştir (24).

Adenomlar adenokarsinom prekürsörü olduklarından mutlaka eksize edilmelidir. Adenomlar çıkarıldıktan sonra %5-15'inde bir yıl, %20'sinde 5 yıl ve %50'sinde 15 yıl sonra rekkürens tariflenmiştir (4).

2.7. Adenom – Karsinom Sekansı ve Kolorektal Karsinopatogenez

Adenokarsinom patogenezinde yaygın olarak kabul gören görüş; karsinomların sıklıkla önceden var olan adenomlardan geliştiğidir (73). Birçok çalışmada bu görüşü destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Gerçekten de; adenom prevalansı yüksek toplumlarda kolorektal karsinom da yaygın olarak izlenmektedir. Adenomların ve karsinomların dağılımı benzerlik göstermektedir. Adenomların sık karşılaşıldığı yaşlar ile karsinomların sık görüldüğü yaşlar birbiri ardına gelen dönemlerdir. İnvaziv bir kanser erken bir dönemde yakalandığında, sıklıkla çevresinde adenomatöz alanlar mevcut olduğu dikkat çekmektedir. Artmış kanser riski adenom sayısı ile de ilişkilidir. Bu yüzden familial polipozis’li hastalarda kanser olasılığı kesinlik kazanmaktadır (74). Adenomatöz lezyonlardan karsinom gelişimi; adenom – karsinom sekansı olarak adlandırılmış ve ilk olarak 1990’da Fearon ve Vogelstein tarafından ortaya konulmuştur (75).

Kolorektal karsinogenezde bu gün için üç farklı yol olduğu bilinmektedir. Bunlardan ilki **APC / B-Catenin yolu veya “supressor” yol** olarak adlandırılır. APC geninde mutasyon ve kromozomal delesyonlar (heterozigosite kaybı (LOH)) ile karakterizedir (76, 77). Bu yol ile oluşan tümörler “*microsatellite stable cancer*” (MSS) olarak adlandırılmaktadır. APC proteininin fonksiyonlarının *B-Catenin* ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Normal APC, *B-Catenin*’in yıkımını sağlamaktadır. APC’deki fonksiyon kaybı sonucu *B-Catenin*, birikmeye başlar ve nükleusta yer değiştirerek myc ve siklin D1 gibi çeşitli genlerde transkripsiyonu aktive eder. Böylece hücre proliferasyonu hızlanmış olur (74). Sporadik kolon kanserlerinin yaklaşık olarak %80’inde APC mutasyonları mevcuttur (78).

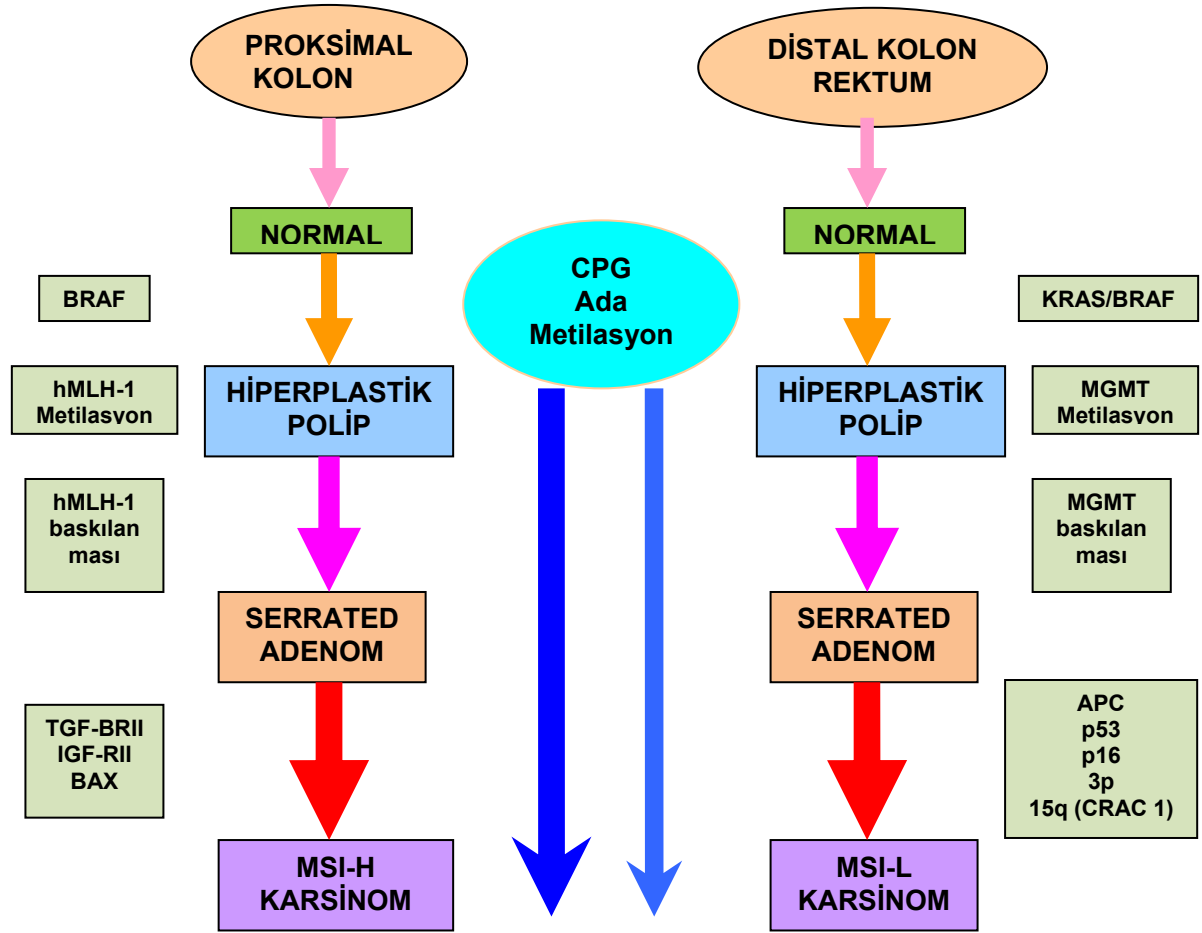
APC kaybının ardından tipik olarak K-ras mutasyonu meydana gelir. Bu mutasyon sonucunda, displastik aberan kript odakları (mikro-adenomlar) oluşur. Bunlar, adenom ve karsinomların potansiyel prekürsörleridir (74). Yapılan bazı araştırmalarda; K-ras mutasyonu içermeyen hiperplastik polip ve adenom olgularının büyük bir kısmında BRAF gen mutasyonu olduğu bildirilmektedir. Bu iki gen, RAS/RAF/MEK/ERK adı verilen bir sinyal ileti yolunda önemli role sahiptir. Buradaki sinyaller, proliferasyon, diferansiasyon, yaşam süresi ve apoptozis gibi temel hücresel özelliklerin kontrolünü sağlamaktadır. Bu yoldaki K-ras ve BRAF gen mutasyonları atipik kript odaklarının gelişimine yol açmaktadır (77).

18q 21’de lokalize olan tümör süpressör genin kaybı, kolon kanserlerinin %60-70’inde saptanmıştır (74). Birçok çalışmada bu bölgedeki mutasyonların KRK’lı

olguların surveylerini azalttığı bildirilmiştir. Bu kromozom bölgesinde üç genin varlığı bilinmektedir. Bunlar DCC (*deleted in colon carcinoma*), DPC4 / SMAD4 (*deleted in pancreatic carcinoma*) ve SMAD2'dir (79). Bunlardan hangisinin kolon karsinogenezinde rolü olduğu net olarak aydınlatılamamıştır. DCC, netrin 1 adı verilen ve aksonal iletide görev yapan adezyon molekülü benzeri bir molekülü kodlar (74). DPC / SMAD4 ve SMAD2 ise hücre proliferasyonunu baskılayan, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-B) sinyal yolu ile ilişkilidir. Dolayısıyla bu genlerdeki kayıp, hücre büyümesinin kontrolden çıkmasına yol açar. SMAD4 ekspresyonundaki azalma, tümör proliferasyonu ile birlikte olduğundan prognostik biyomarker olarak kullanılabilir (79).

P53 tümör süpressör genin kaybına kolon karsinomlarının yaklaşık %45'inde rastlanmıştır. Bu oran distale lokalize tümörlerde ve rektumda daha yüksektir. Buna karşılık proksimal kolon, müsinöz ve mikrosatellit instabilitesi görülen tümörlerde daha düşüktür. P53 gen ekspresyonundaki azalmanın özellikle infiltratif davranışa geçmede önemli olduğu tespit edilmiştir (80). P53'teki kaybın adenomlarda seyrek görülmesi; bu mutasyonların karsinogenezde geç bir olay olduğunu düşündürmektedir (74).

Kolorektal karsinogenezde ikinci yol; **microsatellite instability (MSI) yoludur** (74, 77). Sporadik vakaların %10-15'inde saptanmıştır. Bu yolla gelişen tümörlerde en önemli başlangıç noktası, DNA *mismatch* tamir genlerinin inaktivasyonu sonucu DNA tamirinde meydana gelen aksaklıklardır. Karsinom gelişiminde önemli beş tane *mismatch* tamir geni (*MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 ve PMS2*) mevcuttur. MLH1 sporadik kolon kanserleri ile en sık ilişkili bulunan genidir (74, 76, 77). Kromozom 2p'deki MSH2, Kromozom 3p'deki MLH1 ve kromozom 2p16'daki MSH6 genlerindeki mutasyonlar özellikle HNPCC ile ilişkilidir (81, 82). Bu genlerin kaybı neticesinde, mikrosatellit denilen tekrarlayan kısa DNA dizileri oluşur (74, 81). DNA replikasyonunda dengesizlikler ortaya çıkar ve bu durum tekrarlayan dizilerde, yaygın alterasyonlar ile sonuçlanır. Buna mikrosatellit dengesizliği (*instability*) (MSI) denilmektedir (77, 82). MSI neticesinde displastik kript odakları içeren hiperplastik polipler, serrated adenomlar ve en sonunda da invaziv karsinom gelişmektedir (Şekil 1) (82). *Mismatch* tamir yolundan kaynaklanan tümörler *MSI-High* (MSI-H) olarak adlandırılır. Bunlar multipl olma eğilimindedirler. Proksimal kolon lokalizasyonunu tercih ederler. Müsinöz histoloji hakimdir ve Crohn benzeri lenfosit infiltrasyonu sıklıkla vardır (15, 17, 77).



Şekil 1. Serrated adenom – karsinom sekansı (76)

Ancak paradoksal olarak bu tümörler, APC / B-Catenin yolundan kaynaklanan tümörlerden daha iyi bir prognoza sahiptirler (74, 75).

Kolorektal karsinogenezde tariflenen üçüncü yol **MSI-Low (MSI-L) yoludur** (Şekil 1). *Methyl guanine DNA methyl transferase* (MGMT) geni ile ilişkili bu yol düşük miktarda mikrosatellit dengesizliği ile karakterizedir. Çalışmalarda MSI ile ilişkili 5 genden sadece birisinin etkilendiği belirlenmiş ve bu yüzden MSI-L olarak tanımlanmıştır (77).

Yukarıda bahsettiğimiz son iki yol, prekürsör lezyon olarak, serrated polip, hiperplastik polip, serrated adenom ve mikst hiperplastik-adenomatöz polipleri içerdiğinden “serrated polip-karsinom sekansı” olarak adlandırılmaktadır (77).

2.8. Stereolojik Yöntemler

Stereoloji, gerçekte üç boyutlu olan canlı ya da cansız yapıların, iki boyutlu düzlemde elde edilen görüntülerinden yola çıkarak geometrik ve sayısal özellikleri hakkında bilgi elde edilmesini sağlayan bir yöntem bilimidir (10, 83). Bu bilim, belli kurallar dahilinde yapılardan elde edilen dilimlerden, histolojik kesitlerin mikroskop altında izlenebilen ya da bu kesitlerden değişik şekillerde elde edilen görüntülerinden veya bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans gibi cihazlardan elde edilen radyolojik görüntülerden ilgili yapılar hakkında güvenilir veriler elde etmek için kullanılan bir dizi yöntemi içerir (10).

Stereolojik yöntemler hacim, yüzey alanı, sayı ve uzunluk gibi birçok önemli sayısal değere ulaşılabilmeyi sağlamaktadır (10-12). Modern stereolojik yöntemlerle ilgili kavramlar tanımlanmadan önce geleneksel metotlarda, ağırlıklı olarak üç boyutlu yapılar iki boyutlu kesit ve görüntülerle, dolayısıyla üçüncü boyut göz ardı edilerek değerlendirilmekte ve bu durum önemli eksiklere neden olmaktadır (84). Yine daha önce uygulanmakta olan ve model-tabanlı stereoloji olarak da bilinen yöntemlerin bir kısmında, çalışma öncesinde yapılarla ilgili değişik ön kabuller yapılarak (örneğin bir hücrenin şeklinin daima küre şeklinde olduğu gibi) çalışmalara devam edilmekteydi. Yöntemlerin bir kısmında ise değişik düzeltme faktörleri uygulanarak gerçeğe yakın sonuçlar elde edilmeye çalışılmaktaydı. Bunun en tipik ve en yaygın kullanılan örneği 1946 yılında Abercrombie tarafından geliştirilmiş olan düzeltme faktörüdür. Ancak modern stereolojik yöntemlerin tanımlanmasıyla birlikte, bu eski metotların yerini almış olan plan-tabanlı stereolojik metotlarda herhangi bir ön kabul yapılmadan ve herhangi bir düzeltme faktörüne gerek kalmadan güvenilir veriler elde edilebilmektedir. Bu nedenden dolayı modern plan-tabanlı yeni stereolojik yöntemler için "tahminden-bağımsız" terimi de kullanılmaktadır (85, 86).


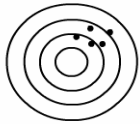
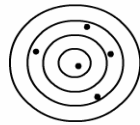
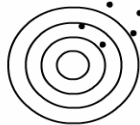
2.8.1. Stereolojide terminoloji

Tarafsızlık: Tarafsızlık sözcüğü stereolojide plan-tabanlı stereolojik yöntemlerin uygulanması ile ortaya çıkan önemli kavramlarından biridir. Tekrarlayan ölçümler sonucu, gittikçe gerçek değere yaklaşan, yani gerçek değerden sistematik bir sapma göstermeyen hesaplamayı belirtmek için kullanılır. Çalışma öncesi ve çalışma sürecinde yapıların ilgilenilen geometrik özellikleri hakkında herhangi bir varsayım veya kabulün yapılmaması ve yapının her noktasına eşit örnekleme şansının tanınması, tarafsızlık kavramının özünü oluşturmaktadır. Örneklemenin işe karıştığı bir ölçüm yönteminde, doğru sonuçların elde edilebilmesi için uygulamanın tarafsız olması

gerekir. Bir yöntem eğer doğası veya uygulanması sırasında bir kısım ön kabuller nedeniyle tarafsızlık gösteriyorsa, sonuçların çoğu zaman gerçek değerden farklı olması beklenir (12, 84, 86, 87).

Tarafsızlığın iki nedeni vardır. Örneklemenin incelenen nesnenin hep aynı noktasından yapılarak ölçüm ve inceleme yapılması örneklemede tarafsızlığı meydana getirir. Stereolojik metotlarda örneklemede tarafsızlığının önüne geçmek için sistematik rastgele örnekleme (SRÖ) kullanılır (83, 88).

Tarafsızlığın ikinci nedeni ise sistematik tarafsızlık olarak bilinir. Sistematik tarafsızlık kullanılan ölçü aletlerinin iyi ölçüm yapamamasından ortaya çıkabilir. Sistematik tarafsızlık ölçü aletleriyle ilgili bir tarafsızlık olduğundan doğru ölçü aletiyle aynı ölçüm tekrarlanmadıkça araştıracının sonuçlardaki tarafsızlığını fark etmesi mümkün olmaz (83) (şekil 2).

	Tarafsız veya isabetli	Tarafsız veya isabetsiz
Hassas		
Hassas değil		

Şekil 2. Bir yöntemde deneysel olarak tarafsızlık ve doğruluğun şematik gösterimi (89).

İyi bir yöntemde sonuçlar tarafsız ve hassas olmalıdır (76).

Etkinlik/Verimlilik: Etkinlik, stereolojik yöntemlerde tarafsızlık kadar önemli bir kavramdır. Etkinlik prensibi çalışmalarda nispeten kısa bir zaman dilimi içerisinde, daha az değişkenlik gösteren güvenilir sonuca ulaşmak olarak özetlenebilir. Prensibin temelini "Sistematik Rasgele Örnekleme" (SRÖ) oluşturur (86). Stereolojik yöntemlerin en önemli özelliği, iş yükünü azaltarak, istenen doğrulukta sonuçların elde edilmesini sağlamalarıdır. Örneğin bir organdaki toplam hücre sayısını belirlemek için, o organın tümünü alıp hücreleri teker teker saymak, bazı küçük yapılar için mümkün olsa da çoğu

yapı için oldukça zor ve zahmetlidir. Böyle bir sayımı gerçekleştirmek çok uzun zaman alacağı ve rutin olarak kullanılamayacağı için, örnekleme yaparak var olan en uygun yöntemle bu değerleri tespit etmek, çok daha akla yakın ve pratiktir (90). Gereksiz yere harcanacak olan emek, para ve zaman kaybının önemli olmadığı durumlarda doku, organ ya da yapılardan elde edilen kesitlerin tamamı tek tek incelemek ve bunlardan sayısal veriler elde etmekte mümkündür. Ancak bu şekilde planlanmış ve yapılmış bir çalışmada, etkinlikten söz etmek mümkün değildir. Çünkü çalışmada gereksiz yere emek sarfedilmiş, ekonomik kayıplar meydana gelmiş ve zaman kaybedilmiştir. Stereolojik çalışmalarda, etkinlik prensibini uygulamak için elde edilen kesitler arasında SRÖ kurallarına göre belli oranda seçim yapılması gerekmektedir (10, 87). “Sistemik rasgele örnekleme” terimlerindeki “rasgele” ve “sistemik” sözcükleri yapılan örnekleme şeklinin kurallarını açık olarak ifade eder. Sistemik sözcüğü, bir ön çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda yani önceden belirlenen sabit bir aralıkla yapının örneklenmesini ifade eder. Rasgele sözcüğü ise sistemik olarak tekrarlanan örneklemenin her aşamasında ilk elemanın tarafsız yani tesadüfen seçilmesidir (83, 87, 91).

Ön çalışma: Stereolojik çalışmalarda esas çalışmaya başlamadan önce bir ön çalışma yapılarak çalışmanın tamamında kullanılacak bir örnekleme planını belirlenir. Ön çalışmada istenen hata miktarına göre yaklaşık olarak ne sıklıkta bir örnekleme yapılması gerektiği saptandıktan sonra bu örnekleme çalışmadaki diğer bireyler için herhangi bir değişikliğe uğratılmadan uygulanır (87). Tespit edilen çalışma planı daha sonra aynı tür bireylerde ve aynı organ veya doku üzerinde yapılacak diğer stereolojik çalışmalar için de kullanılabilir (83, 87).

Ön çalışma deneme-yanılma yöntemine benzeyen bir mantık silsilesi ile yapılır. Uygulamada değişik sıklıktaki farklı örneklemler istatistiksel analizlere tabi tutularak en uygun örnekleme belirlenir ve bu örnekleme tüm çalışmaya uygulanır (87).

Çalışmadaki toplam hata miktarı, hata katsayısı ile belirlenir. Stereolojik bir çalışmanın güvenilirliği için genellikle, 0,05 değerinin altında bir hata katsayısı yeterli kabul edilir (92, 93). Hata katsayısının 0,05 değerinin altında ya da bu değerde tutabilmek için çoğu zaman bir grupta en az 5 hayvanın olması gerekir. Biyolojik varyasyonun hata payına katkısı, çalışılan canlıya göre de değişir. Örneğin sıçan, fare ve civciv gibi deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, istenilen hata katsayısı, 5 adet hayvanın çalışmaya dâhil edilmesi ile sağlanabilir. Çünkü bu hayvanlarda bireyler arasındaki biyolojik varyasyon azdır. Aynı hata katsayısı değerini insan örneklerinden

elde edebilmek için ise en az 25 birey üzerinde çalışmak gereklidir (93). Bunun nedeni ise insanlar arasındaki biyolojik varyasyonun yüksek olmasıdır. Dolayısıyla, yapılan her çalışma belli bir hata katsayısı sınırı içinde gerçekleştirilecek ve bu sınırlar içinde elde edilen veriler, araştırmacı için yeterli güvenlikte olacaktır (83, 87).

Boyut: Stereolojide iki boyutlu düzlemde çalışılacak yapıların 3 boyutlu şeklinin yorumunu yapabilmek bazı noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir. Kesitlerde gerçekte 3 boyutlu olan yapıların, iki boyutlu düzlemdeki izdüşümlerinden yola çıkarak sonuç elde edinilmeye çalışılır. Ancak sayı, uzunluk ve hacim gibi parametreleri üç boyutlu ortamda buldukları şekilde iki boyutlu ortamda gözlemek mümkün değildir. Gerçekte uzunluk bir, alan iki, hacim üç boyutlu, nokta ise boyutsuzdur. Bu boyutlara sahip yapılar iki boyutlu kesit düzlemlerinde boyut azalmasına uğrarlar. Bir başka ifade ile gerçekte uzunluk şeklinde olan yapı kesit düzleminde nokta (0 boyutlu), alan çizgi (1 boyutlu), hacim düzlem (2 boyutlu) şeklinde izlenir (83, 85). Boyut kavramıyla yakından ilgili diğer bir terim ise sonda'dır. Sonda, hesaplanacak yapının boyutuna göre uygun biçimde hazırlanan (1 boyutlu, 2 boyutlu, 3 boyutlu) geometrik şekillerdir. Yani, stereolojide yapılar sonda denilen çeşitli geometrik şekillerle (nokta sondası, çizgi sondası, düzlem sondası ve disektör denen hacim sondası) araştırılır. Kural olarak incelenecek yapının boyutu ve sonda boyutunun toplamı üç etmelidir. Bir başka deyişle tek boyutlu uzunluk iki boyutlu düzlem sondası, iki boyutlu alan tek boyutlu çizgi sondası, üç boyutlu hacim boyutsuz nokta sondası ve boyutsuz tanecik sayısı üç boyutlu disektör hacim sondası ile çalışılmalıdır (83, 85, 86).

Tarafsız sayım çerçevesi: Tarafsız sayım çerçevesi mikroskobik görüntü alanında sayım işlemi tarafsız olarak standardize etmek için geliştirilmiştir. Tarafsız sayım çerçevesi, komşu iki kenarı serbest, diğer komşu iki kenarı yasak olan ve bu yasak kenarların uzantılarının sonsuza doğru uzanan bir dörtgen veya karedir. Kenarların isimlerinden de anlaşılacağı gibi serbest kenarlarla temas eden tanecikler sayılırken yasak kenarlara ve bunların uzantılarına temas edenler sayım dışı bırakılır. Tarafsız sayım çerçevesinin kuralı olarak içine düşen tanecikler doğal olarak sayılmaktadır (83, 86, 94).

Noktayla ilişkili alan: Noktalı alan ölçüm cetvelindeki her bir noktanın temsil ettiği alandır ve $P(a)$ simgesi ile gösterilir (90) (Şekil 3).

2.8.2. Stereolojik metotların temel dayanakları

Fiziksel ve optik parçalama: Parçalama yöntemi, ilgilenilen yapıdaki sayı, uzunluk, yüzey alanı gibi herhangi bir niceliğin tüm yapıdaki toplam değerini bulmak amacıyla kullanılır. Bu yöntem kullanılarak elde edilen sayısal değer, ilgilenilen niceliğin toplam değeridir. Bu nedenle sayısal yoğunluk gibi sayısal parametrelerin bilinmesine gerek yoktur. Parçalama gerçekte bir örnekleme sistemidir. Bu yöntemin temel mantığı ilgilenilen yapıdan bilinen bir oranda örnek almak ve bu örnek üzerinde tarafsız bir yöntemle yapılan sayımlardan yola çıkarak o yapıdaki niceliğin toplam değerini hesaplamaktır (12, 83, 87).

Parçalama yöntemi mantık olarak basit ve etkindir. Temel mantığı değişmemekle birlikte en son aşamadaki nicelik hesaplama yönteminin fiziksel ve optik tabanlı oluşuna, bir başka ifadeyle sayım aşamasında kullanılan disektör şekline göre parçalama yöntemi fiziksel ve optik parçalama olarak ikiye ayrılır (83, 87).

Stereolojik çalışmalarda yapının tamamı çalışmaya imkan vermeyecek kadar büyükse yapıyı temsil edecek şekilde numuneler alınması gerekir. Bu işlemler belli bir plan dahilinde SRÖ kurallarına göre yapılmalı ve yapılan her örnekleme oranı bilinmelidir. Örneğin yapı makroskobik büyüklükte ise öncelikle birbirine benzer büyüklükte parçalara ayrılır. Elde edilen parçalardan SRÖ ile ön çalışmada belirlenen oranda bir örnekleme yapılır. Bu örnekleme oranı daha sonra hesaplamada kullanılmak üzere kaydedilir (f1). Parçalar halen mikroskobik incelemeye uygun boyutlara gelmemişse aynı işlemler tekrarlanır ve yapılan her örnekleme bir kenara kaydedilir (f2). Parçalama işlemine doku bloklanabilecek küçüklüğe gelinceye kadar devam edilir (burada iki kez parçalama yapıldığı kabul edilerek parçalama oranlarını f1 ve f2 olarak bir kenara kaydedilir). Bu işlem sırasında önemli olan, yapılan işlemin her aşamasında SRÖ kurallarına göre hareket edilmesi ve çalışılacak olan yapının, bütünün kaçta kaç olduğunu bilmesidir (83, 87). Seçilen parçaların iki örnekleme sonucunda mikroskobik çalışma için uygun olduğu farzedilir. Bu aşamadan sonra parçalar bloklara gömülüp uygun bir cihazla kesitlere ayrılır. Çoğunlukla çalışmanın bu aşamasında kesitler arasında SRÖ kurallarına göre yeniden örnekleme yapılır ve bu örnekleme oranı da bir kenara kaydedilir (f3). Tarafsızlık ilkesinin gereği olarak burada yapılan örneklemede de başlangıç, sistematik birim içindeki rasgele herhangi bir sayıdan başlanmalıdır. Örneğin kesit düzeyinde her sekiz kesitten bir tanesi ile çalışılacaksa, 1 ile 8 arasındaki bir sayı rasgele seçilerek başlangıç kesiti belirlenir. Akabinde bu sayıya her defasında 8 eklenerek diğer kesitler tespit edilir. Bu işlemin sonunda sayımlar

fiziksel disektör sayım yöntemiyle yapılacağından, seçilen her kesitin ardışı da beraber alınarak disektör çiftleri oluşturulur (87). Örneklemede esas amaç, ideal veriye ulaşmak için kesit sayısı ve alan taraması işlemlerinde en uygun planı yapmaktır. Bu nedenle örnekleme sonucu elde edilen kesitlerde de alan örnekleme yapmak gerekir. Alan örneklemede de yine kural olarak hem sistematiklik hem de rasgelelik prensiplerine uyulmalıdır. Sistematiklik her bölgeye eşit örnekleme şansı vermek demektir. Bunu sağlamak için seçilen kesitlerin kesit yüzeyinde X ve Y eksenlerinde ilerlenmelidir. Yine kural olarak rasgele bir başlangıç seçilmelidir. Örnek verecek olursak X ve Y düzlemlerinde 120 µm'lik adımlarla ilerlenecek ise 1 ile 120 µm arasında rasgele bir sayı ile başlanır ve 120 µm'lik sabit adımlarla devam edilmelidir. Bu kurallara uyularak disektör çiftleri arasında uygun bölgeler bulunup sayımlar gerçekleştirilerek disektör tanecikleri (Q-) sayısı tespit edilir. Bu sayımlar sırasında tarafsız sayım çerçevesinin alanı ile adım alanının oranının da bilinmesi gerekir. Bu oranda gerçekte bir diğer parçalama oranıdır (f4). Çalışma sonunda elde edilen disektör taneciklerinin sayısı (SQ-), buraya kadar yapılan örnekleme oranlarının tersiyle çarpılarak yapıda bulunan toplam sayı (N) hesaplanır (12, 83, 87).

$$N = SQ- \times (1/f1) \times (1/f2) \times (1/f3) \times (1/f4)$$

N : Toplam tanecik sayısı

SQ-:Toplam disektör taneciği sayısı

f : parçalama oranları

Optik parçalamanın fiziksel parçalamadan farkı son aşamaya gelindiğinde sayım yöntemi olarak optik disektörün kullanılmasıdır. Optik disektörde her bir disektör sondası, kesit kalınlığından daha az yüksekliğe sahip üç boyutlu bir sayım kutusu anlamına gelir. Bir başka ifadeyle her bir disektör sondasında, kesit kalınlığı (t) içinde belli bir kalınlıkta (h) tanecik sayımı yapılır. Burada gerçekte kesit kalınlığı içinde de bir örnekleme yapılmaktadır. Bu örnekleme kalınlık örnekleme oranı (KaÖO) olarak adlandırılabilir ve f5 olarak kaydedilebilir (f5=KaÖO=optik disektör yüksekliği/ortalama kesit kalınlığı=h/t). Bu nedenle fiziksel disektörden farklı olarak bu örnekleme oranı da hesaplama dâhil edilir. Sonuç olarak optik disektör uygulaması sonucu elde edilen toplam disektör tanecikleri sayısı (SQ-), çalışma süresince yapılan örnekleme oranlarının tersiyle çarpıldığında (burada f1, f2, f3, f4, f5 olarak ifade edildi) toplam tanecik sayısına ulaşılır. Buraya kadar anlatılanlar aşağıdaki formülle de ifade edilebilir (12, 83, 87).

$$N = SQ- x (1/f1) x (1/f2) x (1/f3) x (1/f4) x (1/f5)$$

Stereolojide Toplam Hacim Hesabı:

Cavalieri prensibi: Düzenli ya da simetrik bir şekle sahip nesnelerin (küp, prizma, ya da silindir gibi) hacimleri aşağıdaki matematik formülü yardımı ile kolayca hesaplanır.

$$V= t x a$$

Formüldeki (V) nesnenin hacmini, (t) nesnenin yüksekliğini ve (a) ise nesnenin taban alanını tanımlar (95).

Ancak düzensiz şekilli nesnelerin hacimlerini hesaplamak bu kadar kolay değildir. Bu amaç için birçok değişik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden en çok bilineni Arşimet prensibidir. Bu prensibe göre hacmi hesaplanacak olan nesne içi su dolu dereceli bir silindire konarak nesnenin taşıdığı ya da yükselttiği su miktarı ölçülür. Burada elde edilen miktar nesnenin hacmine eşittir. Ancak çoğunlukla biyolojik yapılarla ilgili çalışmalarda ya da canlılarda herhangi bir yapının veya organın hacmi ölçülmek istendiğinde bu yöntemi kullanmak mümkün değildir (11, 83, 86, 91).

Düzensiz şekle sahip nesnelerin hacimlerini hesaplamaya yarayacak bir yöntem İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri tarafından 17. yüzyılda geliştirilen ve günümüzde **Cavalieri Prensibi** olarak bilinen yöntemdir. Cavalieri düzenli bir geometrik şekle sahip olmayan üç boyutlu nesnelerin hacimlerinin birbirine paralel dilimlere ayrılarak hesaplanabileceğini göstermiştir. Daha sonraki yıllarda metalürji, jeoloji ve biyoloji gibi değişik alanlara uyarlanmış olan bu yöntem bu gün stereolojide değişik şekilli objelerin hacimlerinin hesaplanmasında kullanılan tarafsız bir prensip haline gelmiştir. Prensibin temeli, bilinen aralıklarla yapıdan sistematik rasgele olarak seçilen kalınlığı belli kesitlerin tümünün yüzey alanını hesaplamak ve daha sonra ortalama kesit kalınlığı ile bu yüzey alanı çarparak ilgili yapının hacmini bulmaktır (83, 91).

Biyolojik çalışmalarda genellikle ilgilenilen yapı çevrelerindeki yapılardan kolaylıkla ayırt edilemez veya çalışmanın gereği olarak diğer yapılarla birlikte incelenmesi gerekir. Bu tip çalışmalarda eğer hacim hesabı gerekli ise Cavalieri yöntemi kolaylıkla ve güvenilir bir şekilde uygulanabilir (83). Örnek olarak hipokampus, beyin ve beyincik tabakaları çevre yapılardan kolaylıkla ayırt edilemezler. Aslında diğer dokularla ya da yapılarla ilişkinin de önemli olduğu çalışmalarda, böyle bir ayrıma

gidilmesi de pek arzu edilmez. Bu nedenle bu tip yapıların izole edilerek doğrudan bir hacim ölçümü yapılması mümkün değildir. Bu durumda, kolaylıkla Cavalieri prensibine göre hacim hesaplaması yapılır (83, 88, 92).

Cavalieri prensibi ile hacim hesabında öncelikle hacmi hesaplanacak yapı birbirine paralel ve eşit aralıklı kesitlerle başından sonuna kadar dilimlenir. Özellikle makroskobik çalışmalarda, dilimleme işlemi invaziv yani doğrudan bir bıçak ya da kesici aletler yardımıyla yapılır (95). Her bir dilimin aynı tarafa bakan yüzeylerinin alanları hesaplanır. Dilimlerden tamamından elde edilen toplam yüzey alanı değeri, ortalama dilim kalınlığı ile çarpılarak yapının toplam hacmi tarafsız bir hesaplama ile elde edilir. Burada bahsedilen hesaplama matematiksel bir denklem olarak aşağıdaki şekilde de ifade edilebilir (83, 91, 92).

$$V = t \times a/p \times SP$$

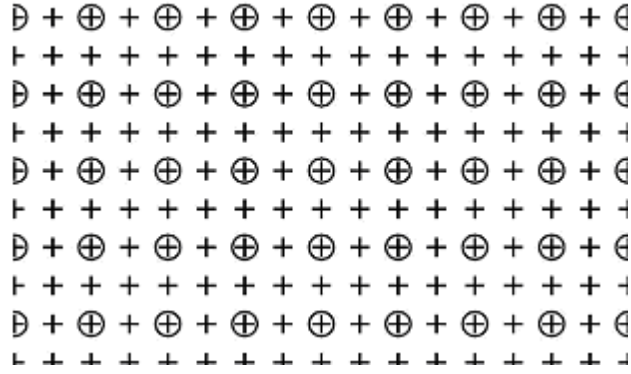
V: İlgilenilen kesitin hacmi

P: Kesit yüzey alanlarında sayılan nokta sayısı

t: Ortalama kesit kalınlığı (cm)

a/p: Her bir noktanın gerçekte temsil ettiği alan

Kesitlerde ortaya çıkan yüzey alanını hesaplamak için noktalı alan ölçüm cetvelleri (NAÖC) kullanmak stereolojide sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. (şekil 3) Bazı yarı otomatik makineler ya da özel yazılıma sahip görüntü analiz sistemleri görüntülerde ortaya çıkan kesit yüzey alanlarını hesaplayabilmektedirler. Ancak, noktalı alan ölçüm cetveli kullanılarak yapılan ölçümlerin diğer planimetrik ölçümlerden daha kısa sürede ve daha güvenilir sonuçlar verdiği araştırmalar sonucunda ortaya konmuştur. Üstelik bu yöntemin maliyeti de oldukça düşüktür (95). NAÖC eşit aralıkta her birinin temsil ettiği alanı bilinen noktaların dizilimi ile elde edilir. NAÖC'de beklenildiği gibi noktalar görülmez. Bu nedenle nokta yerine (+) şeklinde işaretler kullanılır. NAÖC'ndeki (+)'ların kollarının kesiştiği köşe yüzey alanı ölçümü hesaplaması amacıyla kullanılan nokta iki çizginin kesişmesi sonucunda elde edilen sıfır boyutlu bir sondadır. Bu noktaların her biri dört adet noktanın arasında kalan bir birim alanına karşılık gelir ve bu alan a/p ile gösterilir. Bu şekilde oluşturulan noktalı alan ölçüm cetvelinde her bir nokta arasındaki sabit mesafe bilinmektedir (83, 91, 92).



Şekil 3. Noktalı alan ölçüm cetveli(d=1 cm)

Araştırmacı sayıma başlamadan önce, hangi iki kolun kesiştiği noktayı kullanacağına karar verir ve çalışma boyunca o köşeyi sürekli nokta olarak kullanır. Noktalı alan ölçüm cetveli ilgilenilen görüntü üzerine rastgele olarak atıldıktan sonra ilgilenilen kesit yüzey alanı ile çakışan noktalar sayılır. Bu işlem her bir ardışık kesit için tekrarlanır ve elde edilen nokta sayısı aşağıdaki formülde yerine konularak ilgilenilen yapının toplam hacmi hesaplanır:

$$V = t \times a/p \times (p_1 + p_2 + \dots + p_n) \text{ cm}^3$$

Formüldeki (p_1, p_2, \dots, p_n) her bir kesit yüzey alanı için sayılan nokta sayısını, (a/p) noktalı alan ölçüm cetvelindeki her bir noktanın küçültme veya büyütme oranında hesaba katılarak elde edilen temsil alanını ifade eder (95).

Bu şekilde alan hesabı yapmak basit olduğu gibi istatistiksel olarak da güvenilir bir sonuç verir (83, 92).

İlgilenilen kesitin toplam hacmini elde etmek için ise toplam alan değeri ile ortalama kesit kalınlığını çarpmak yeterlidir. Bu şekilde yapılan bir çalışmada, yapının toplam hacmi tarafsız ve etkin bir şekilde elde edilmiş olur (87, 91).

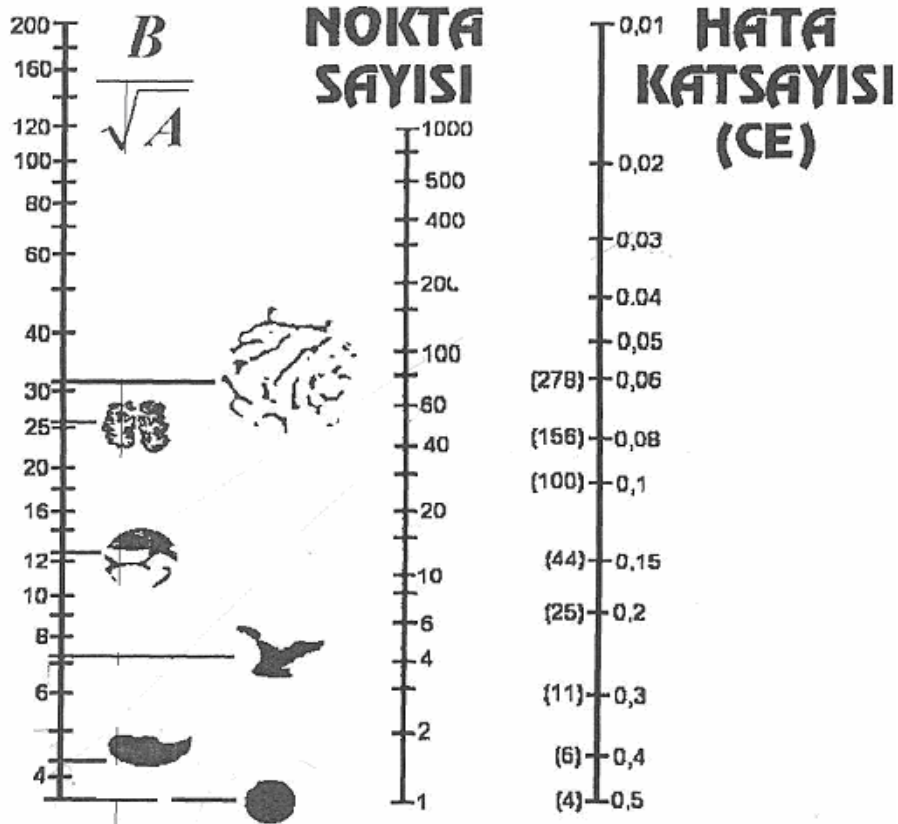
Hata Katsayısı hesaplaması: Cavalieri yönteminde, araştırmacı, kesit almak ve nokta saymak suretiyle hesaplamış olduğu hacim değerinin doğruluğunu sorgulayabilmektedir. Elde edilen kesit sayısının ya da kullanılan nokta sıklığının yeterli olup olmadığını sorgulamak amacıyla verilen Hata Katsayısı (HK) hesaplanır. Hata katsayısı hesaplamaları için birçok yöntem ortaya atılmıştır. Gundersen ve Jensen (1987) tarafından geliştirilen ve Şahin ve Ark. (2003) çalışmasında detayları aktarılan formül yardımıyla HK hesaplanabilir. Hata katsayısı %10 ve daha altında elde

ediliyorsa yapılan işlemlerin doğru olduğu kararına varılır. Aksi durumlarda uygun hata katsayısı elde edilene kadar kesit sayısı ya da nokta sıklığı değiştirilir (95).

- **Karmaşıklık (noise) değerinin bulunması:** Karmaşıklık, kesitlere ya da dilimlere ayrılmış olan örneğin kesitlerde ya da dilimlerde ortaya çıkan kesit yüzey alanlarının karmaşıklık değerini yansıtan veridir. HK hesaplanmasında yapılacak ilk basamak aşağıdaki formül kullanılarak yapılır.

$$\text{Noise} = 0.0724 \times (b/\sqrt{a}) \times \sqrt{nx \sum p}$$

Formüldeki n , kesit sayısını; $\sum p$, tüm kesitlerde sayılan toplam nokta sayısını göstermektedir. (b/\sqrt{a}) ise dilimlere ayrılan örneğin kesit görüntülerinde ortaya çıkan ortalama izdüşüm şeklinin sınır karmaşıklığını gösteren bir değerdir. Bu değer, incelenecek yapının kesitlerde ortaya çıkan kenar uzunluğunun yüzey alanının kareköküne bölünmesi ile elde edilir (95). Pratikte, bu değer hesap edilmek yerine ilgilenilen yapının kesit yüzey alanı görüntüsü hangisine uyuyorsa yaklaşık o birim şekil yardımı ile belirlenebilir (şekil 4).



Şekil 4. Nokta sayısını belirlemek üzere tasarlanmış bir nomogram

- **Toplam alan değışkenliği (varyansı)[VarSRÖ]:** İlgilenilen yapıdan belli yönelimde kesitler alınması sonucunda ortaya çıkan kesitler arasında hacmi hesaplanacak olan yapının kesilmesiyle ortaya çıkan alanlar arasındaki değışimi ifade eder. Bu basamaktaki işlem aşığıdaki formül yardımı ile yapılır ve elde edilen değeri sonraki basamaklarda kullanılır.

$$\text{VarSRÖ} \left(\sum_{i=1}^n a = [((3x(\sum p_i^2 - \text{Noise})) - (4x \sum p_i^x p_{i+1})) + \sum p_i^x p_{i+2}] / 12 \right)$$

Formüldeki $\text{Var SRS} \left(\sum_{i=1}^n a \right)$, n sayıdaki kesitte ortaya çıkan toplam alan değışimini ifade eder. $\sum p_1^2$ numaralı kesitte sayılan noktanın karesini ifade eder. $\sum p_i^x p_{i+1}$ i numaralı kesitte sayılan nokta sayısının kendisinden sonraki sonraki kesitte sayılan nokta sayısı ile çarpılması sonucu elde edilen sayıdır. $\sum p_i^x p_{i+2}$ ise i numaralı kesitte sayılan nokta sayısının kendisinden iki kesit sonraki kesitte sayılan nokta sayısı ile çarpılması sonucu elde edilen sayıdır. Bu formül hacim hesaplaması için kullanılan Tablo 4 yardımı ile aşığıdaki gibi basitleştirilir.

$$\text{Var}_{\text{sro}} \left(\sum_{i=1}^n a = [((3x(A - \text{Noise})) - (4 x B)) + C] / 12 \right)$$

Tablo 4. Formül hesaplanmasında kullanılan tablo

Kesit No (i)	P_i	$P_i \times p_i$	$p_i^x p_{i+1}$	$p_i^x p_{i+2}$
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
Toplam	$\sum P =$	A=	B=	C=

Formuldeki (A, B ve C) tabloda ilgili sutunun sonundaki hücrelerde yazılı olan rakamlardır. Bu basamakta elde edilen rakam değeri, hacim ölçümü için gerekli olan kesit sayısının yeterli olup olmadığı konusunda fikir verir (95).

- **Toplam nokta sayısının ($\sum p$) toplam değişkenliği [Varyansı]:** Hata Katsayısı hesaplamasının son basamağı olan bu aşamada önce toplam varyans elde edilir sonra da en alttaki formül yardımı ile HK hesaplanır.

$$\text{Toplam varyans} = \text{Noise} + \text{VarSRö}$$

$$HK(\sum P) = \frac{\sqrt{\text{ToplamVaryans}}}{\sum P}$$

Elde edilen HK değeri hesaplamasının son verisidir ve %10 dan küçük olmamalıdır. Büyük olması durumunda 1 ve 2. basamaklara bakılarak, elde edilen kesit sayısı ya da noktalı alan ölçüm cetvelinin nokta sıklığı değiştirilir ve hedeflenen HK elde edilir (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasına Atatürk Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2009-2012 yılları arasında polip tanısı alan 236 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgular tanılarına göre hiperplastik polip, serrated adenom, tübüler adenom, tübülovillöz adenom, villöz adenom şeklinde gruplara ayrılmış, stereolojik yöntemler ile ölçümleri yapılarak polibin tamamının, glandların, stromanın kapladığı alan, kriptlerin yüzey alanı, glandların lümen çapları, birim alan başına düşen glandüler epitel hücre sayısı belirlenmiştir. Bu yöntemi uygularken kullanılan stereolojik metodlar ve stereolojik işlem basamakları aşağıda sunulmuştur.

Ayrıca olgulara ait klinik veriler arşiv dosyaları incelenerek, yaş, cinsiyet, polip lokalizasyonu, polibin pedinküle ya da sesil oluşu gibi veriler kaydedilmiş ve olgular tekrar değerlendirilirken tanımlar revize edilmiştir.

3.1. Stereolojik Metotlar

3.1.1. Stereolojik işlem basamakları

Bu çalışmada stereolojik metodlardan olan "alan parçalama" ve "noktalı alan ile tarafsız sayım çerçevesi" kombinasyonu beraber kullanılarak tüm mikroskopik kesitler üzerinde polibin toplam alanı, kriptlerin yüzey alanı, glandların kapladığı alan, stromanın kapladığı alan, glandların lümen çapları, birim alan başına düşen glandüler epitel hücre sayısı hesaplandı. Sayı hesaplamaları için oluşan bu kombinasyonlara göre aşağıda anlatılacak şekilde belirli yöntemsel stratejiler belirlendi.

3.1.2. Kesitler üzerinde sayısal yoğunluğun hesaplanması

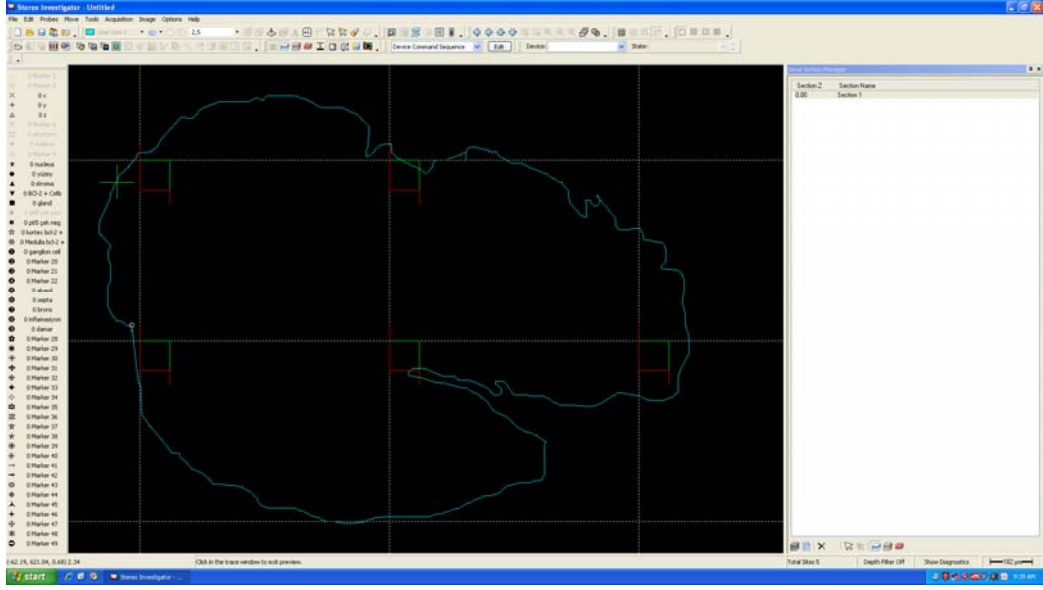
Alan parçalama ve tarafsız sayım çerçevesi metodunun kombinasyonu ile doku veya organların hücre, çekirdek gibi sayı değerleri hesaplamak için kullanılan bir metottur. Bu çalışmada, alan parçalama metodu ile sayım hesaplaması yapılan tarafsız sayım çerçeveleri içeren özel bir yazılım içeren *Stereo-Investigator (sürüm 9.0, Microbrightfield, Colchester, VT)* kullanıldı (Resim 2).



Resim 2. Stereo-Investigator (sürüm 9.0, Microbrightfield, Colchester, VT)

Sözü edilen cihaz (Resim 2) kameralı bir mikroskop, mikroskop tablasını hareket ettiren motorize sistem ve bunların kullanımını kontrol eden yazılımı barındıran bir bilgisayardan oluşmaktadır.

Çalışmada, Hemotoksilen-Eosin (H&E) ile boyanan kesitler mikroskop tablasına yerleştirildikten sonra kesit üzerinde ölçüm yapacağımız alanın (polip) dış hatları program yardımı ile çizildi. Ölçüm yapılacak alanlar belirlendikten sonra, alan parçalama kurallarına göre x ve y ekseninde adım aralıkları belirlendi ve birbirinden belli adım aralıkları ayrılmış tarafsız sayım çerçeveleri rastgele bir açıyla bilgisayarda (kullanılan yazılım bu imkanı sağlamaktadır) kesit üzerine yerleştirildi (Resim 3). Böylelikle kesit üzerinde "Sistematik Rasgele Örnekleme" (SRÖ) ile 5 farklı alan belirlendi.



Resim 3. Stereo investigator programında alan parçalama işleminin uygulanması.

Sonraki aşamalarda, tarafsız sayım çerçevesinin içine düşen gland epitel hücreleri nükleusları baz alınarak işaretlendi. Tarafsız sayım çerçevelerinin içine düşen hücreler işaretlendikten sonra, aşağıda ifade edilen formül yardımıyla kesitlerin sayısal yoğunluk parametreleri yazılım tarafından otomatik olarak hesaplandı (96).

$$S_y = T\dot{I}T / (T\dot{S}\dot{C} \times \ddot{O}A\dot{S})$$

Formüldeki;

S_y : “Sayısal Yoğunluk”

$T\dot{S}\dot{C}$: “Tarafsız sayım çerçevesi” (μm^2)

$\ddot{O}A\dot{S}$: “Örneklenen Alan Sayısı”

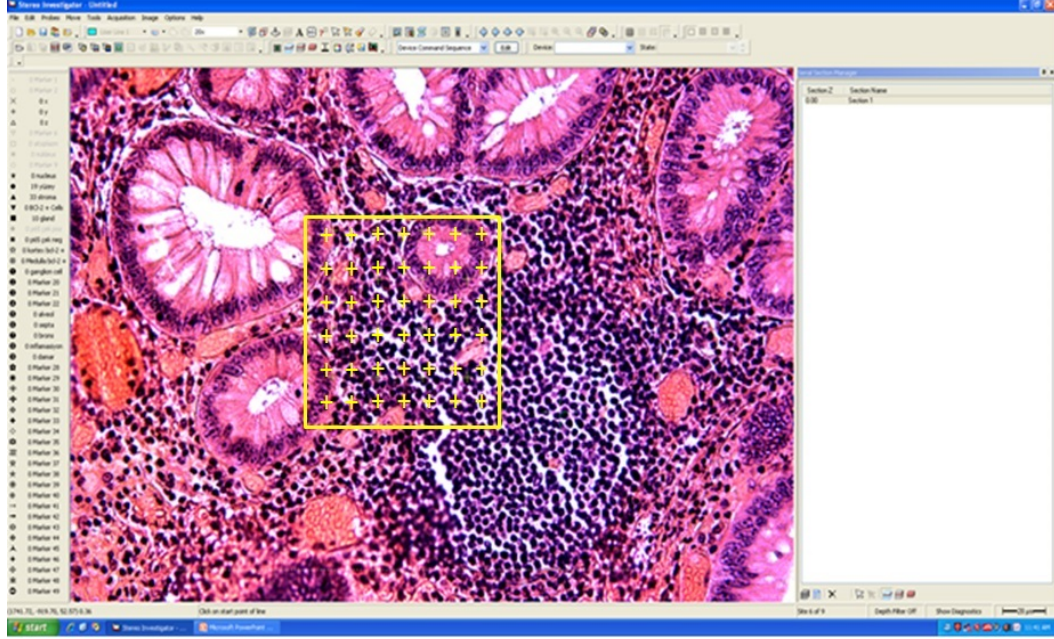
$T\dot{I}T$: “Toplam İşaretlenen Tanecik” değerlerini temsil etmektedir.

3.1.3. Kesitler üzerinde alan ölçümü hesaplanması

“Alan parçalama” ve “Noktalı alan cetveli metodu” kombinasyonu doku veya organların alanını hesaplamak için kullanılan özel bir methodur. Bu çalışmamızda, “Alan parçalama” ve “Noktalı alan cetveli metodu” kombinasyonu içeren özel bir yazılıma sahip *Stereo-Investigator* (versiyon 9.0, Microbrightfield, Colchester, VT) olarak isimlendirilen bir alet sistemi kullanıldı.

Çalışmamızda, polip tanısı almış kolon biyopsilerine ait kesitler tanılarına bakılmaksızın sırasıyla mikroskop tablasına yerleştirildi ve daha sonra kesit üzerinde ölçüm yapacağımız polibin tüm yüzey alanı dış sınırlarından çizilerek belirlendi. Sonraki

aşamada, alan parçalama metoduna göre örneklenen alanlarda birbirinden eşit aralıklarla ayrılmış noktalardan oluşan sistematik nokta dizgelerini içeren noktalı alan cetveli rastgele bir açıyla kesit üzerine bırakıldı (Resim 4).

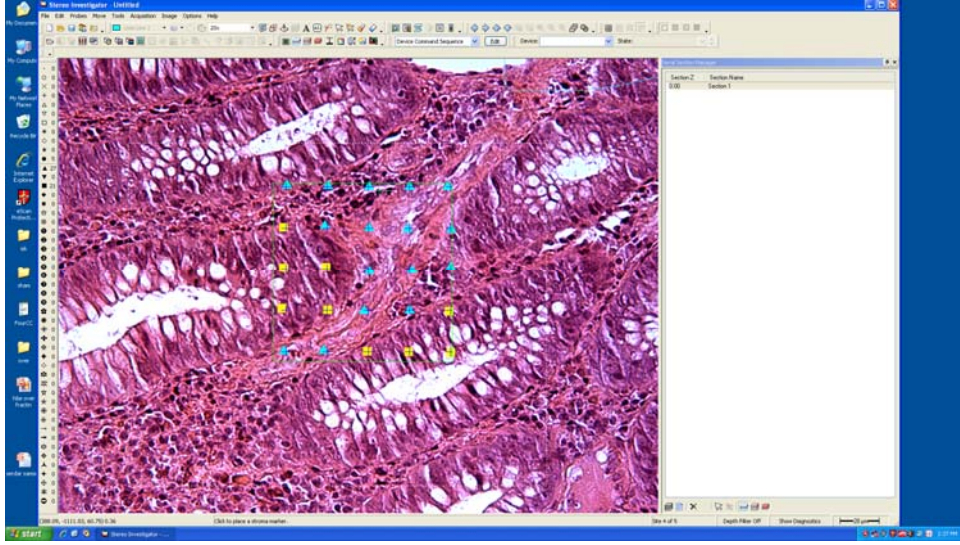


Resim 4. Kolon polibine ait kesit üzerine noktalı alan cetvelinin uygulanması

Daha sonraki aşamalarda ise, kript yüzey epiteli, gland epiteli ve stroma üzerine gelen noktalar farklı renkte işaretleyiciler ile işaretlendi ve aşağıda belirttiğimiz formüle göre ilgili alanlar özel yazılım tarafından otomatik olarak ölçülüp değerler kaydedildi (Resim 5).

$$A = \frac{1}{asf} \times a(p) \times P(Y_i)$$

Bu formüldeki ifadeler; A: hesaplanan alan, asf: örneklenen alan fraksiyonu, a(p) nokta ile ilişkilendirilen alan, P(Y_i) işaretlenen nokta sayısıdır (97) (Resim 5).

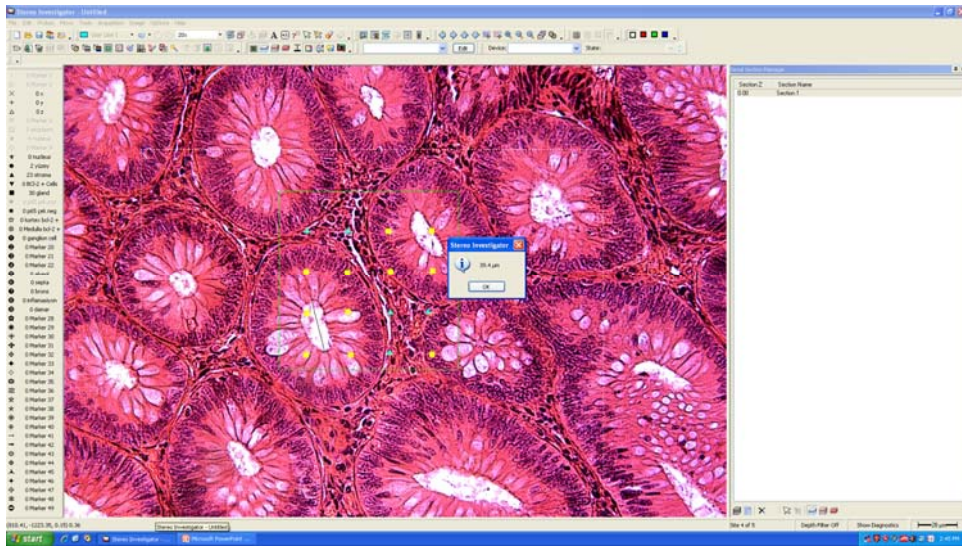


Resim 5. Kolon polibine ait kesit üzerine noktalı alan cetvelinin uygulanması ve farklı histolojik yapıları temsil eden renkli işaretleyiciler ile işaretlenmesi

Tüm gruplardaki diğer preparat kesitleri için de aynı işlemler uygulandı.

3.1.4. Kesitler üzerinde izlenen gland lümen çaplarının hesaplanması

Çalışma grubumuzu oluşturan olgulara ait kesitler “alan parçalama metodu”na göre her biyopsiye ait kesit “Sistemik Rasgele Örnekleme” (SRÖ) ile 5 farklı alan şeklinde örneklendi. Örneklenen alanlar içerisinde izlenen gland yapıları belirlendi. Stereo-*Investigator* programında yer alan “hızlı ölçüm çizgisi” ile gland lümenleri en geniş yer baz alınarak ölçüldü ve kaydedildi (Resim 6).



Resim 6. Kolon polibine ait kesit üzerinde belirlenen alan içerisindeki glandların lümen çaplarının “hızlı ölçüm çizgisi” ile ölçülmesi

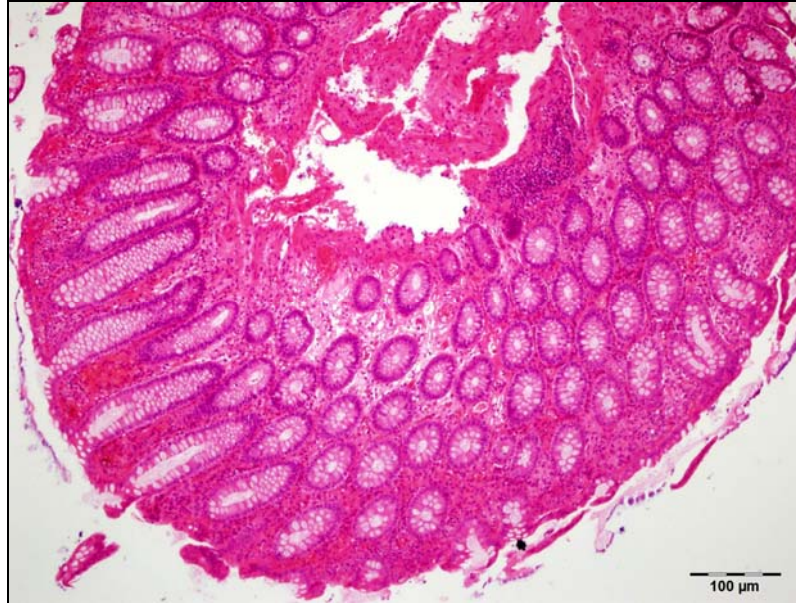
3.1.5. İstatistiksel analiz

Olgularımız tanılarına göre beş farklı grup halinde sınıflandırıldı ve tanılar ile polibin tamamının kapladığı alan, kriptlerin yüzey alanı, glandların kapladığı alan, stromanın kapladığı alan, glandların lümen çapları, birim alan başına düşen glandüler epitel hücre sayısı arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için *SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago. IL. USA)* paket programı kullanıldı. Grupların ortalama değerlerini karşılaştırmak için Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenlerimiz normal dağılıma uymadığından gruplar arası farklılıkların araştırılması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Aradaki farkın hangi değişkenden kaynaklandığını belirlemek için Bonferoni düzeltmesi ile *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Yanılma düzeyi olarak 0.05 değeri seçildi. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri için “istatistiksel olarak önemli (anlamlı) farklılığın / ilişkinin olduğu” yorumu yapıldı.

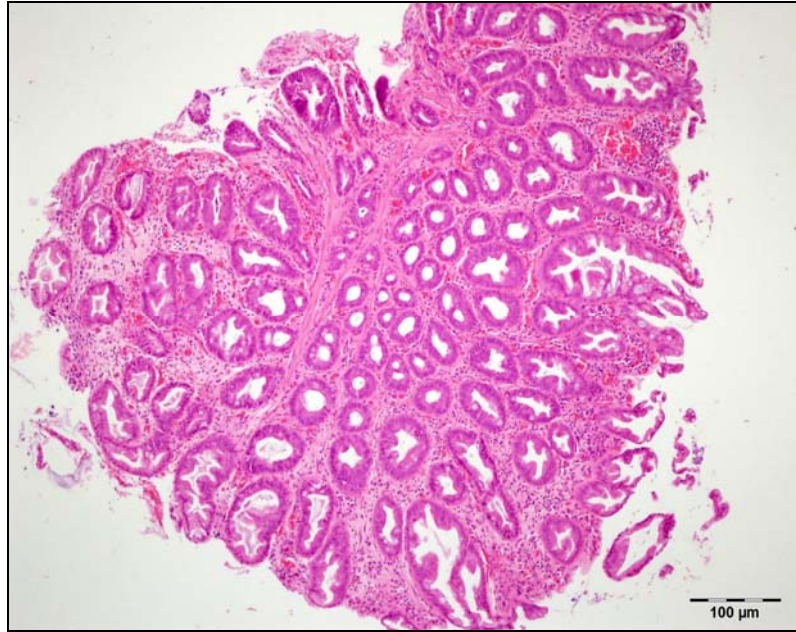
4. BULGULAR

4.1. Olgular

Bu tez alısmasına Atatürk Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2009-2012 yılları arasında polip tanısı alan 236 olgu dahil edildi. Çalışma için hedeflenen her gruptaki olgu sayısı 50 olmasına rağmen bu yıllar arasında villöz adenom tanısı alan olgu sayısı 16 ile kısıtlı kaldı. Diğer gruplarda hedeflenen olgu sayısına ulaşıldı. Olguların tamamının tanıları yeniden gözden geçirilerek 56 adet hiperplastik polip, 57 adet serrated adenom, 53 adet túbüler adenom, 54 adet túbülovillöz adenom ve 16 adet villöz adenom olgusuna ait kesitler üzerinde çalışıldı.



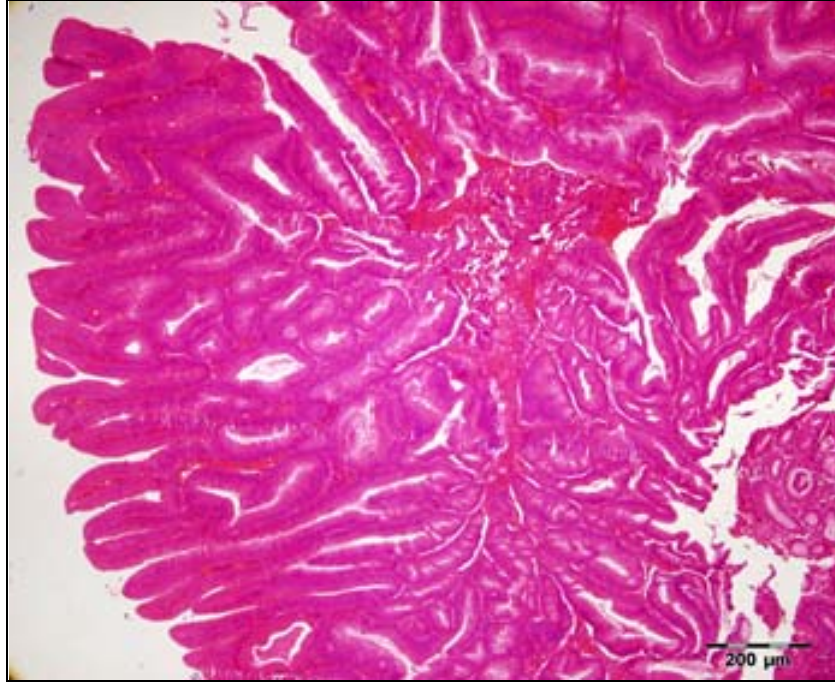
Resim 7. Hiperplastik polip (H&E x100)



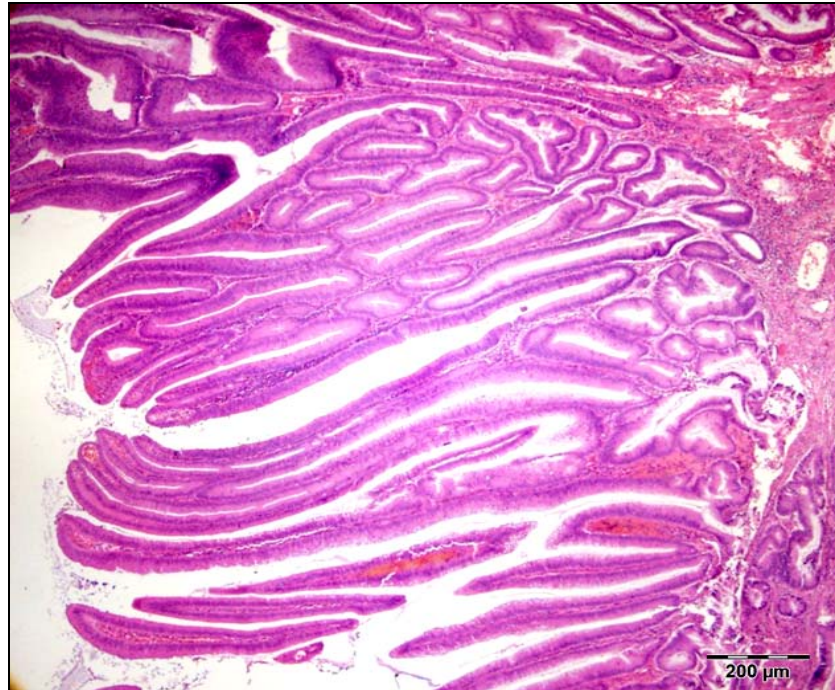
Resim 8. Serrated adenom (H&Ex100)



Resim 9. Tübüler adenom(H&Ex100)



Resim 10. Tübülovillöz adenom(H&Ex40)



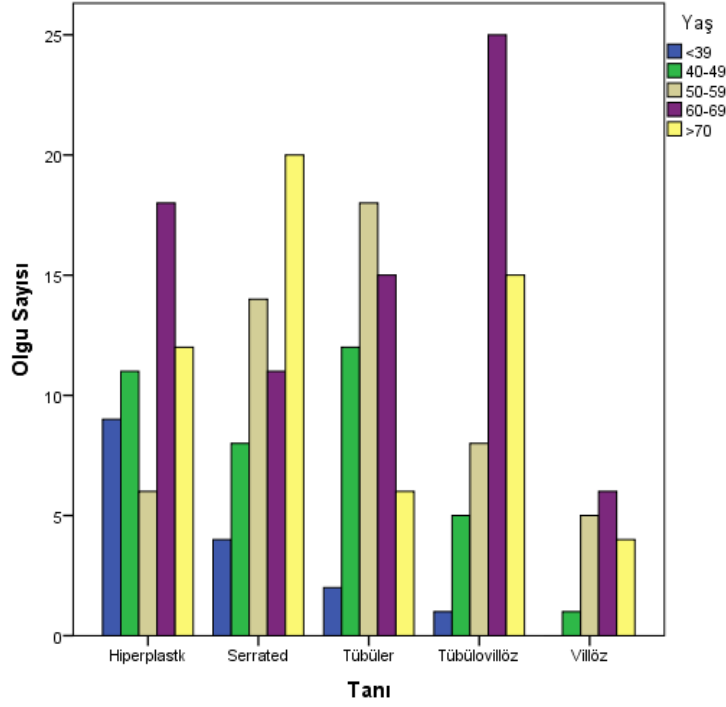
Resim 11. Villöz adenom(H&Ex40)

Olgular cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde %65,3'ü (n=154/236) erkek iken %34,72'si (n=82/236) kadın idi ve erkek cinsiyet ağırlıktaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.03). Olgular cinsiyetleri yanısıra tanılarına göre değerlendirildiğinde ise villöz adenom tanısı alan olgular haricindeki tüm gruplarda erkek cinsiyet hakimdi (p=0.03) (tablo 5).

Tablo 5. Polip olgularında tanıların cinsiyete göre dağılımı

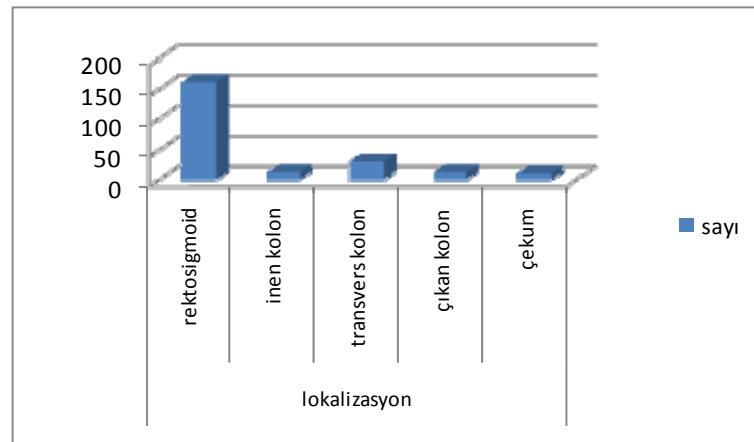
		Cinsiyet				Toplam	
		ERKEK		KADIN		Sayı(n)	Yüzde(%)
		Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)		
Tanı	Hiperplastik polip	43	76,8	13	23,2	56	100,0
	Serrated adenom	33	57,9	24	42,1	57	100,0
	Tübüler adenom	34	64,2	19	35,8	53	100,0
	Tübülovillöz adenom	38	70,4	16	29,6	54	100,0
	Villöz adenom	6	37,5	10	62,5	16	100,0
Toplam		154	65,3	82	34,7	236	100,0

Olgularda en küçük yaş 19 en büyük yaş 88 olup, ortalama yaş 59,58 (\pm 13,86) idi. Tanıları ve tanı aldığı andaki yaşları karşılaştırıldığında poliplerin %31,8 (n=75/236) ile en sık 60-69 yaş arasında görüldüğü izlendi. Bunu takip eden yaş aralığı ise %24,2 (n=57/236) ile 70 yaş ve üzeri olan gruptu. Tanı ile yaş aralığı karşılaştırıldığında dikkat çeken nokta tüm polipler ileri yaşlarda daha sık görülmekte iken tübüler adenom olguları nisbeten daha genç yaşlarda (50- 59 yaş) sıklıkla görülmekteydi (n=18/53, %34) (p=0.00) (grafik 1).

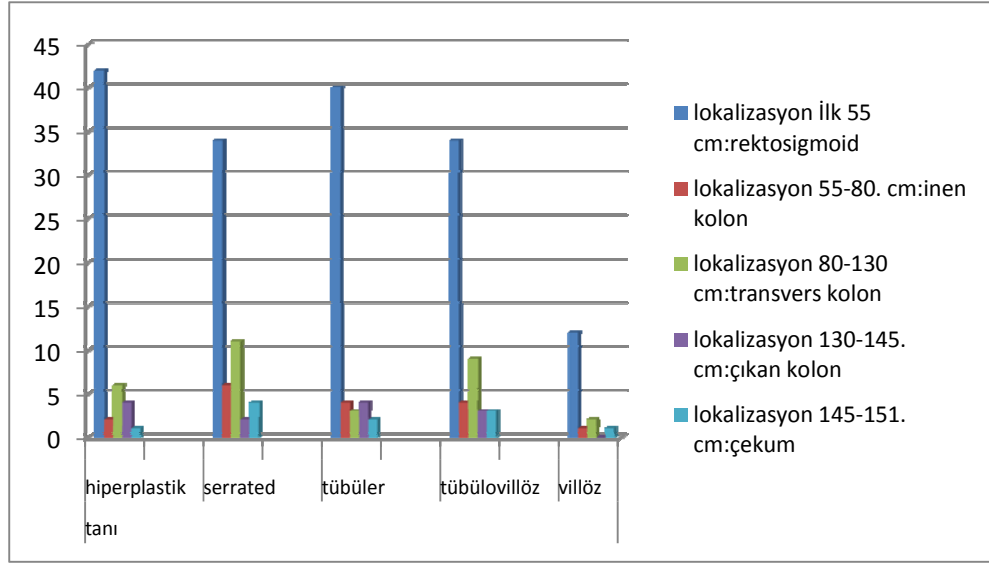


Grafik 1. Tanıların yaşa göre dağılımı

Yerleşim yerleri incelendiğinde tüm poliplerin %69,2'si (n=162) rektosigmoid bölgede yerleşim gösterirken %13,2'si (n=31) transvers kolonda bulunmaktaydı. Bunu azalan sıra ile %7,3 (n=17) ile inen kolon, %5,6 (n=13) ile çıkan kolon ve %4,7 (n=11) ile çekum takip etmekteydi. Tüm gruplarda rektosigmoid bölge en sık yerleşim yeri iken diğer yerleşim yerlerinin sıklığı incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar mevcuttu. Ancak tanı ile yerleşim yerleri karşılaştırıldığında elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.77) (grafik 2), (grafik 3).



Grafik 2. Tanılarına göre gruplandırılmaksızın tüm poliplerin lokalizasyona göre dağılımı



Grafik 3. Lokalizasyonun tanılarına göre dağılımı

Gruplar ile poliplerin sesil/pedinküle olması durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu ($p=0.00$). Hiperplastik polip, tübülovillöz adenom, villöz adenom tanılı gruplarda olguların çoğu sesil iken serrated adenom ve tübüler adenom tanılı gruplardaki olgularda polip yapılarının genellikle pedinküle olduğu dikkat çekti (tablo 6).

Tablo 6. Poliplerin pedinküle/sesil oluşuna göre dağılımı

		Pedinküle/sesil				Toplam	
		Pedinküle		Sesil		Sayı	Yüzde%
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde%		
	Hiperplastik	12	21,4	44	78,6	56	100
	Serrated	37	66,1	19	33,9	56	100
	Tübüler	31	60,8	20	39,2	51	100
	Tübülovillöz	18	34,6	34	65,4	52	100
	Villöz	3	18,8	13	81,3	16	100
Toplam		101	43,7	130	56,3	231	100

4.2. Stereolojik Ölçüm Sonucunda Elde Edilen Bulgular

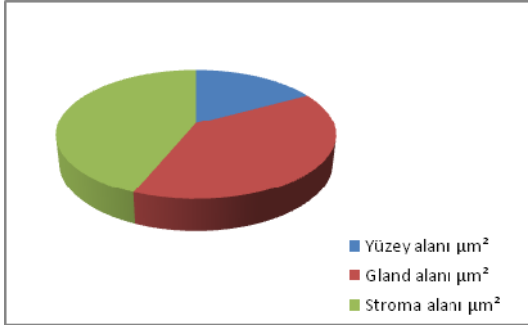
Olguların stereolojik ölçümleri sonucunda elde edilen polip toplam alanı, kript yüzey alanı, glandların kapladığı alan, stromanın kapladığı alan ve gland lümen

çaplarının ortalama değerleri ile alan başına düşen gland epitel hücresi sayısından oluşan veriler aşağıda sunulmuştur (tablo 7).

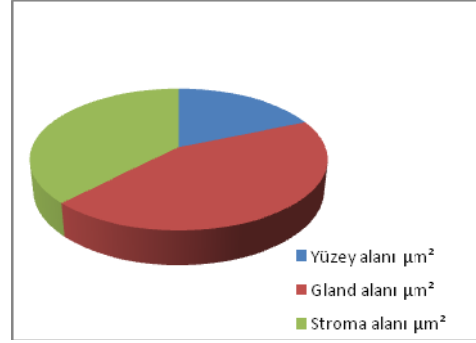
Tablo 7. Tanılara göre stereolojik ölçümlerden elde edilen verilerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam alan μm^2	Yüzey alanı μm^2	Gland alanı μm^2	Stroma alanı μm^2	Gland epitel hücre sayısı	Gland lümen çapı μm
Hiperplastik polip	3641020,80	566920,13	1309390,64	1462493,36	26,9	66,49
Serrated adenom	4685819,81	732993,52	1716265,89	1478079,58	26,8	61,72
Tübüler adenom	8998102,45	1287743,65	3460058,29	2336605,09	46,2	72,49
Tübülovillöz adenom	35380935,37	8432950,88	6999645,79	11068707,37	27,2	79,85
Villöz adenom	53127130,63	31445738,87	8548080,53	8799076,81	26,8	87,51

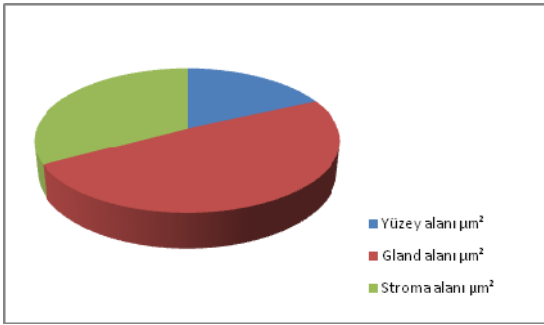
Stereolojik ölçümler sonucu elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında hiperplastik polip tanılı olguların yer aldığı birinci gruptan villöz adenom tanılı olguların bulunduğu beşinci gruba doğru ilerledikçe polibin toplam alan ölçüm sonuçlarında belirgin artış mevcuttu ($p=0.00$, $KW=53,75$). Benzer şekilde polibin yüzey alanı ölçüm sonuçları ile gruplar karşılaştırıldığında hiperplastik polip tanısı alan gruptan villöz adenom tanısı alan gruba doğru ilerledikçe yüzey alanının belirgin bir şekilde arttığı dikkat çekmekteydi ($p=0.00$, $KW=80,13$). Glandların kapladığı alan ($p=0.00$, $KW=33.88$), stromanın kapladığı alan ($p=0.00$, $KW=26.22$), alan başına düşen gland epitel hücresi sayısı ($p=0.01$, 12.99), ortalama gland lümen çapı ($p=0.00$, $KW=25.91$), gibi diğer parametrelerde de gruplar arasında farklılıklar mevcuttu ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar kendi içlerinde incelendiğinde serrated adenom (grafik 6) tanılı grup ile tübüler adenom (grafik 7) tanılı grupta benzer şekilde polibin toplam alanının büyük kısmını glandlar oluştururken, stroma ikinci sırada, yüzey alanı ise son sırada yer almaktaydı. Hiperplastik polip tanılı grupta ise polibin toplam alanının en büyük kısmını stroma oluştururken glandların kapladığı alan buna yakın bir değerdeydi ve yüzey alanı nisbeten daha küçük bir yer teşkil etmekteydi (grafik 4). Tübülovillöz adenom tanılı grupta toplam alanın en büyük kısmını stroma oluştururken yüzey alanı ikinci sırada ve glandların kapladığı alan son sırada yer almaktaydı (grafik 7). Villöz adenom tanılı grupta ise diğer tüm gruplardan farklı olarak toplam alanın büyük bir kısmını belirgin bir fark ile yüzey alanı oluşturmaktaydı. Bunu stroma alanı ve yakın bir değer ile glandların kapladığı alan takip etmekteydi (grafik 8).



Grafik 4. Hiperplastik polip



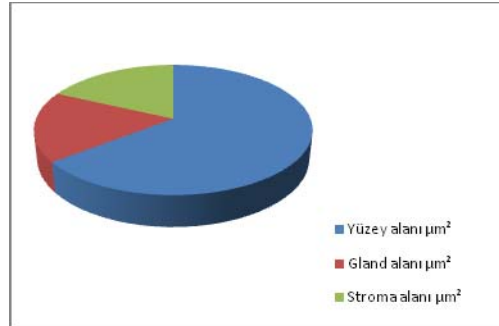
Grafik 5. Serrated adenom



Grafik 6. Tübüler adenom

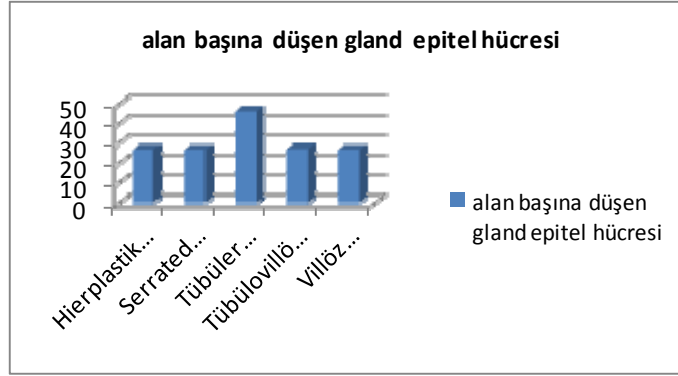


Grafik 7. Tübülovillöz adenom



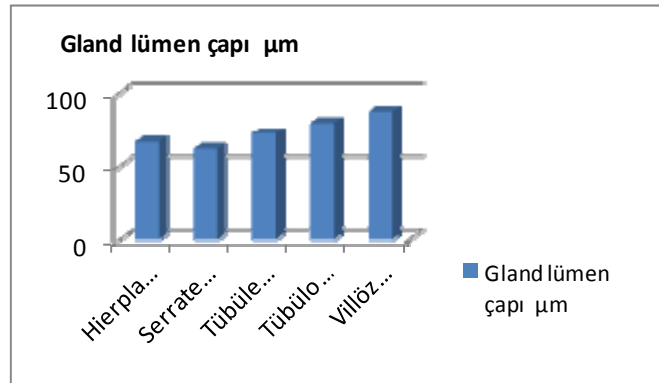
Grafik 8. Villöz adenom

Alan başına düşen gland epitel hücresi sayıları incelediğinde hiperplastik polip (n=26.9) ve serrated adenom (n=26.8) tanılı grupta benzer sayılara ulaşıldı. Tübüler adenom tanılı grupta (n=46.2) en yüksek gland epitel hücresi sayısı izlenirken tübülovillöz adenom (n=27.2) ve villöz adenom (n=26.8) tanılı gruplarda beklenenin aksine düşük değerlere ulaşıldı (P=0.01, KW=12.99) (grafik 9).



Grafik 9. Alan başına düşen gland epitel hücre sayısı

Gland lümen genişlikleri incelendiğinde en düşük değerler serrated adenom (61.72 μm) ve hiperplastik polip (66.49 μm) tanılı gruplarda ölçülürken en yüksek değerler villöz adenom (87.51 μm) tanılı grupta kaydedildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.00$, $KW=25.91$) (grafik 10).



Grafik 10. Ortalama gland lümen çapları

5. TARTIŞMA

Kolorektal polipler; asemptomatik kişilerde %20-40 prevelans ile görülen lezyonlardır (5). Klinik önemi; özellikle adenomatöz poliplerin kolorektal kanserler için neoplastik öncülleri olarak rol almalarından kaynaklanmaktadır (98, 99). Klinik, histolojik, moleküler çalışmalar kolon kanserlerinin esas olarak adenomatöz poliplerden orijin aldığını vurgulamaktadırlar (100). Adenomlar özellikle batı ülkelerinde sık görülen, otopsi çalışmalarında 60 yaşın üzerindeki olgularda %30- 40 sıklığa sahip lezyonlar iken, Afrika ve Asya ülkelerinde daha nadir görülmektedirler (101, 102). Kolorektal adenomların oluşum mekanizmaları ve kolorektal kanserlere progresyonu ile ilgili edinilen bilgiler kolorektal kanserlerin erken tanısında ve oluşumunun önlenmesinde çok önemli yere sahiptir. Adenomların sayısı, boyutu, histolojik tanısı, kolondaki lokalizasyonu gibi parametrelerin kolon kanseri gelişiminde önemli faktörler oldukları bilinmektedir (103-106).

Liu ve ark (107), yaptıkları bir çalışmada 5973 asemptomatik kişide yapılan kolonoskopi sonrasında 971 (%16,3) kişide kolon polibi tespit ettiklerini ve kolon polibi izlenen hastaların 613'ünün erkek iken 358 tanesinin ise kadın cinsiyette olduğunu bildirmektedirler. Yine aynı çalışmada 50 yaşın üzerinde kolon polibi sıklığının arttığı bildirilmekteydi. Bizim elde ettiğimiz verilerde de kolon poliplerinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, literatür ile uyumlu bir şekilde erkek cinsiyet fazla bulundu. Kolon polibi tanısı almış 236 olgumuzun %65,3'ü (n=154/236) erkek iken %34,72si (n=82/236) kadın idi (p=0.03).

Bariol ve ark. (108) serrated adenomlar ile ilgili yaptıkları çalışmada da benzer şekilde polip tanısı alan olguların 97'si erkek, 43'ü kadındı ve ortalama yaş 63,3 olarak bildirilmekteydi. Pandergrass ve ark. (109) 3558 otopsi olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada ise genç erişkinler (20-49 yaş) ile 50-89 yaş arasındaki olgular arasında kolonik adenomların bulunma sıklığı, lokalizasyonu, sayısı, olguların cinsiyeti gibi değişkenler arasındaki farklılıkları incelemişlerdir. Bulgularında üçüncü dekatta kolorektal adenom prevelansını %1,72 olarak izlerken, beşinci dekatta %3,59 olduğunu bildirmişlerdir. Altıncı dekatta bu oran %10,1 ve dokuzuncu dekatta ise %12,0 olarak bildirilmiştir. Bizim olgularımızın yaşa göre dağılımları incelendiğinde ortalama yaş 59,58 (\pm 13,86) iken poliplerin %31,8 (n=75/236) ile en sık 60-69 yaş arasında görüldüğü izlendi. Bunu takip eden yaş aralığı ise %24,2 (n=57/236) ile 70 yaş ve üzeri olan grupta ve yine bulgularımız literatür ile uyumluydu (p=0.00).

Kolon poliplerinin lokalizasyonları değerlendirildiğinde olguların büyük bir çoğunluğunun distal kolon yerleşimli olduğu tespit edilmiştir. Liu ve ark (107) olgularının %58,6'sının distal kolon yerleşimli olduğunu bildirmektedirler. Bizim olgularımızın yerleşim yerleri incelendiğinde tüm poliplerin %69,2'si (n=162) rektosigmoid bölgede yerleşim gösterirken, %13,2'si (n=31) transvers kolonda bulunmaktaydı. Bunu sırasıyla %7,3 (n=17) ile inen kolon, %5,6 (n=13) ile çıkan kolon ve %4,7 (n=11) ile çekum takip etmekteydi. Tüm gruplarda rektosigmoid bölge en sık yerleşim yeri idi. Ancak tanı ile yerleşim yerleri karşılaştırıldığında elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.77).

Kolon adenomlarının karsinoma dönüşme riski, histoloji, boyut, displazi derecesi gibi birkaç faktör ile ilişkilidir (110, 111). Açık bir şekilde görülmektedir ki malignensiye dönüşümde adenom boyutunun rolü büyüktür. Atkin ve ark. (104) 1cm'nin üzerinde boyuta sahip olan poliplerin 1 cm.'nin altındaki polipler ile kıyaslandığında 3.3 kat artmış malign dönüşüm riski olduğunu bildirmişlerdir. Polip boyutları arttıkça daha fazla villöz komponent içermeye olasılıkları ve daha fazla karsinom odakları içermeye olasılıkları olduğu da bilinmektedir. 0,5 cm'nin altındaki poliplerde karsinom odakları %0,1 sıklıkla belirlenirken 1 cm çaplı poliplerde bu oran %1 ve 2 cm çapa sahip poliplerde ise %40 olacak şekilde artış göstermektedir (112 -114).

Shinya ve ark (115) yaptıkları çalışmada tübüler adenom olgularının %2,8'inde, tübülovillöz adenom olgularının %8,4'ünde ve villöz adenom olgularının %9,5'inde malign hücrelerin yer aldığını bildirilmişlerdir ve bu durum adenomların malign dönüşümlerinde villöz komponentin önemini vurgulamaktadır. Yine bir başka çalışmada tübüler adenomların malign dönüşüm riski %4,8, tübülovillöz adenomların %22,5 iken villöz adenomlarda bu oranın %40, 7 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada polip çapı arttıkça malign dönüşüm riskinin de arttığı vurgulanmıştır. 1 cm.nin altındaki çapa sahip olgularda bu oran %1,3 iken 1-2 cm arasındaki çapa sahip olgularda %9,5 ve 2 cm.nin üzerindeki poliplerde ise %46 olarak bildirilmiştir. Beklendiği üzere polibin 2 cm'nin üzerinde olması ve vilöz histoloji yüksek grade'li displazi gelişimi ile de ilişkili bulunmuştur (116).

Chen C.H ve ark (49) 1027 polipektomi spesmeni üzerinde yaptıkları çalışmada ise 0,5 cm'nin altındaki boyutlardaki poliplerde hiç in situ karsinom alanı izlemezken 0,6 cm- 1 cm arasındaki poliplerin sadece 1 tanesinde (%0,8, 1/120) in situ karsinom odağı izlemiştirlerdir. Bu oran aynı çalışmada 1 cm'nin üzerindeki poliplerde %7,1 (5/70) olarak bildirilmiştir.

Kolorektal karsinomların oluşum mekanizmasında bilinen en önemli yolak serrated adenom-karsinom sekansı iken az sayıda olguda da *DNA miss-match* tamir genindeki defekt sonucunda ortaya çıkan *mirosatellit instabilitenin (MSI- high)* etkili olduğu bilinmektedir (117). Grudu ve ark. (118) sesil serrated adenomlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında daha önceden tanı alan ve malign potansiyeli olmadığı düşünülen non-neoplastik lezyonlar olarak kabul gören hiperplastik poliplerin aslında malign potansiyel taşıdıkları ve bir kısmının sesil serrated adenom olarak tanımlaması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Yine yapılan bir başka çalışmada son yıllara kadar neoplastik potansiyeli olmadığı düşünülen hiperplastik poliplerin tanımlanan genetik mutasyonlar sonucunda adenokarsinom prekürsörü olabilecekleri ön görülmektedir. Bu mutasyonlar; bcl2 ve Bax gen ekspresyonunda farklılıklar, p53 over ekspresyonu, APC geninde mutasyon ve kromozomal delesyonlar ile Kras mutasyonu olarak bildirilmektedir (6).

Adenomların sınıflaması histomorfolojik özellikleri esas alınarak yapılmaktadır (7). Biz çalışmamızda tanıları revize ederken Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına uygun bir şekilde histomorfolojik kriterleri esas alarak çalışma grubunu belirledik.

Kolorektal poliplerin tanı ve klasifikasyonunda esas alınan yöntem histomorfolojik özellikleridir. Ancak; kolorektal poliplerin bilinen histomorfolojik kategorilere göre sınıflandırıldığında tanıların güvenilirliği ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Terry ve ark. (8) 190 kolorektal adenomatöz polip olgusu üzerinde iki farklı şekilde çalışmışlardır. Birincisinde aynı patolog tarafından 10 yıl ara ile aynı olgular değerlendirilmiş (*intraobserver uyum*) ve tanıları arasındaki uyum kullanılan bir skala (Kappa) yardımı ile belirlenmiştir. Skalada sonuçlar "mükemmele yakın, neredeyse tam, orta, makul, az ve zayıf" şeklinde değerlendirilmiştir. Aynı patoloğun 10 yıl ara ile aynı olgulara koyduğu tanıların uyumu bu skalaya göre "makul" olarak yorumlanmışken çalışmanın ikinci kısmında iki farklı patolog aynı olguları eş zamanlı değerlendirmiş (*interobserver uyum*) ve ikisinin verdiği tanıları arasındaki uyum sonuçları "orta" olarak yorumlanmıştır. Cross ve ark (9) tarafından bildirilen benzer çalışmada daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada 50 hiperplastik polip ve 50 adenomatöz polipten oluşan 100 olgu, dokuz patolog tarafından değerlendirilmiş ve yine skala (Kappa) yardımı ile sonuçlar yorumlanmıştır 11 aydan daha fazla mesleki tecrübesi olan 8 patoloğun poliplerde tanısal uyum sonuçları "mükemmele yakın" olarak değerlendirilirken 6 haftalık mesleki tecrübesi olan bir patoloğun polip olgularındaki tanısal uyum sonuçları "orta" olarak yorumlanmıştır.

Bu çalışmalar sonucunda kolorektal polip olgularının tanısal sınıflamasında histomorfolojik kriterler esas alınmakla birlikte tanısal kargaşaya neden olabilecek olguların ayırımında daha objektif veriler sağlayabilecek ek yöntemlerin katkısı olabileceği düşünülebilir.

Stereolojik yöntemler; gerçekte üç boyutlu olan canlı ya da cansız yapıların, iki boyutlu düzlemde elde edilen görüntülerinden yola çıkarak hacim, yüzey alanı, sayı ve uzunluk gibi birçok önemli sayısal değere ulaşabilmeyi sağlayan yöntemlerdir (10- 12).

Biz çalışmamıza 236 adet kolorektal polip olgusu dahil ettik ve olguları Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı sınıflamasına göre histomorfolojik özellikleri gözönüne alınarak hiperplastik polip, serrated adenom, tübüler adenom, tübülövilöz adenom, villöz adenom şeklinde gruplara ayırdık. Olguların stereolojik yöntemler ile ölçümlerini yaparak polibin tamamının kapladığı alan, kriptlerin yüzey alanı, glandların kapladığı alan, stromanın kapladığı alan, glandların lümen çapları, birim alan başına düşen glandüler epitel hücre sayısını belirledik.

Literatürde birçok alanda yapılmış stereolojik çalışma yer almasına rağmen kolorektal polipler üzerinde yapılmış kısıtlı sayıda çalışma mevcuttu. 1981 yılında Elias ve ark (119) yaptıkları çalışmada, kolonik adenomların stereolojik yöntemler ile yüzey alanı, polip hacmi, alan başına düşen epitel hücresi sayısını ölçerek buldukları verileri normal kolonik mukoza ve var ise polibin pedinkülünü örten mukozası ile karşılaştırdılar. Toplam 20 olgu üzerinde yapılan bu çalışma sonucunda polibin yüzey alanının normal mukoza ile kıyaslandığında 12-226 kat artmış olduğunu bildirdiler. Pedinküle poliplerde polibin yüzey alanı ile pedinkülü kaplayan mukozanın yüzey alanı karşılaştırıldığında benzer sonuçlar mevcuttu. Küçük çaplı poliplerde bu artış 5,8 kat ile sınırlı iken büyük çaplı poliplerde bu artış 235 kata kadar çıkmaktaydı.

Bu çalışmada alan başına düşen epitel hücresi sayısı da değerlendirildi ve normal kolonik mukoza ile kıyaslandığında poliplerde alan başına düşen epitel hücresi sayısında 12-370 kat artış olduğu tespit edildi. Pedinküle poliplerde polip ile pedinkül arasındaki yapılan karşılaştırmada alan başına düşen epitel hücresi sayısında küçük çaplı poliplerde pedinküle oranla 11 kat artış tespit edilirken polip çapı arttıkça bu oranın 468 kata kadar arttığı bildirildi (119).

Aynı çalışmada karsinomların adenomatöz poliplerden orijin aldığı vurgulanırken bunun nedeninin poliplerin artmış yüzey alanı nedeni ile intestinal içerik içerisinde bulunan karsinojenlere artmış maruziyetinin neden olabileceği öne sürülmekteydi (119).

Biz çalışmamızda polipler ile normal kolonik mukoza arasında karşılaştırma yapmadık. Ancak olguları tanılarına göre gruplara ayırıp elde ettiğimiz stereolojik verileri gruplar arasında karşılaştırdık. Polibin toplam alanı ve yüzey alanı gibi parametrelerde hiperplastik polip tanılı olguların yer aldığı birinci gruptan villöz adenom tanılı olguların bulunduğu beşinci gruba doğru ilerlendiğinde belirgin artış mevcuttu. ($p=0.00$, $KW=53,75$). Glandların kapladığı alan ($p=0.00$, $KW=33.88$), stromanın kapladığı alan ($p=0.00$, $KW=26.22$), alan başına düşen gland epitel hücresi sayısı ($p=0.01$, 12.99), ortalama gland lümen çapı ($p=0.00$, $KW=25$) gibi diğer parametrelerde de gruplar arasında farklılıklar mevcuttu. Gruplar kendi içlerinde incelendiğinde serrated adenom tanılı grup ile tübüler adenom tanılı grupta stereolojik ölçümler sonucunda elde edilen veriler birbirlerine yakındı.

Pesce ve ark (120) multiple polipozisli bir vakada 14 adet adenomatöz polip üzerinde stereolojik çalışma yaparak adenomatöz mukozanın hacmi, yüzey epitel alanı, glandüler epitelin kapladığı alan ve glandüler epitelin kapladığı alan/yüzey epitelinin kapladığı alanı belirlediler. Bu çalışma, adenomatöz poliplerde artan hacmin glandüler epitelin kapladığı alan ve yüzey epitelinin kapladığı alanın her ikisinde birden artışı ile orantılı olduğunu öne sürmüştür. Ancak glandüler epitelin kapladığı alan polibin toplam hacmindeki artışta daha önemli bir yer teşkil etmekteydi ve glandüler epitelin kapladığı alan/yüzey epitelinin kapladığı alan da artan polip hacmi ile birlikte artış göstermekteydi. Bu bulgular Lane ve Lev'in (121) adenomatöz poliplerde hem yüzey alanında hem de glandüler epitelin kapladığı alanda artış olduğunu bildirdiği çalışma ile uyumlu idi.

Bizim çalışmamızda villöz adenom grubu ile hiperplastik polip grubu kıyaslandığında, polibin toplam alanında belirgin artış vardı. Ancak villöz adenom grubundaki olguların yüzey alanı ortalama değerlerinde hiperplastik polip grubundaki olgulara göre 55,4 katlık bir artış izlenirken, glandüler epitelin kapladığı alanın ortalama değerlerinde yalnızca 6,5 katlık bir artış mevcuttu. Hiperplastik polip grubunda glandüler epitelin kapladığı alanın yüzey epitelinin kapladığı alana oranı 2,30 iken, villöz adenom grubunda bu oran 0,27 idi. Bu bulgularla villöz adenomlu olgularda artan toplam polip alanının önemli bir kısmını Pesce ve ark (120)'nin bulgularına tezat oluşturacak şekilde yüzey alanındaki artışın neden olduğu görülmekteydi.

Corazza ve ark (122) 50 jejunal biyopsi olgusu ile yaptığı stereolojik çalışmada glutensiz diyet kullanan olgular, tedavi almayan Cheliac hastalığı tanılı olgular ve normal jejunal biyopsi olgularından oluşan üç gruba karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar

bu çalışmada yüzey alanının hacime oranı ile villus yüksekliğinin toplam mukoza kalınlığına oranını değerlendirdiler. Villüs yüksekliğinin toplam mukoza kalınlığına oranı lineer ölçüm ile yapılmıştı. Normal jejunal biyopsi olgularında elde edilen yüzey alanı/hacim verilerinin ortalama değerleri glutensiz diet kullanan olgulardan daha yüksek iken en düşük ortalama değerleri tedavi almayan Cheliac hastalarında bulunmuştur. Yine benzer şekilde villüs yüksekliğinin toplam mukoza kalınlığına oranlarından elde edilen verilerde de ortalama değerler normal jejunal biyopsi olgularında en yüksek iken tedavi almayan Cheliac hastalarında en düşük düzeyde izlenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada stereolojik yöntemlerin interobserver ve intraobserver farklılıklarını azaltacağını vurgulamışlardır (122).

Biz de olgularımızdaki ortalama gland lümen çaplarını benzer bir şekilde "hızlı ölçüm çizgisi" yardımı ile belirledik ve gland lümen çaplarının ortalama değerlerini en yüksek olarak villöz adenom grubunda izlerken, azalan sırayla tübülovillöz adenom, tübüler adenom, hiperplastik polip ve serrated adenom grubu birbirlerini takip etmekteydi. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.00$, $KW=25.91$).

Meijer ve ark (123) 59 kolorektal adenom olgusunun displastik epitelinde yapısal değişiklikleri değerlendiren stereolojik çalışmada olguları öncelikle hafif displazi, orta derecede displazi ve yüksek derecede displazi bulguları içeren üç grup halinde sınıflamış ve gland iç yüzeyi, gland dış yüzeyi ve gland lümen uzunluğu ile ilgili verileri saptamışlardır. Her üç grup arasında gland iç yüzeyi ve gland lümen çaplarının ortalama değerleri arasında anlamlı farklılıklar olduğunu bildirerek kolorektal adenomların sınıflanmasında stereolojik tekniklerin faydalı olabileceğini vurgulamışlardır.

Müller (124) stereolojik yöntemler kullanarak rat gastrik mukozalarında yaptığı çalışmada, gastrik mukozanın değişik bölgelerinin ortalama hacim değerleri ve farklı tipteki gastrik epitel hücre sayıları arasında kantitatif bir karşılaştırma yapmıştır. Çalışmasında anlamlı farklılıklar izleyerek üç boyutlu objelerin iki boyut üzerinden değerlendirilmesi sürecinde stereolojik metodların önemini vurgulamıştır.

Casotti (125) iki farklı kuş türü üzerinde yaptığı stereolojik çalışmada kuş barsağında lüminal morfolojiyi değerlendirerek mikrovillüs yüzey alanı, alan başına düşen mikrovillüs sayısı ve toplam yüzey alanı hakkında bilgi edinmiştir. Bu çalışma sonuçlarında barsakta distale doğru ilerledikçe rektum boyunca her üç parametrenin de azaldığı tespit edilerek bunun suyun korunması için gerekli olan retrograd peristaltizmi açıkladığını vurgulamıştır.

Stereoloji görüldüğü üzere alan, hacim, uzunluk, partikül sayısı gibi birçok kantitatif verinin elde edilmesi için kullanılabilen önemli bir metoddur. Biz çalışmamızda esas olarak histomorfolojik kriterlere göre tanısı konulan ve prekanseröz lezyonlar olduklarından dolayı klinik öneme sahip olan 236 kolorektal polip olgusunu inceledik. Kullandığımız yöntem ile elde ettiğimiz kantitatif veriler nedeniyle stereolojik metodların tanıya katkı sağlayarak, prekanseröz olguların öngörülmesinde faydalı olacağı kanısına vardık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2009-2012 yılları arasında kolorektal polip tanısı alan 236 olgu ile ilgili stereolojik ölçümler yapıldı ve tanısal farklılıklarına göre olgular beş gruba ayrılarak gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi.

Olgularımız 56 adet hiperplastik polip, 57 adet serrated adenom, 53 adet tübüler adenom, 54 adet tübülovillöz adenom ve 16 adet villöz adenomdan oluşmaktaydı.

Olguların %65,3'ü (n=154/236) erkek iken %34,72'si (n=82/236) kadın idi. Erkek cinsiyet ağırlıktaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0.03).

Olgular cinsiyetleri yanısıra tanılarına göre değerlendirildiğinde ise villöz adenom tanısı alan olgular haricindeki tüm gruplarda erkek cinsiyet hakimdi (p=0.03).

Olgularda en küçük yaş 19 en büyük yaş 88 olup, ortalama yaş 59,58 (\pm 13,86) idi. Olguların tanıları ve tanı aldığı andaki yaşları karşılaştırıldığında poliplerin %31,8 (n=75/236) ile en sık 60-69 yaş arasında görüldüğü izlendi. Bunu takip eden yaş aralığı ise %24,2 (n=57/236) ile 70 yaş ve üzeri olan gruptu.

Olguların yerleşim yerleri incelendiğinde tüm poliplerin %69,2'si (n=162) rektosigmoid bölgede yerleşim gösterirken %13,2'si (n=31) transvers kolonda bulunmaktaydı. Bunu azalan sıra ile %7,3 (n=17) ile inen kolon, %5,6 (n=13) ile çıkan kolon ve %4,7 (n=11) ile çekum takip etmekteydi.

Gruplar ile poliplerin sesil/pedinküle olması durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu (p=0.00). Hiperplastik polip, tübülovillöz adenom, villöz adenom tanılı gruplarda olguların çoğu sesil iken serrated adenom ve tübüler adenom tanılı gruplardaki olgularda polip yapılarının genellikle pedinküle olduğu dikkat çekti.

Çalışma sonucunda stereolojik ölçümlerden elde edilen veriler;

1) Stereolojik ölçümler sonucu elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında hiperplastik polip tanılı olguların yer aldığı birinci gruptan villöz adenom tanılı olguların bulunduğu beşinci gruba doğru ilerlendiğinde polibin toplam alan ölçüm sonuçlarında belirgin artış mevcuttu (p=0.00, KW=53,75).

2) Benzer şekilde polibin yüzey alanı ölçüm sonuçları ile gruplar karşılaştırıldığında hiperplastik polip tanısı alan gruptan villöz adenom tanısı alan gruba

doğru ilerledikçe yüzey alanının belirgin bir şekilde arttığı dikkat çekmekteydi ($p=0.00$, $KW=80,13$).

3) Serrated adenom tanılı grup ile tübüler adenom tanılı grupta benzer şekilde polibin toplam alanının büyük kısmını glandlar oluşturmaktaydı.

4) Hiperplastik polip ve tübülovillöz adenom tanılı grupta ise polibin toplam alanının en büyük kısmını stroma oluşturmaktaydı. Ancak gland, yüzey gibi diğer parametrelerde bu iki grup arasında farklılık vardı.

5) Villöz adenom tanılı grupta ise diğer tüm gruplardan farklı olarak toplam alanın büyük bir kısmını belirgin bir fark ile yüzey alanı oluşturmaktaydı.

6) Alan başına düşen gland epitel hücreleri sayıları incelediğinde hiperplastik polip ($n=26.9$) ve serrated adenom tanılı grupta benzer sayılara ($n=26.8$) ulaşıldı. Tübüler adenom tanılı grupta en yüksek gland epitel hücreleri sayısı ($n=46.2$) izlenirken tübülovillöz adenom ($n=27.2$) ve villöz adenom ($n=26.8$) tanılı gruplarda beklenenin aksine düşük değerlere ulaşıldı ($P=0.01$, $KW=12.99$).

7) Gland lümen genişlikleri incelendiğinde en düşük değerler serrated adenom ($61.72 \mu\text{m}$) ve hiperplastik polip ($66.49 \mu\text{m}$) tanılı gruplarda ölçülürken en yüksek değerler villöz adenom ($87.51 \mu\text{m}$) tanılı grupta kaydedildi ($p=0.00$, $KW=25.91$).

Tüm bu bulgular eşliğinde **sterolojik yöntemler**;

- Histomorfolojik olarak tanı güçlüğü oluşturan olgularda
- Prekanseroz lezyonların erken tanısında
- Klinik için gerekli olan karsinom riskini belirlemede genetik çalışmalara göre daha az masraf ile katkısı olacağından, rutin pratikte kullanılmasının faydalı olacağı ve daha geniş çalışmalar yapılarak kolon poliplerinin sınıflandırılmasında kullanılabileceği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kumar W, Abbas A.K, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Çeviri: Sav A, Özdamar Ş.Ü. Hastalığın Patolojik Temeli. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri Ltd Şti. 2009;797-875.
2. Feldman M, Friedman L.S, Brandt L.J, Sleisenger M (eds). Sleisenger & Furdan's Gastrointestinal and liver Disease. Philadelphia: Saunders. An imprint of Elsevier, 2006; 577-672.
3. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti. 2003; 1-239.
4. Gönen Ö, Okan O. Kolon ve ince barsak tümörleri. İçinde İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, ve ark. (yazarlar). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1601-1618.
5. Suh S, Kang M, Kim M.Y et al. Korean Type 2 Diabetes Patients have Multiple Adenomatous Polyps Compared to Non-diabetic Controls. J Korean Med Sci. 2011; 26(9): 1196–1200.
6. Odze R.D, Noffsinger A.E. Neoplastic Diseases of the small and large intestines. In Silverberg S.G (ed) Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. China: Elsevier Inc, 2006; 1419-1464.
7. Bosman F.T, Carnerio F, Hruban R.H et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARCPress. 2010; 132-173.
8. Terry M.B.,Neugut A, Bostick A et al. Reliability in the Classification of Advanced Colorectal Adenomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 660.
9. Croos S, Betmouni S, Phl D. et al. What Levels of Agreement Can Be Expected Between Histopathologists Assigning Cases to Discrete Nominal Categories? A Study of the Diagnosis of Hyperplastic and Adenomatous Colorectal Polyps. Mod Pathol 2000;13(9):941–944.
10. Gundersen HJG. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones in memory of William R Thomson. J Microsc. 1986; 143: 3-45.
11. Cruz-Orive LM, Weibel ER. Recent stereological methods for cell biology: a brief survey. Cell Mol Psysiol 1990; 2: 48–56.

12. Gundersen HJG, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Soransen FB, Vesterby A, West MJ. The new stereological tools: Disector, fractionator, nucleator, and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96: 857–881.
13. T.W Sadler. *Langman's Medical Embryology*. Çeviri: A.Can Başaklar. *Medikal Embriyoloji*. Ankara: Palme Yayın Dağıtım Ltd.Şti. 2011; 209-235.
14. Borley N. Large intestine. In Standring S(ed). *Gray's anatomy, the anatomical basis of clinical practice*. Spain: Elsevier, 2008; 589-612.
15. Juan Rosai (ed). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, London: Elsevier Inc, 2004; 615-871.
16. Fahri Dere. (yazar). *Anatomi*. Adana: Okullar Pazarı Kırtasiye ve Tic. Pazarlama Ltd.Şti. 1994; 615-632.
17. Harpaz N, Saxena R. Large İntestine: Gastrointestinal Tract. In. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (eds). *Modern Surgical Pathology*. Philadelphia. Elsevier. 2003; 749-852.
18. Ross H.M, Pawlina W. ed. *Histology: a text and atlas with correlated cell and molecular biology*, China: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; 568-626.
19. Junqueira LC. Carneiro J. Kelly RO. *Basic Histology*. Çeviri: İnce S. *Temel Histoloji*. İstanbul: Barış Kitabevi. 1993; 336-370.
20. Milton S. Structural characterization of colonic cell types and correlation with specific functions. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 88-104.
21. Doğusoy G: Kalınbarsak endoskopik biyopsilerinde tanı zorlukları XV. Ulusal Patoloji Kongresi. 2001; 1: 393-397.
22. Kuşakçioğlu Ö. *Kolorektal Kanser Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. 2003; 1-239.
23. Horgan AF. Small intestine and colon. In Goldberg A, Stansby G (eds). *Surgical Talk Revision in Surgery*. London: Imperial College Press, 2005: 127-156.
24. Mills S.E. (ed). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins. Virginia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010;1250-1427.

25. Abraham SC, Singh VK, Yardley JH, et al. Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:500-507.
26. Dijkhuizen S M, Entius MM, Clement MJ, et al. Multiple hyperplastic polyps in the stomach: evidence for clonality and neoplastic potential. *Gastroenterology* 1997;112:561-566.
27. Torbenson M, Lee JH, Cruz-Correa M, et al. Sporadic fundic gland polyposis: a clinical, histological and molecular analysis. *Mod Pathol* 2002;15: 718-723.
28. Abraham SC, Montgomery EA, Singh VK, et al. Gastric adenomas: intestinal-type and gastric-type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal histology. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1276-1285.
29. Laxen P, Sipponen P, Ihamaki T, et al. Gastric polyps: their morphological characteristics and relation to gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1982; 90:221-228.
30. Lacobuzio-Donahue CA. Epithelial neoplasms of the colorectum. In Lacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA, Goldblum JR (eds). *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 367-394.
31. Colucci PM, Yale SH, Rall CJ. Colorectal polyps. *Clin Med Res* 2003; 1: 261-262.
32. Terzi C, Füzün M. Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. İçinde Sayek İ (yazar). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 1234–1242.
33. Nivatvongs S. Benign neoplasms of the colon and rectum. In Gordon PH, Nivatvongs S (eds). *Principles and Practice Surgery for the Colon, Rectum and Anus*. New York: Informa Healthcare, 2007: 451-488.
34. Goswami RS, Minoo P, Baker K, et al. Hiperplastic polyposis and cancer of the colon with gastrinoma of the duodenum. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 281-284.
35. O'Brien MJ, Yang S, Mack C, et al. Comparison of microsatellite instability, CPG island methylation phenotype, BRAF and K-ras status in serrated polyps in traditional adenomas indicate separate pathways. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1491-1501.
36. Yantis RK, Goldman H, Odze RD. Hyperplastic polyp with epithelial misplacement (inverted hyperplastic polyp): a clinicopathological and immunohistochemical study of nineteen cases. *Mod Pathol* 2001; 14: 869-876.

37. Eng C, Talbot IC, Burt R. Cowden syndrome. In Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. WHO Classification of Tumors, Pathology, and Genetics: Tumors of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press, 2000:132-134.
38. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1694-1702.
39. Schreiber IR, Baker M, Amos C, et al. The hamartomatous polyposis syndrome: clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-490.
40. Nugent KP, Talbot IZ, Hodgson SV, et al. Solitary juvenile polyp: not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterology* 1993;105:698-700.
41. Kalaycı G. Kolon Kanserleri, Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2002; 2: 1343–1359.
42. Aaltonen LA, Jarvin NH, Gruber SB. Peutz-Jeghers syndrome. In Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. WHO Classification of Tumors, Pathology, and Genetics: Tumors of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press, 2000 ;74-76.
43. Onccl M, Remzi FH, Church JM, et al. Course and follow-up of solitary Peutz-Jeghers polyps: a case series. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 33-35.
44. Katayama Y, Kimura M, Konn M. Cronkite-Canada syndrome associated with rectal cancer and adenomatous changes in colonic polyps. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 65-71.
45. Jessurun J, Paplanus SH, Nagle RB, et al. Pseudosarcomatous changes in inflammatory polyps of the colon. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:833-836.
46. Hamilton S.R, Aaltonen L.A. (eds). Pathology and Genetics Of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARCPress. 2000; 103-142.
47. Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90:353–365.
48. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, Smith JJ, Pound DC, Hawes RH, Helper DJ, Wiersema MJ, Langefeld CD, Li W. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender, and family history. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88:825–831.

49. Chen C.H, Liang K, Luen M et al. Is A Biopsy Necessary for Colon Polyps Suitable for Polypectomy when Performing A Colonoscopy? *Chang Gung Med J* 2011; 34:506-511.
50. Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, et al: Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology* 1991; 100:64.
51. Johnson DA, Gurney MS, Volpe RJ, et al: A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:969.
52. DiSario JA, Foutch PG, Mai HD: Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic average-risk men. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:941.
53. Williams AR, Balasooriya BAW, Day DW: Polyps and cancer of the large bowel: A necropsy study in Liverpool. *Gut* 1982; 23:835.
54. Eide TJ, Stalsberg H: Polyps of the large intestine in northern Norway. *Cancer* 1978; 42:2839.
55. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, et al: Adenomatous lesions of the large bowel: An autopsy survey. *Cancer* 1979; 43:1847.
56. Stemmermann GN, Yatani R: Diverticulosis and polyps of the large intestine: A necropsy study of Hawaii Japanese. *Cancer* 1973; 31:1260.
57. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zaubler AG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116:544–573.
58. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Vegetables, Fruits, Pulses (Legumes), Nuts, Seeds, Herbs, Spices. American Institute for Cancer Research; Washington, DC. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. 2007; 66–116.
59. Kono S, Imanishi K, Shinchi K, Yanai F. Relationship of diet to small and large adenomas of the sigmoid colon. *Jpn J Cancer Res*. 1993; 84:13–19.
60. Sinha R, Kulldorff M, Chow W-H, Denobile J, Rothman N. Dietary intake of heterocyclic amines, meat-derived mutagenic activity, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:559–562.

61. Anderson WF, Guyton KZ, Hiatt RA, Vernon SW, Levin B, Hawk E. Colorectal cancer screening for persons at average risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1126–1133.
62. Zahm S. H., Cocco P., Blair A. Tobacco smoking as a risk factor for colon polyps. *Am. J. Public Health.* 1991;81: 846-849.
63. Shinichi K, Kono S, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y, Imanishi K. Obesity and adenomatous polyps of the sigmoid colon. *J Cancer Res.* 1994; 85:479–484.
64. Kono S, Handa K, Hayabuchi H, Kiyohara C, Inoue H, Marugame T. Obesity, Weight Gain and Risk of Colon Adenomas in Japanese Men. *Jpn J Cancer Res.* 1999;90(8):805–811.
65. Wang YY, Lin SY, Lai WA, Liu PH, Sheu WH. Association between adenomas of rectosigmoid colon and metabolic syndrome features in a Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(9):1410–1415.
66. Kim JH, Lim YJ, Kim YH, Sung IK, Shim SG, Oh SO, Park SS, Yang S, Son HJ, Rhee PL. et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(8):1543–1546.
67. Chan T.L, Zhao W, Leung S et al. BRAF and KRAS Mutations in Colorectal Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas. *Cancer.* 2003; 63(15): 4878.
68. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1741–1750.
69. Siddiqui AA, Maddur H, Naik S, Cryer B. The association of elevated HbA1c on the behavior of adenomatous polyps in patients with type-II diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 2008; 53:1042–1047.
70. Witte JS, Longnecker M, Bird CL, Lee ER, Frankl HD, et al. Relation of vegetable, fruit and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. *Am J Epidemiol.* 1996;144:1015–1025.
71. Austin GL, Adair LS, Galanko JA, Martin CF, Satia JA, et al. A diet high in fruits and low in meats reduces the risk of colorectal adenomas. *J Nutr.* 2007;137:999–1004.
72. Sarkar D, Sharma A, Talukder G. Chlorophyll and cholophyllin as modifiers or genotoxic effects. *Mut Res.* 1994;318:239–247.

73. Lebe B, Küpeliöğlu A: Kolorektal adenomlardaki HGM ve MUC2 msin değişikliklerinin İmmnohistokimyasal yöntemle araştırılması ve karsinom gelişimindeki rolü: 54 olgu. The Turkish Journal of Pathology. 2001; 17: 38-42.
74. Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders. 2005: 797-875.
75. Smith D, Ballal M, Hodder R, Selvachandran SN, Cade D: The adenoma carcinoma sequence: an indoctrinated model for tumorigenesis, but is it always a clinical reality. Blackwell Publishing. 2006; 8: 296-301.
76. Houlston RS: What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. J Clin Pathol. Mol Pathol. 2001; 54: 206-214.
77. Huang CS, O'Brien MJ, Yang S: Hyperplastic polyps, serrated adenomas and the serrated polyp neoplasia pathway. Am J Gastroenterol. 2004; 99:2242-2255.
78. Behrens J: The role of Wnt signalling pathway in colorectal tumorigenesis. Biochemical Society Transactions 2005; 33: 672-675.
79. Losi L, Luppi G, Benhattar J: Assessment of K-ras, Smad4 and P53 gene alterations in colorectal metastases and their role in the metastatic process. Oncology Reports. 2004; 12: 1221-1225.
80. Deveci řD, Yce H, Etem E, Doğru O, zercan İ: Kolorektal kanserlerdeki kromozomal değişikliklerin tespiti. F.. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2004; 18: 175-180.
81. Lynch TH, Lynch J: Lynch syndrome: Genetics, naturel history, genetic caunseling and prevention. Journal of Clinical Oncology 2000; 18: 19-31.
82. Hirata K, Kanemitsu S, Nakayama N, et al: A novel germline mutation of MSH2 in a hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient with liposarcoma. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 193-196.
83. Howard CV, Reed MG. Unbiased Stereology: Tree dimensional measurement in microscopy. Oxford: Bios Scientific Publishers Guildford, UK. 1998; 39-64.
84. Unbiased Stereology: Tree dimensional measurement in microscopy. Oxford: Bios Scientific Publishers Guildford, UK. Sayfa: 39-64.

85. Ünal B, Aslan H, Canan S, Şahin B, Kaplan S. Biyolojik ortamlardaki objelerin sayımı yapılırken kullanılan eski (tarafalı) metotların önemli hata kaynakları ve çözüm önerileri. T Klin Tıp Bilimleri 2002; 22: 1–6.
86. Ünal B, Canan S, Aslan H, Şahin B, Çataloluk O, Kaplan S. Doku örneklerindeki obje sayılarının hesaplanmasında tarafsız stereolojik metotlar: fiziksel disektör. T Klin Tıp Bilimleri 2002; 22: 15–24.
87. Canan S., Şahin B., Ünal B., Aslan H., Bilgiç S., Kaplan S. Parçacıkların Toplam Sayısının Hesaplanması İçin Bir Metot: Parçalama. Türkiye Klinikleri Tıp bilimleri Dergisi Özel Sayısı; Stereolojide Temel Kavram ve Yöntemler 2002; 22(1): 30–46.
88. Anderson HR, Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. (1994). Estimation of the surface area and volume of the retinal capillary basement membrane using the stereologic method of vertical sections. Analytical and Quantitative Cytology and Histology 16: 253-260.
89. Mandarim-de-Lacerda CA., Stereological tools in biomedical research., An Acad Bras Cienc. 2007;79(1):51.
90. Anonim.Stereoloji Derneği web sayfası. Stereoloji Sözlüğü. Erişim:(<http://www.stereoloji.org/sozluk.html>). Erişim Tarihi: 05.01.2013.
91. Canan, S. Şahin, B., Odacı, E., Ünal, B., Aslan, H., Bilgiç, S., Kaplan, S. Toplam Hacim, Hacim Yoğunluğu ve Hacim Oranlarının Hesaplanmasında Kullanılan Bir Stereolojik Yöntem: Cavalieri Prensibi. Türkiye Klinikleri Tıp bilimleri Dergisi Özel Sayısı; Stereolojide Temel Kavram ve Yöntemler 2002; 22(1): 7–14.
92. Gundersen HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. J Microsc 1987; 147: 229–263.
93. West MJ. Stereological methods for estimating the total number of neurons and synapses: issues of precision and bias. Trends Neurosci 1999; 22: 51–61.
94. Gundersen HJG. Notes on the estimation of the numerical density of arbitrary particles: The edge effect. J Microscopy 1977; 111: 219–223.
95. Canan S., Çolakoğlu S., Şahin B., Ünal B., Aslan H., Kaplan S., içinde:Cavalieri Prensibi ile Hacim Hesaplanması, Sinir Biliminde Temel Metotlar ve Stereoloji Kursu, Kurs notları 27 Ekim-6 Kasım 2006 Erzurum, sf. 1-27.

96. Simsek N, Karadeniz A, Kalkan Y, Keles ON, Unal B. Spirulina platensis feeding inhibited the anemia- and leucopenia-induced lead and cadmium in rats. *J Hazard Mater.* 2009 May 30;164(2-3):1304-1309.
97. Unbiased Stereology, Three Dimensional Measurement in Microscopy, second edition, C.V. Howard & M.G. Reed, bios scientific publishers, Oxford 1998, p. 63.
98. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58: 71-96.
99. Fong TV, Chuah SK, Chiou SS, Chiu KW, Hsu CC, Chiu YC, Wu KL, Chou YP, Ong GY, Changchien CS. Correlation of the morphology and size of colonic polyps with their histology. *Chang Gung Med J* 2003; 26:339-343.
100. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.*2008; 37:1-24.
101. Lambert, R. et al. The management of patients with colorectal adenomas. In: Holleb, A. ed. *Third International Symposium on Colorectal Cancer*. New York, American Cancer Society, 1984; 43-52.
102. Morson, B.C. & Sobin, L.H. Histological typing of intestinal tumours. In: *International histological classification of tumours*, No. 15, Geneva, World Health Organization, 1976.
103. Bond J. H. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Ann. Int. Med.* 1993; 119: 836-843.
104. Atkin W. S., Morson B. C., Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N. Engl. J. Med.* 1992;326: 658-662.
105. Otchy D. P., Ransohoff D. F., Wolff B. G., Weaver A., Ilstrup D., Carlson H., Rademacher D. Metachronous colon cancer in persons who have had a large adenomatous polyp. *Am. J. Gastroenterol.* 1996;91: 448-454.
106. Noshirwani K. C., van Stolk R. U., Rybicki L. A., Beck G. J. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2000; 51: 433-437.
107. Liu H.H, Wu C.M, Peng Y et al. Prevalence of advanced colonic polyps in asymptomatic Chinese *World J Gastroenterol.* 2005 August 14;11(30):4731-4734.

108. Bariol C, Hawkins N, Turner J et al. Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. *Mod Pathol* 2003; 16 (5): 417-423.
109. Pendergrass C, Edeistein D, Hylind L et al. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(9): 1011-1015.
110. Nakamura T, Nakano G.I. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. *J Clin Pathol* 1985; 38:754-764.
111. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin.* 1997; 47:93-112.
112. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1975; 36:2251-2270.
113. Tung SY, Wu CS. Endoscopic treatment of colorectal polyps and early cancer. *Dig Dis Sci* 2001; 46:1152-1156.
114. Day DW, Morson BC. *The Pathogenicity of Colorectal Cancer.* Philadelphia: WB Saunders, 1978:58-71.
115. Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979;190:679-683.
116. Wasif N, Etzioni D, Maggard M et al. Trends, patterns and outcomes in the management of malignant colonic polyps in the general population of the United States. *Cancer* 2011; 117:931-937.
117. Bond JH. Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas. *Semin Gastrointest Dis* 2000;11:176-184.
118. Gurudu S, Heigh R, De Petris G et al. Sessile serrated adenomas: Demographic, endoscopic and pathological characteristics. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(27): 3402–3405.
119. Elias H, Hyde D, Mullens R et al. Colonic adenomas:stereology and growth mechanisms. *Diseases of the colon & rectum.*1981; 24 (5).331-342.
120. Pesce C. M, Colacino R.Relative growth of adenomatous polyps of the colon. *Steology and allometry of multiple polyposis.* *Virchows Arch A* 1987; 412:151-154.

121. Lane N, Lev R. Observations on the origin of adenomatous epithelium of the colon. Serial section studies of minute polyps in familial polyposis. *Cancer* 1963; 16:751-764.
122. Corazza GR, Frazzoni M, Dixon MF et al. Quantitative assessment of the mucosal architecture of jejunal biopsy specimens: a comparison between linear measurement, stereology, and computer aided microscopy. *J Clin Pathol* 1985; 38:765-770.
123. Meijer GA, Fleege JC, Beak JP. Stereoloical assesment of architectural changes in dysplastic epithium of colorectal adenomas. *Pathol Res Pract.* 1994;190(4):331-341.
124. Müller O. The quntitation of the rat gastric mucosa by morphometric methods. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984;101:1-6.
125. Casotti G. Luminal Morphology of the Avian Lower Intestine: Evidence Supporting the Importance of Retrograde Peristalsis for Water Conservation. *The Anatomical Record* 2001;289-296.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ERZURUM

Dr. Ferah TUNCEL DALOĞLU

Dekanlık makamının 12.04.2013 Tarih ve 1565 sayılı yazıları ile gönderilen Patoloji anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Ferah TUNCEL DALOĞLU' ya ait "Gastrointestinal sistem poliplerinde stereolojik çalışmaların yeri" isimli tez tarafımızdan incelendi.

Amaç, genel bilgiler, materyal ve metot, bulgular ve tartışma ve sonuç bakımından yeterli nitelikte olup, doyurucu ve güncel literatür kullanımı ile bu tezin uzmanlık tezi için yeterli olabileceği kanaatine varıldı.

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 05.02.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 30.04.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 30.04.2013

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Nesrin GÜRSAN

Jüri : Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU

Jüri : Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN

Jüri : Prof. Dr. M.İlhan YILDIRGAN

Jüri : Prof. Dr. Yılmaz AKSOY

Jüri : Yrd.Doç.Dr.Sare ŞİPAL

Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

ERZURUM