

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KOLON POLİPLERİNDE PROLİFERATİF İNDEKS (Kİ 67) VE SUPRESÖR GEN
(P53) DEĞERLENDİRİLMESİ**

**THE EVALUATION OF PROLİFERATIVE İNDEX (Kİ 67) AND SUPPRESSOR
GENE (P53) EXPRESSION İN COLON POLYPS**

Dr. Mürüvvet AKÇAY

UZMANLIK TEZİ

Trabzon-2012

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KOLON POLİPLERİNDE PROLİFERATİF İNDEKS (Kİ 67) VE SUPRESÖR GEN
(P53) DEĞERLENDİRİLMESİ**

**THE EVALUATION OF PROLİFERATİVE İNDEKS (Kİ 67) AND SUPPRESSOR
GENE (P53) EXPRESSION İN COLON POLYPS**

Dr. Mürüvvet AKÇAY

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN

Trabzon-2012

ÖNSÖZ

Bu çalışmada benden desteğini esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'a, yardımlarından dolayı sayın Prof.Dr.Ümit Çobanoğlu'na ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gamze Çan'a , bölümdeki asistan arkadaşlarımla patoloji çalışanlarına ve çok sevdiğim aileme teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
TABLOLAR LİSTESİ	V
RESİMLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Embriyoloji	2
2.2. Anatomi.....	2
2.3. Histoloji.....	5
2.4. Hücre Siklusu.....	7
2.5. Ki 67(MIB-1)	9
2.6. P53	10
2.7: Kolon Ve Rektum Tümörlerinin DSÖ 2010 Sınıflandırması	12
2.8: Patoloji Raporunun Mutlaka İçermesi Gereken Bulgular.....	13
2.9: Adenomatöz Polip.....	14
2.10: Kolon ve Rektumun Serrated Polipleri	16
2.10.1: Hiperplastik Polipler.....	19
2.10.2: Sesil Serrated Adenom/Polip.....	19
2.10.3: Traditional Serrated Adenom	19
3. MATERYAL METOD	22
4.BULGULAR.....	23

5.RESİMLER.....	28
6 .TARTIŞMA.....	40
7. SONUÇ.....	45
ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kalın barsak, kolon duvarı enine kesit (4)	5
Şekil 2: Kalın barsak: Kolon ve mezenter genel görüntü, enine kesit (4).....	6
Şekil 3: Hücre siklusunun belirleyici noktaları (5).....	8
Şekil 4 Normal, HP, SSA/P proliferasyon ve maturasyon zonları(10,13,14)	10
Şekil 5: Genom bütünlüğünün sağlanmasında p53'ün rolü(7).....	11
Şekil 6: Adenomda İnvazyon Dereceleri	14
Şekil 7: Sesil poliplerin iki tipinin (HP ve AP) ve adenomların iki tipinin (pedinküllü ve sesil) çizimsel gösterimi. Pedinküllü adenomların Tübüler yapısı ile sesil adenomların villöz yapısı arasında zayıf bir benzerlik göze çarpmakta (7).	16

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:	12
Tablo 2:	13
Tablo3: Kolon Polipleri	18
Tablo 4: Olguların tanılarına göre dağılımı	23
Tablo 5: Olguların tanılarına göre cinsiyet dağılımı.....	23
Tablo 6: p53 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları	23
Tablo 7: p53 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları.....	24
Tablo 8: Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları	24
Tablo 9: Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları.....	24
Tablo 10: Ki67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları	24
Tablo 11: Ki67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları.....	25
Tablo 12: p53 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları	25
Tablo 13: p53 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları.....	25
Tablo 14: AP ve HP'de Ki67 ile karşılaştırmalı olarak kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları	25
Tablo 15: AP ve HP'de p53 ile karşılaştırmalı olarak kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları	26
Tablo 16: Tüm olgularda Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları	26
Tablo 17: Tüm olgularda Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları	26
Tablo 18: Tüm olgularda p53 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları	27
Tablo 19: Tüm olgularda p53 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları	27

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Adenomatöz polip (AP) (HEX4).....	28
Resim 2: AP'de çekirdeklerde tabakalanma artışı, hiperkromazi görülmekte (HEX40).....	28
Resim 3: AP'de Ki 67 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (Ki 67X4).....	29
Resim 4: AP'de Ki 67 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (Ki 67X40).....	29
Resim 5: AP'de p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (p53X4).....	30
Resim 6: AP'de p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (p53X40).....	30
Resim 7: Hiperplastik polip (HP) Kriptlerde kistik genişlemeler ve dismorfizm (ok)dikkati çekmekte (HEX4).....	31
Resim 8: İleri büyütmede Resim 7'de gösterilen HP'deki dismorfik kript yapıları (HEX40).....	31
Resim 9: HP'de Ki 67 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (ok) (Ki 67X4).....	32
Resim 10: İleri büyütmede Resim 9'da gösterilen HP'deki Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonunda boyanma (Ki 67X20).....	32
Resim 11: HP'de p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (ok) (p53X4).....	33
Resim 12: İleri büyütmede Resim 11'de gösterilen HP'deki p53 ile kriptlerin ½ alt zonunda boyanma (p53X20).....	33
Resim 13: Sesil serrated adenom(SSA) testere dişi görünümlü kriptler izlenmekte (HEX4).....	34
Resim 14: SSA. İleri büyütmede kript yapılarının görünüşü (HEX20).....	34
Resim 15: SSA'da Ki 67 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (ok) (Ki 67X4)..	35
Resim 16: SSA. İleri büyütmede Resim 15'de gösterilen SSA'da kriptlerin ½ alt zonunda Ki 67 boyanması (Ki 67X20).....	35
Resim 17: SSA'da p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (p53X4).....	36

Resim 18: SSA İleri büyütmede Resim 17’de gösterilen SSA’daki kriptlerin ½ alt zonunda p53 boyanması (p53X20).....	36
Resim 19: Displazik sesil serrated adenom(DSA)’da solda HP ve sağda AP birlikteliği (HEX4)	37
Resim 20: DSA İleri büyütmede solda HP,sağda AP birlikteliği (HEX40)	37
Resim 21: DSA’da Ki 67 ile yapılan immünhistokimyasal boyama (ok) (Ki 67X4)..	38
Resim 22: DSA İleri büyütmede Resim 21’de gösterilen DSA’daki kriptlerin ½ alt zonunda Ki 67 boyanması (Ki 67X20).....	38
Resim 23: DSA’da p53 ile yapılan immünhistokimyasal boyama (ok) (p53X4).....	39
Resim 24: DSA İleri büyütmede Resim 23’de gösterilen DSA’daki kriptlerin ½ alt zonunda p53 boyanması (p53X20).....	39

KISALTMALAR:

DSÖ	:Dünya sağlık örgütü
AP	:Adenomatöz polip (adenom)
HP	:Hiperplastik polip
SSA/P	:Sesil serrated adenom / polip
TSA	:Traditional serrated adenom
GCHP	:Goblet hücrelerinden zengin Hiperplastik polip
MVHP	:Mikroveziküler Hiperplastik polip
MPHP	:Müsinden fakir Hiperplastik polip
MSI	: Mikrosatellit instabilite
MSI-H	: Yüksek mikrosatellit instabilite
P	:Anlamlılık düzeyi

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Nonneoplastik olarak kabul edilen bazı polip tiplerinin yakın geçmişte prekanseröz değişiklikler taşıdığı saptanmıştır.Eski sınıflandırmaya göre mikst hiperplastik adenomatöz değişiklikler gösteren polipler, serrated adenomlar bunlara örnek olarak gösterilebilir.

Kolon adenokarsinomları genellikle polipler üzerinden gelişmektedir.Bu nedenle maligniteye dönüşüm riski olan poliplerin saptanması ileride gelişecek malignite açısından kesin tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır.

Çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2007-2010 yıllarına ait 142 kolon polibi vakası retrospektif olarak taranmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son sınıflandırmasına göre kolon polipleri yeniden sınıflandırılmıştır.Nonneoplastik olduğu kabul edilen polip tiplerinde de displazik alanların varlığı,dismorfizmin bulunuşu ve ayrıca moleküler genetik çalışmaların ışığında farklı bir yolakla maligniteye dönüşümün olabileceğine ait kanıtlar bulunmuştur.Kolorektal poliplerde immünohistokimyasal olarak Ki 67 aktif proliferasyon varlığı ve kripte bulunduğu zon alanları, ve p53 ekspresyonları ile gen mutasyon varlığı incelenmesi ve preneoplastik olan polip tiplerinin morfolojileri ile kıyaslı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. Embriyoloji:

Proksimal kolon, çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal kısmı; embriyolojik orta barsaktan kaynaklanır. Transvers kolonun distali, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum ; embriyolojik son barsaktan kaynaklanır. Kolon; kompleks seri rotasyonları ile abdominal kavitede son pozisyonunu almaktadır.

2.2. Anatomi:

Kalın barsak; apendiks, çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum diye bölümlere ayrılır. Kalın barsak rezervuardır, barsak içerikleri distale doğru ilerler, sıvı ve elektrolitler absorbe edilir, bazı maddeler lümeneye sekrete edilir. Eliminasyon işlemi lumbrikasyon özelliğindeki mukus ile hızlandırılır, mukus ayrıca luminal içerikten mukozayı korur. İnce barsak gibi, kalın barsakta immün ve endokrin fonksiyonlara sahiptir. İmmün fonksiyonlar; apendiks ve rektumdaki belirgin lenfoid foliküllerle ilişkilidir. Endokrin fonksiyonları; endokrin hücre popülasyonu ile ilişkilidir

Kolon, ileoçekal valvden anüse kadar uzanır. Yaklaşık olarak 150cm uzunluktadır, çapı ince barsaktan büyüktür. Çekum, en büyük çaplı aynı zamanda en ince duvarlı kısımdır, sağ iliak fossaya yerleşmiştir. Kolonun çapı distale doğru azalır, sigmoid kolonun lümeni, çekuma göre oldukça küçüktür. Rektumda çap yeniden genişler(1). Çıkan kolon 12.5-20 cm uzunluktadır. Ön, iç ve dış yüzleri periton ile örtülüdür. Arka yüzü karın arka duvarı ve sağ böbreğin alt kutbu ile temas halindedir. Hepatik fleksura, çıkan kolon karaciğerin altına gelince keskin bir köşe ile sola aşağıya öne doğru iner. Arkada sağ böbreğin alt kutbunun ön yüzü ile komşudur.

Transvers kolon, 40-50cm uzunluktadır. İlk 10-12cm'lik kısmında ön yüzünü periton örter. Arka tarafta sırasıyla, sağ böbrek, duodenumun inen parçası ve pankreas başına gevşek bağ dokusu ile yapışmış haldedir. Bundan sonraki kısımda transvers kolonun her yanı periton ile sarılıdır. Splenik fleksura, bu sağ köşeye göre daha dar bir açı yapar, daha yukarıdadır. Ön yüzü periton ile örtülüdür. Arkada, sol böbreğin ön yüzü ile direkt temas halindedir. Ligamentum Phrenicocolicum ile diafragmaya bağlıdır.

İnen kolon aşağıya ve içe doğru inerek crista iliaca sinistra hizasına kadar gelir.Burada sigmoid kolon adını alır.Ön, iç ve dış yüzleri karın arka duvarından gelen periton ile örtülüdür.Arka yüzü sol böbrek, m.quadratus lumborum, m.transversus abdominis ile komşudur.

Sigmoid kolon, inen kolon ile rektum arasındaki kolon segmentidir.15-60cm uzunluktadır.Sol crista iliak'a kenarından başlayıp 3. Sakral vertebra hizasına kadar uzanır, iliak ve pelvik kısımlara ayrılır. Sakrumun 3.parçası önünde rektum ile birleşir.Periton sigmoid kolonun her tarafını sarar, ortada bir mezokolon oluşturur(2).

Kolon'un arterleri:Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ kısmının arterleri A.mesenterica superior'dan gelir.Aşağıdan yukarıya doğru,A.ileocolica, A.colica dextra ve A.colica media'yı verir(1).A.iliocolica, apendiks ve ileumun son kısımları ile çekumu besler, A.colica dextra ise çıkan kolonu besler.A.colica media ile anastomoz yapar.Bu sonuncu arter, hepatik fleksura ile transvers kolonun sağ yarısını besler.A.colica sinistra ile ağızlaşır (2). Transvers kolonun sol kısmı, inen kolon, sigmoid kolon,rektumun büyük kısmı'nın arterleri A.mesenterica inferior'dan gelir(1). Aşağıya doğru giderken ilk önce A.colica sinistra'yı verir.Bu transvers kolonun sol yarısını, splenik fleksura'yı ve inen kolonu besler.Biraz aşağıda A.sigmoidea'yı verir.Bu inen kolonu ve sigmoid kolonu besler.Daha aşağıda a.haemorhoidalis superior'u verir.Oda A.haemorhoidalis media ve A.haemorhoidalis inferior dalları ile birleşir . Anorektal bölge bu 3 arter ile beslenir(2).

Kolon'un venleri:Çekum,çıkan kolon ve transvers kolonunun bir kısmının venöz drenajı, V.mesenterica superior ile sağlanır.V.lienalis ile birleşerek V.porta'yı oluştururlar.Sol kolonun venleri, V.mesenterica inferior'u oluşturur ve V.lienalis'e dökülür(1).

Porto kaval anastomozlar: Portal sistemin belli bölgelerde kaval sistem ile bağlantıları vardır. Portal sistemde basınç artışı olduğunda bu anastomozlar belirginleşirler ve portal sistemdeki kanı kaval sisteme aktarmaya çalışırlar. V. porta'da kapakçık yoktur. Basınç artışı homojen dağılır. Komplikasyonlara yol açan 4 bölge önemlidir.

- a. **Özefagus çevresindeki anastomozlar:** Mide fundusundan ve V. Gastrika sinistradan gelen kan bu anastomozlar sayesinde V. Azygos ve V. Cava Superior'a taşınır. Özefagus varis kanamaları denen olay bu anastomozlardan kaynaklanır.
- b. **Dalak civarı anastomozlar:** Bu anastomozlar portal sistemin özellikle de dalağın venöz kanını bir taraftan kısa gastrik venler - mide fundusu venleri - özefagus çevresi venler ve diyafragmatik venler yoluyla V. Cava Sup.'a taşıdığı gibi, Splenorenal anastomozlarla V. Cava Inf.'a taşır.
- c. **Hemoroidal Anastomozlar:** Bu anastomozlar V. mezenterika Inf. dallarının Kaval sistemle bağlantısını sağlar. Klinikte Hemoroidlerin oluşumuyla saptanır. (Sup. Rectal Hemoroidal ven V. mez. Inf.'a boşalırken, inf. Rectal Ven V. Cava inf.'a boşalır).
- d. **Karın duvarı anastomozları:** Umblikal ve periumblikal venler aracılığıyla portal kan, superior ve inferior Vena Kava'ya akabilir. Periumblikal venlerin genişlemesi karında "Meduza başı" görünümüne yol açar.
- e. **Retroperitoneal anastomozlar(3).**

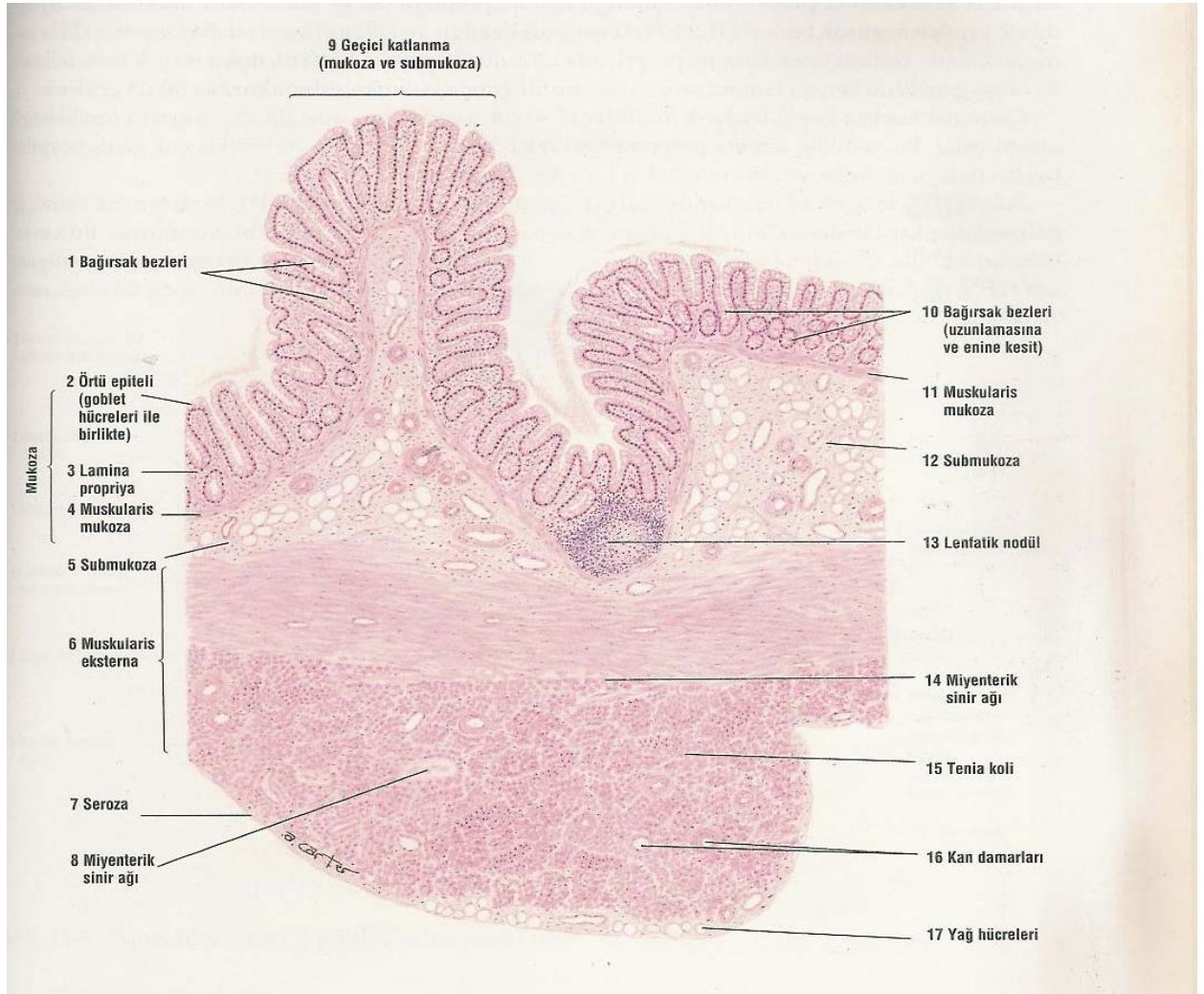
Kolon'un lenf drenajı:Kolon ve rektumun lenf yolları birbiri ile bağlantılı iki grup yapar.Birisi intramural, diğeri ektramural lenf yollarıdır.Intramural olanlar, barsak duvarının submukoza ve subseroza tabakalarında devamlı pleksuslar oluşturur.Bunlar ektramural lenfatiklere boşalır.Ektramural lenfatikler, kolon ve rektumun kan damarlarına komşuluk eden lenf kanalları ve lenf bezlerinden oluşur(2).Lenf bezleri 4 grupta toplanır.1-Epikolik lenf bezleri; bunlar kolon duvarı üzerine oturmuşlardır. 2-Parakolik lenf bezleri; bunlar kolonun iç kenarı boyunca ve ona yakın olarak dizilmişlerdir.3-İntermediate bezler;kolonun asıl damarları etrafında bulunurlar.4-Principal bezler; A.mesenterica superior ve A.mesenterica inferior kökü etrafındaki bezlerdir(1).

Kolon'un sinirleri:Sempatik ve parasempatik olarak otonom sinir sisteminden dallar alırlar.Parasempatik sinirler kolon ve rektumun peristaltik hareketlerini uyarırlar, arttıırırlar. Sempatik sinirler ise peristaltik hareketlerini baskılar.Sağ kolon'un

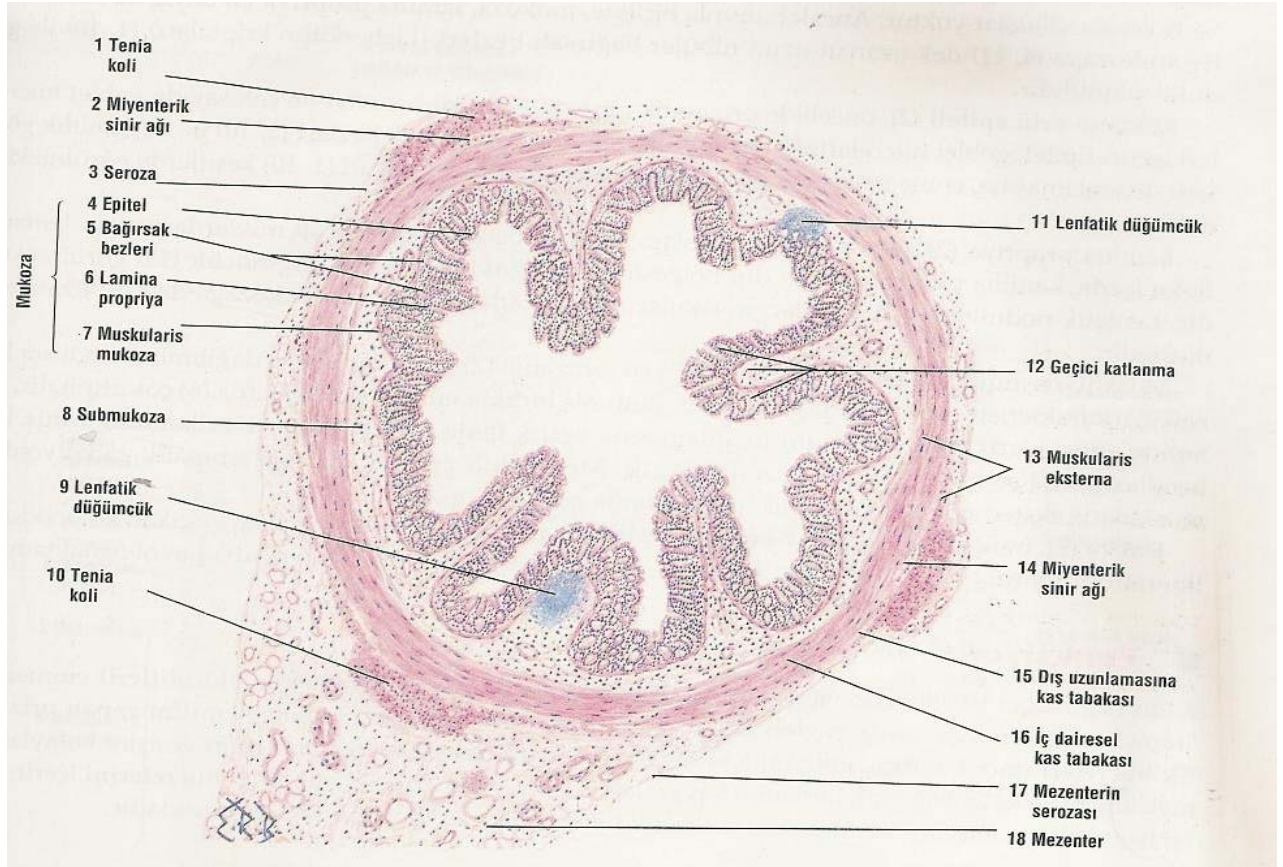
parasempatik inervasyonu sağ N.vagus'dan gelir, sempatik inervasyonu ise superior mezenterik ganglia kaynaklıdır.Sol kolon ve rektumun parasempatik sinirleri sakral otonom veya nervi erigentes denilen sinirlerdir(3).Her iki taraftaki 2-3-4.foramina sakralis anteriordan çıkarken onlardan ayrılırlar.Sempatik sinirler medulla spinalisin ilk 3 lumbal segmentinin columna lateralisinden başlar(2).

2.3. Histoloji:

Lümeni olan tüm sistemlerde olduğu gibi sindirim kanalında da lümeden serozaya doğru 1)tunika mukoza, 2) tunika submukoza, 3)tunika muskularis, 4)tunika seroza olmak üzere 4 histolojik tabaka bulunmaktadır (Şekil 1) Bu tabakalar kolon epitel, bağ dokusu ve düz kasdan oluşmaktadır(4).



Şekil 1: Kalın barsak, kolon duvarı enine kesit (4)



Şekil 2:Kalın barsak:Kolon ve mezenter genel görüntü, enine kesit (4)

1)Tunika Mukoza: Prizmatik yüzey epiteli, Lieberkühn kriptleri, lamina propriya , muskularis mukozadan oluşmaktadır. Bu tabakalar ince barsak tabakaları ile süreklilik gösterir. Kolonun örtü epiteli prizmatik olup, ince çizgili kenarlar ve çok sayıda Goblet Hücresi içerir(4).

2) Tunika Submukoza: Bağ dokusu hücre ve lifleri,çeşitli kan damarları, sinirler, Auerbach sinir pleksusundan oluşmaktadır.Kolon mukozasının lümen yüzeyi düzgündür.Bununla birlikte, kolonun gergin olmadığı durumlarda mukoza ve submukoza çok sayıda geçici katlanmalar gösterir. Lamina propriya ve submukoza tabakalarında değişik boyutta lenfatik nodüller ve diffüz lenfoid doku bulunmaktadır(Şekil 2).

3) Tunika Muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki düz kas tabakası ile Meissner sinir pleksusundan oluşmaktadır.İç sirküler tabaka süreklilik gösterirken ,dış longitudinal tabaka tenia koli adını alan 3 adet geniş, uzunlamasına bandlar şeklinde sıkı bir düzen gösterir.

4) Tunika Seroza (viseral periton ve mezenter) transvers kolon ve sigmoid kolon bölgelerini örtmektedir.

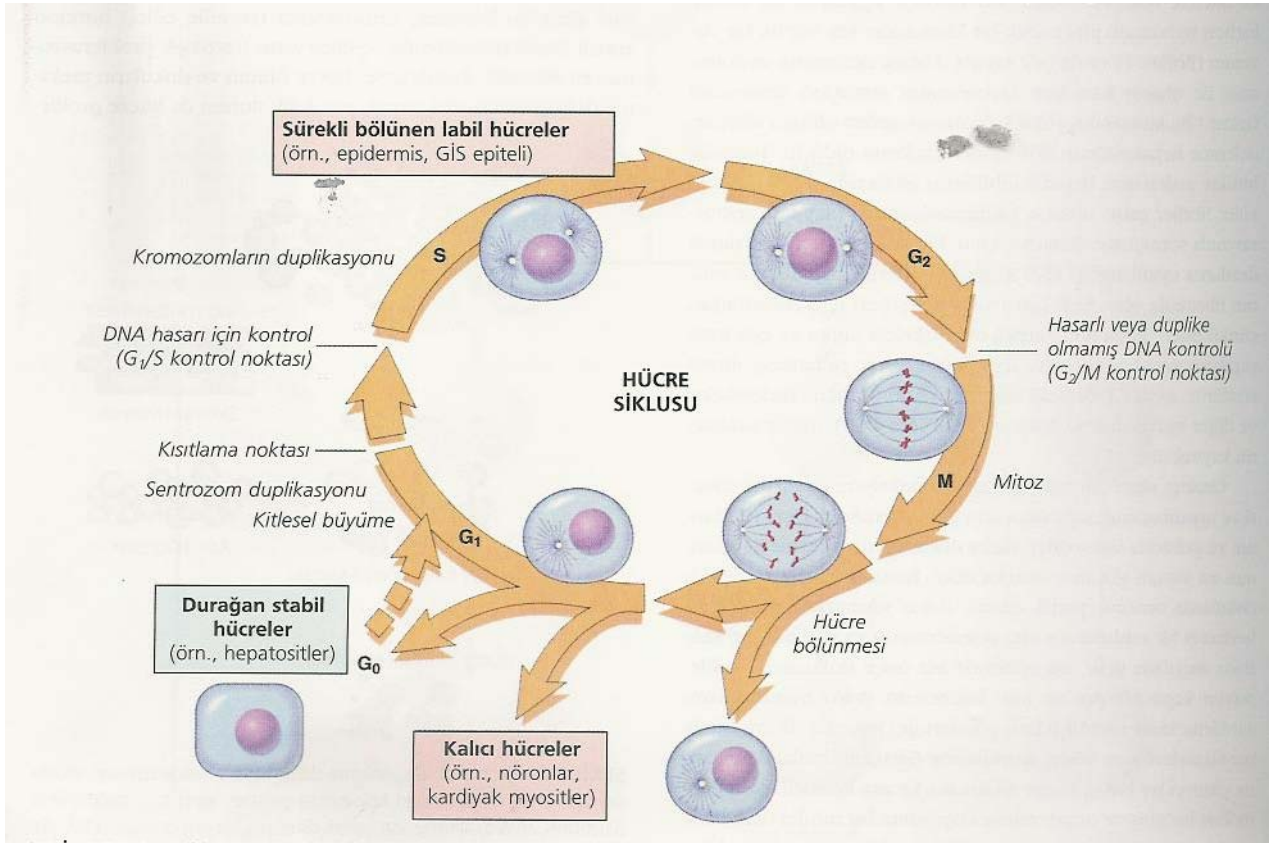
2.4. Hücre Siklusu:

G1 (presentetik),S (DNA sentezi),G2 (premitotik) ve M (mitoz) fazlarını içerir.(Şekil 3).Durağan hücreler G0 denen fizyolojik durumdadır.Dokular esas olarak G0'daki durağan hücrelerden oluşabilirler ama matür dokuların çoğu devamlı bölünen hücreler ve nadiren sıklusa giren durağan hücrelerden oluşan bazı kombinasyonlar içerir. Kök hücrelerin daha ileride tanımlanan özgün nitelikleri vardır. Dokular proliferasyon aktivitelerine göre üç gruba ayrılırlar.

1)Sürekli bölünen dokularda (labil dokular) hücreler yıkılanları yerine koyarak hayat boyu proliferate olurlar.Bu dokular derinin,oral kavitenin,vajinanın ve serviksin çok katlı skuamöz yüzeyleri gibi yüzey epitellerini,vücuttaki tüm glandların salgı duktuslarının döşeyici epitelinin (örneğin tükürük bezleri,pankreas,safra yolları gibi),gastrointestinal traktus ve uterusun kolumnar epitelinin,üriner traktusun transisyonel epitelinin ve kemik iliği ile hematopoetik dokuları kapsar.Bu dokuların çoğunda matür hücreler, sınırsız proliferasyon kapasitesi olan ve türevleri çeşitli yönlerde diferansiasyona gidebilen kök hücrelerden gelişirler.

2)Durağan (stabil) dokuların normalde düşük replikasyon düzeyleri vardır, ancak bu dokulardaki hücreler uyarana yanıt olarak hızla bölünmeye gidebilirler ve bu nedenle de orijinal dokuyu yerine koyabilme becerisindedirler.Hücre siklusunun G0 fazında oldukları düşünülür,fakat G1'e girmeleri için uyarılabilirler.Karaciğer, böbrek ve pankreas parankim hücreler; fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi mezenkimal hücreler; vasküler endotelial hücreler ve dinlenmedeki lenfositlerle diğer lökositler bu kategoridedirler.Stabil hücrelerin rejeneratif kapasiteleri en iyi,karaciğerin parsiyel hepatektomi ve akut kimyasal zedelenme sonrası rejenere olma yeteneği ile örneklenebilir.Fibroblastlar, endotelial hücreler,düz kas hücreleri,kondrositler ve osteositler yetişkin memelide durağan hücrelerdir ama zedelenmeye yanıt olarak proliferasyon gösterirler.Özellikle fibroblastlar bu bölümde daha sonra tartışılacak olan inflamasyona bağ dokusu yanıtını oluşturacak şekilde yaygın olarak proliferate olurlar.

3) Bölünmeyen (kalıcı) dokular hücre siklusunu terk etmiş ve doğumdan sonraki (postnatal) yaşamda mitotik bölünmeye gidemeyen hücreleri içerirler. Bu gruba nöronlar ile iskelet ve kalp kası hücreleri dahildir. Eğer santral sinir sistemindeki nöronlar yıkılırsa doku genellikle santral sinir sisteminin destek elemanları, glial hücrelerin proliferasyonu ile yerine konur. Ancak yakın zamandaki sonuçlar, yetişkin beyinde nörogenezin kök hücrelerden oluşabileceğini göstermiştir. Matür iskelet kası hücrelerinin bölünmemesine rağmen endomisial kılıflara tutunan satellit hücrelerin diferansiasyonu sayesinde iskelet kası biraz rejeneratif kapasiteye sahiptir. Eğer kopmuş kas fibrillerinin uçları sıkıca karşı-karşıya getirilirse memelilerde kas rejenerasyonu mükemmel olabilir, fakat bu olağan koşullarda nadiren elde edilebilen bir durumdur. Kardiyak kas eğer varsa da çok sınırlı rejeneratif kapasiteye sahiptir ve myokardiyal infarkta olabileceği gibi büyük bir kalp kası zedelenmesi skar oluşumu ile sonuçlanır(5)



Şekil 3: Hücre siklusunun belirleyici noktaları (5)

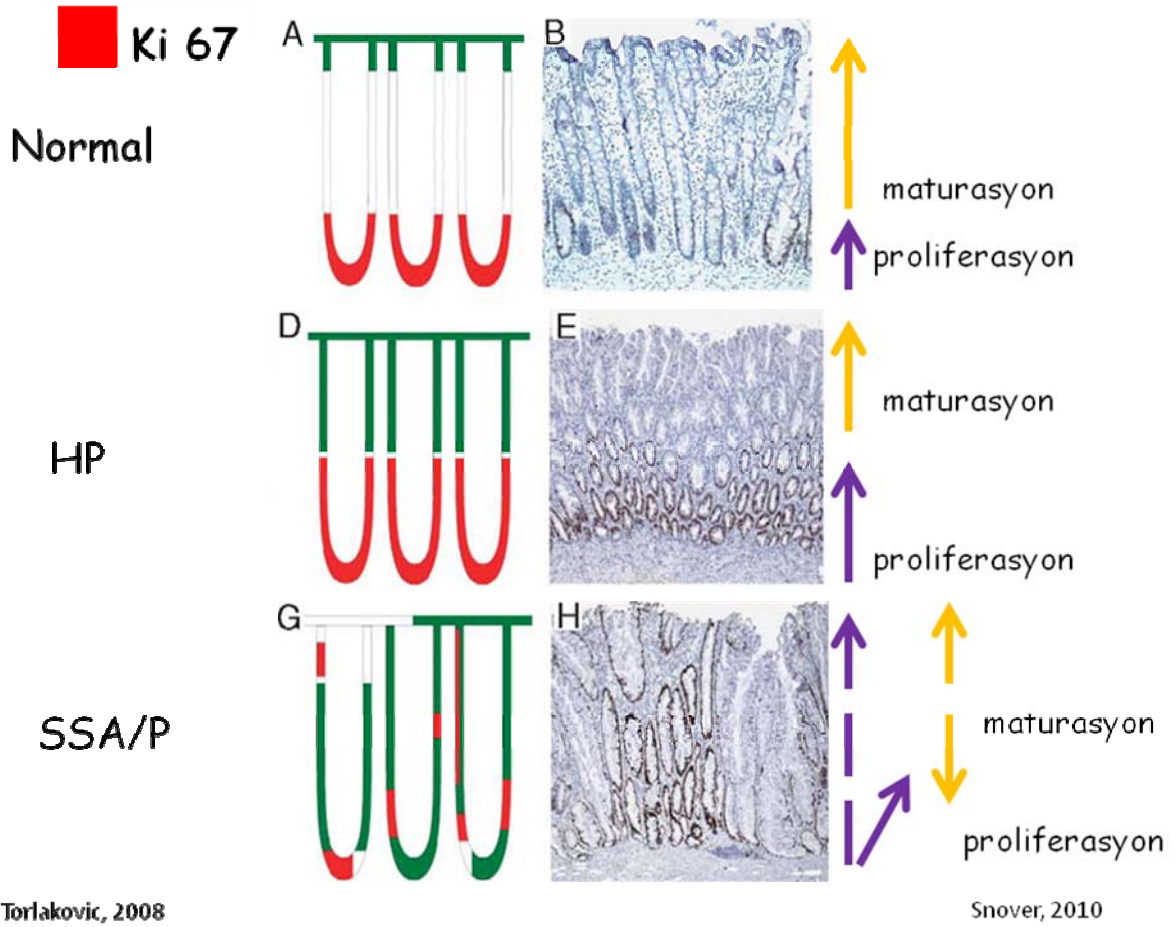
Neoplazmlar genellikle çoğalma gücü yaşam boyu süren ve çeşitli farklılaşma biçimleri gösteren labil hücrelerden köken almaktadırlar. Sindirim kanalı ve rezervuar görevi bulunan kolon epiteli dış ortamdan alınan çeşitli etkenlere bu arada mutajenlere maruz kalmakta sürekli çoğalması nedeniyle mutasyona uğramaktadır. Sağlıklı kolon epiteline kıyasla polip epiteli daha hızlı proliferasyon olduğundan mutasyon olasılığı artmaktadır. Bu nedenle kolon polip (adenom)-adenokarsinom gelişimi mutasyonların birbirini izlemesiyle gerçekleşen aşamalı karsinogeneze iyi bir örnektir.

2.5. Ki 67(MIB-1):

Ki 67; G1,G2,M ve S proliferatif fazlarında eksprese olan nükleer nonhiston proteinine yanıt veren bir antijendir. Genellikle mitoz sayısı ve Ki 67 arasında iyi bir korelasyon mevcuttur(6). Hücre proliferasyonu ile ilişkili bir antijendir, kolonik kriptlerin erken büyüme anormalliklerinde faydalı bulunmaktadır(7). Ki 67 yüksekliği , kemoterapiye cevap açısından kötü prognoz işaretidir(8).

Normal yaşam sürecinde kolon kriptlerinin bazal zonlarında proliferasyon lümeneye doğru kript boyunca maturasyon ve yüzeyde dejenerasyonla deskuamasyon görülür. Oysa poliplerde proliferasyon zonunun lümeneye doğru kaydığı yada düzensiz dağılım gösterdiği saptanmıştır.(Şekil 4) .Normalde Ki 67 kriptin bazalini boyamaktadır(9).

Adenomda proliferatif zon kriptin üst kısmına doğru dağılım yapar. Klasik HP'de proliferasyon hücreleri, normal mukozadakine benzer şekilde kriptlerin bazal zonunda bulunmaktadır. SSA'nın proliferatif zonu, HP'deki gibi bazalde seyrederek. SSA'nın, HP'ye göre proliferatif indeksi yüksektir(10). TSA'da diffüz p53 ekspresyonu görülür. HP ve SSA'da p53 ekspresyonu daha sıklıkla kriptlerin alt 1/3 kısmında sınırlıdır(11). TSA'da Ki 67 ekspresyonu görülmemektedir(12).

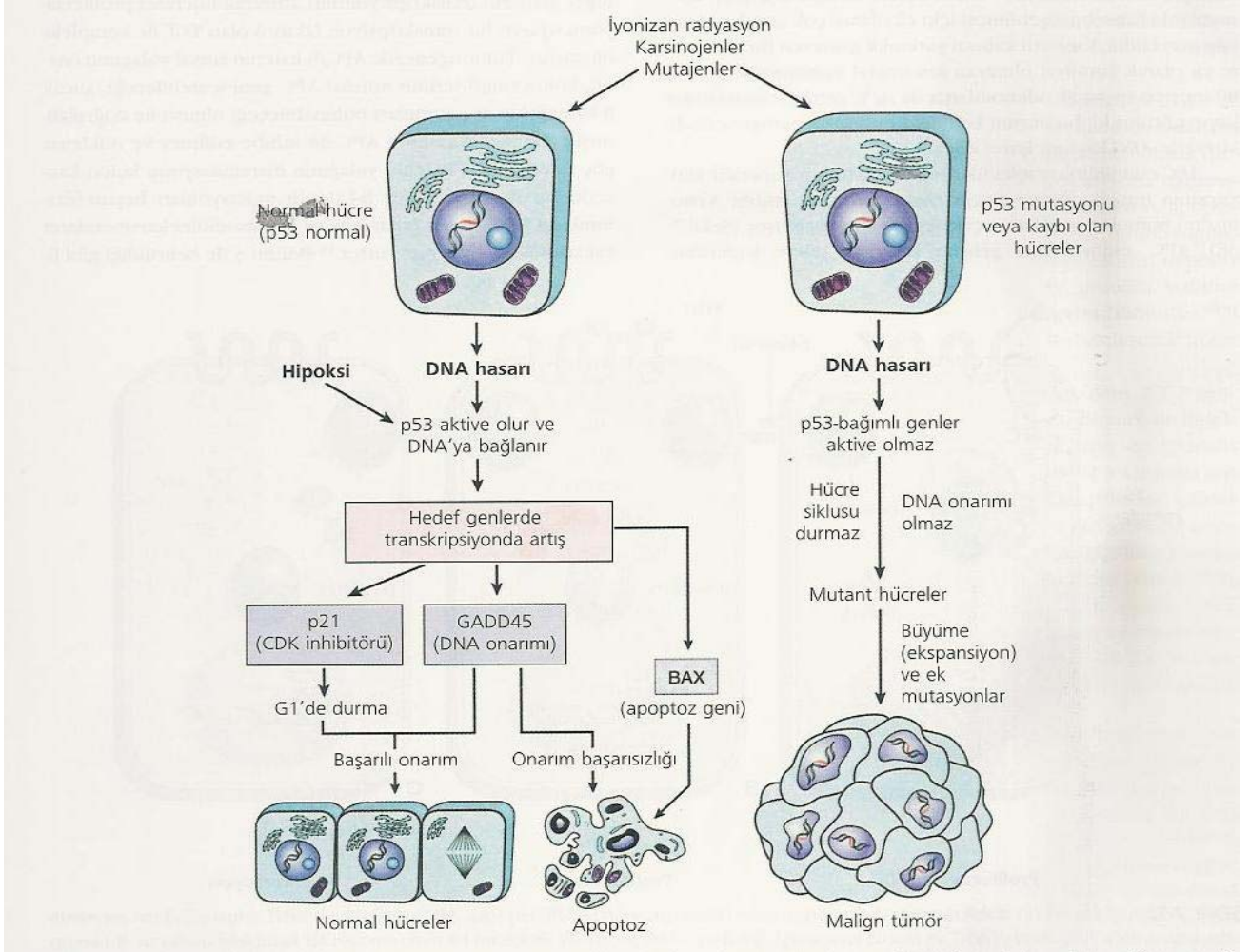


Şekil 4 Normal, HP, SSA/P proliferasyon ve maturasyon zonları(10,13,14)

2.6. P53:

Hücre siklusunu regüle eden bir transkripsiyon faktörüdür(11), çoğu çalışmada kötü prognozu gösteren bir markırdır(8).Kromozom 17p13.1'de lökaleze p53 geni insan tümörlerinde genetik değişikliğin en sık hedefidir.Tümörlerin %50'sinden biraz fazlası bu gende mutasyon taşır.Kansere bağlı ölümlerin üç önde gelen nedeni olan akciğer, kolon, meme kansinömları da dahil olmak üzere hemen her kanserde p53 gen aktivitesinde homozigot kayıp bulunur(15).p53 mutasyonlarının çok çeşitli insan tümörlerinde sık görülmesi durumu p53 proteininin kanser oluşumuna karşı kritik bir bekçi fonksiyonu gösterdiğini desteklemektedir.p53 hücre hasarı ile DNA onarımı, hücre siklusunun durdurulması ve apopitoz arasında bağlantı kurar.DNA hasarına yanıt olarak hasara duyarlı olan ve DNA onarımında görev alan genler aracılığı ile fosforile olur.p53 siklusun G1'de durmasına yol açarak ve DNA onarım genlerini uyararak DNA onarımına yardımcı

olur. Onarılamayacak kadar hasara uğramış DNA ise p53 tarafından apoptoza yönlendirilir. Bu aktivitelerden dolayı p53 genomun gardiyanı olarak adlandırılır. p53'de homozigot kayıp olursa DNA hasarı onarılamaz, bölünen hücrelerde mutasyonlar kalıcı olur ve hücre malign transformasyona giden tek yönlü bir yola girer(6).



Şekil 5: Genom bütünlüğünün sağlanmasında p53'ün rolü(7)

2.7: Kolon Ve Rektum Tümörlerinin DSÖ 2010 Sınıflandırması:**Tablo 1:****EPİTELİYAL TÜMÖRLER**

Premalign lezyonlar:

Adenomlar: -Tubuler -Villöz -Tubulovillöz

Displazi (intraepitelyal neoplazi), düşük grade'li

Displazi (intraepitelyal neoplazi), yüksek grade'li

Serrated lezyonlar: -Hiperplastik polip -Sesil serrated adenom -Traditional serrated adenomlar

Hamartomlar

Cowden-associated polip

Juvenil polip

Peutz-Jegher polibi

Karsinomlar

Adenokarsinom

Adenoskuamöz karsinom

Spindle hücreli karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Andiferansiye karsinom

Nöroendokrin neoplazmlar

MEZENKİMAL TÜRÖRLER

Leiomyom

Lipom

Anjiosarkom

Gastrointestinal stromal tümör

Kaposi sarkomu

Leiomyosarkom

LENFOMALAR

SEKONDER TÜRÖRLER (12)

2.8: Patoloji Raporunun Mutlaka İçermesi Gereken Bulgular:

Tablo 2:

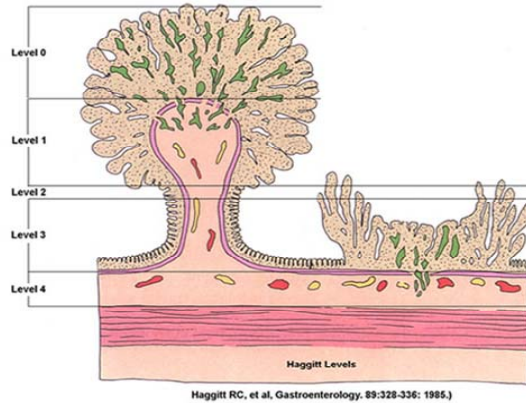
- Gönderilen materyalin tipi
 - ❖ -Biyopsi
 - ❖ -Polipektomi
 - ❖ -Lokal eksizyon
- Gönderilen materyalin özellikleri ve boyutları
 - ❖ -“En bloc”
 - ❖ -Çok parçalı
- Lezyon boyutları (polipin en büyük çapı)
- Polipin konfigürasyonu (saplı/ sapsız)
- Yüksek dereceli displazi / intramukozal karsinom varlığı

- İnvaziv karsinom varlığı
 - ❖ -En büyük çapı (mm)
 - ❖ -Histolojik tip ve diferansiasyon
 - ❖ -İnvazyon derecesi (submukoza)
 - ❖ -Lenfovasküler invazyon varlığı
 - ❖ -Cerrahi sınırlarda karsinom varlığı
 - ❖ -Cerrahi sınırlara uzaklık (mm) (16)

2.9: Adenomatöz Polip:

Adenom (Adenomatöz polip:AP) displazi varlığını gösterir,kriterleri çekirdekte büyüme, hiperkromazi,tapakalanma , kutuplaşma kaybı olmasıdır.Displazi; düşük veya yüksek grade'lidir,buda yapısal düzensizlik, nükleer tapakalanma ve anormal nükleer morfolojinin derecesine bağlıdır.Yüksek grade'li displazisi olan adenomda invaziv büyüme odağı olabilir.Bu tür lezyonlarda intramukozal karsinomlarda olduğu gibi yüksek grade'li displazi terimi kullanılır(12).

Adenomda İnvazyon Dereceleri (Haggitt RC)



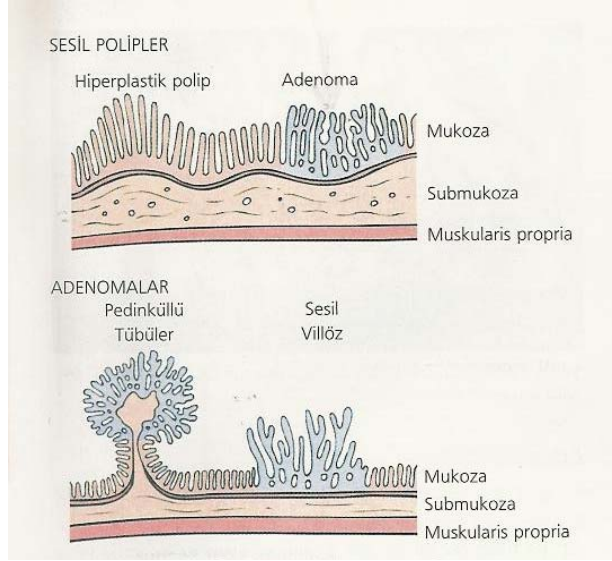
Şekil 6:Adenomda İnvazyon Dereceleri

Haggitt seviyeleri:

- **Seviye 1: Baş seviyesinde invazyon**
- **Seviye 2: Boyun seviyesinde invazyon**
- **Seviye 3: Sap seviyesinde invazyon**
- **Seviye 4: Normal mukoza seviyesinin altında submukoza invazyonu (17)**

Adenomlar kolorektal kanser için prekürsördür ve şu prensiplere göre sınıflandırılabilirler: 1) Boyut 2) Gros konfigürasyonu (saplı, sapsız, düz oluşu) 3) Tubuler veya villöz yapı oranı 4) Displazi derecesi (18)

Paneth hücreleri, nöroendokrin hücreler ve skuamöz hücre agregatları adenomlarda görülebilir. Makroskopik olarak çoğu adenom kolorektal lümen içine saplı yada sapsız (sesil) çıkıntı yapan polipoid oluşumlardır. Az sayıda bir kısmı düz, basıklaşmış görünümündedir, makroskopik olarak mukozal kanama, dokunuştaki hafif değişiklik veya ileri özelleşmiş endoskopik tekniklerle fark edilmektedirler. Adenomların çoğu 1cm'den küçüktür ve tubuler yapıdadır (Şekil 6). Villöz adenom ise parmak benzeri projeksiyonlara sahiptir (Şekil 6). Tubulovillöz adenomlar; mikst tubuler ve villöz yapılar içermektedir, tipik olarak villöz komponenti %25-75 arasında mevcuttur (12). Villöz büyüme paterni artmış malign transformasyon ile ilişkilidir (18). Çok sık rastlanmayan histopatolojik paterni olan mikrotubuler adenom da görülebilmektedir. Adenomlarla eşzamanlı veya farklı zamanlı karsinom birlikteliği olabilmektedir. Adenomlar büyük boyutluysa (1cm), daha geniş villöz yapıdaysa, yüksek grade'li intraepitelyal neoplazi/displazili ise ileri neoplastik gelişim gösterirse advanced adenomlar olarak adlandırılır. Klinik olarak adenomların serrasyonu ve sesil serrated adenom/polipler iyi tanımlanmamıştır. Düz deprese adenomlar daha yüksek malignensi oranı göstermektedir. Deprese adenomlar, polipoid adenomlardan daha az sıklıkta KRAS mutasyonu içermektedir.



Şekil 7:Sesil poliplerin iki tipinin (HP ve AP) ve adenomların iki tipinin (pedinküllü ve sesil) çizimsel gösterimi.Pedinküllü adenomaların Tübüler yapısı ile sesil adenomaların villöz yapısı arasında zayıf bir benzerlik göze çarpmakta (7).

Adenom gelişiminde kişisel yatkınlık oldukça değişkendir ve şunlarla ilişkilidir:

- 1)Genel populasyon içinde adenom ve kolorektal kanser prevalansı
- 2)Yaş
- 3) Adenom ve kolorektal kanserde aile hikayesi
- 4)Yaşam stili ve diyet
- 5)Spesifik genetik yatkınlıklar

Adenomlar kadınlara göre erkeklerde iki kat daha sıktır(18).

2.10: Kolon ve Rektumun Serrated Polipleri:

Bu heterojen grup lezyon epitelyal alanda serrated (testere dişi) yapıya sahiptir.Bu lezyonlar Hiperplastik polip (HP),Sesil serrated adenom/polip (SSA/P) ve TSA'yı (Traditional serrated adenom) içermektedir(13,19).

Serrated poliplerde HP, SSA/P, TSA topluca karakteristik immünojenik

işaretleyicilerle bu sıra içerisinde giderek artan malign potansiyel spektrumu oluşturur. Bu spektrumda serrated polip yolağında HP ,SSA/P ve TSA'nın tanısal niteliği açısından farklılıklar az olsada biyolojik açıdan farklı olduklarını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. P53 ve P504S serrated poliplerin morfolojik tanısında yardımcı olabilir(11). Kolon adenom karsinom yolağı kromozomal instabilite (tümör supresör) olarak bilinmektedir(20). Serrasyona neden olan mikrosatellit instabilite high level (MSI-H) yolağı yeterince aydınlanmamıştır. CPG ada metilasyon mutasyonu ve BRAF mutasyonu genomda genetik değişikliklere, bu ise genomik instabiliteye ve sonuçta MSI-H'ye yol açmaktadır. Bu nitelik adenokarsinomda görülmekte ve yolağı gündeme getirmektedir(21). HP malignite gücü olmayan benign bir lezyon olarak bilinmektedir(10). SSA/P serrasyonlu polip yolağı da potansiyel kolon kanser prekürsörüdür(22,23). Tarlakovic ve arkadaşları mikrosatellit yolağı ile ilişkili SSA/P alt grubunda; azalmış MLH1 ve MLH2 (mismatch repair gene products) ekspresyonlarını saptamıştır(24). Bu bulgular sonradan Goldstein(25) ve arkadaşları ayrıca Sheridan ve arkadaşları tarafından desteklenmiştir(26). BRAF mutasyonu; yüksek DNA metilasyonlu serrated poliplerde ve mikrosatellit instabiliteli sporadik adenokarsinomlarda sık görülür. Yüksek DNA metilasyonu serrated yolağı destekleyicidir(27). Makinen ve arkadaşlarınınca yapılan çalışmada serrated lezyonlar %5.8 oranda kolorektal adenokarsinom komşuluğundadır(28). SSA/SSP'de displazik odaklar tanımlanmıştır, buda bu lezyonun serrated adenokarsinoma öncüsü olduğunu desteklemektedir(26,29).

P53 transkripsiyon faktörü, hücre siklusunu ve tümör supresör olarak fonksiyonlarını etkiler. P53 inaktivasyonu adenom-karsinom yolağında geç evre olarak tanımlanır(20). P53 ekspresyonu serrated adenomlarda < %10-%46 oranında saptanmıştır(30,31). Bu nedenle serrated adenomları SSA/P ve TSA alt grubu olarak sınıflandırmaya gerek yoktur.

A-Metilaçil-koenzim A rasemaz (AMACR) veya P504S sitoplazmik enzimdir. AMACR kolorektal adenokarsinomlarda %75-%92 pozitifdir(32,33), adenomlarda %75-79 pozitifdir(32,33), HP'lerde %4 pozitifdir(32). Snover ve arkadaşları HP, SSA/P, TSA 'de yapısal farklılıklar tanımlamıştır. Bu farklılıklar kript bazalinde olduğundan parçalı biyopsi, tanjansiel kesit ve yüzeysel kesite bakarak ayırım yapılamamaktadır.

Serrated poliplerin subtiplerinin tanımlaması Tablo 3'de görülmektedir.

2.10.1: Hiperplastik Polipler:

Hiperplastik polipler klinik olarak çoğunlukla distal kolonda bulunur ve nadiren semptomatiktir. Histolojik olarak çeşitli subtipleri tanımlansa da klinik birliktelik henüz sağlanamamıştır. Goblet hücrelerinden zengin HP(GCHP), sadece sol kolonda görülür. Mikroveziküler HP(MVHP) ise kolonda daha geniş dağılım göstermektedir. HP, tipik olarak 1-5mm boyutlu olup, nadiren 1cm'den büyüktür. Distal kolonda multipl olarak bulunması (10-20) nadir değildir. Makroskopik olarak kolonda parlak görünümde (inci gibi,) genellikle düz ,basık olmaya meyillidirler, lümen dolu distande olduğunda fark edilmeleri oldukça güç olmaktadır. İleri endoskopik teknikler ve kromoendoskopi, HP ve diğer serrated poliplerin endoskopik olarak tanınmasında kolaylık sağlar(34). Tanı için mevcut standart, polipektomi ve histolojik incelemedir. HP'ler proksimal kolonda distal kolondan daha büyük olarak bulunmaktadır. Büyük proksimal HP'lerin tespiti zor olabilir, çünkü düz ve sarımsı renkte mukus ile kaplıdır.

2.10.2: Sesil Serrated Adenom/Polip:

SSA/P'ler nadiren klinik semptoma neden olurlar. Sıklıkla proksimal kolonda lokalizedirler. Ortalama boyutları HP'den daha büyüktür. SSA/P'lerin yarısından çoğu 5mm'den büyüktür, %15-20'si 10mm'den büyüktür(7). Sıklıkla düz ve sapsızdırlar. Genelde düzgün görümlü yüzeye sahiptirler, sıklıkla mukus ile kaplıdırlar, böylece başlangıçta sarı renkte görülebilirler. Mukus yıkanıp çıkarıldığında alttaki polip, komşu mukoza renginde veya kırmızımsı renkte görülmektedir. Kromoendoskopi veya narrow band imaging ile görüntülendiğinde SSA/P'lerin yüzey karakteristikleri MVHP'lere benzer.(35)

2.10.3: Traditional Serrated Adenom:

TSA'lar diğer serrated poliplerden daha az sıklıkla görülmektedir. Genellikle distal kolonda bulunmaktadır. Nadiren semptomatiktirler. Endoskopik görüntüleme ile geleneksel kolon adenomlarına benzemektedir(10). TSA'ların endoskopik yüzey görünimleri çok karakteristik değildir. Ortalama 60-65 yaşlarında tanı alırlar, HP ve SSP'ye göre daha ileri yaşta görülmektedir(36).

Histopatoloji: HP,SSA/P veTSA'nın ayrımı yapısal oryantasyona göre dir.Bununla beraber TSA'nın sitolojik özellikleri önemli role sahiptir(24,37,38). SSA/P ve TSA kanser gelişimine progresyon gösterebilir.Serrated lezyonların tümünü sınıflandırmak, örnekleme durumu veya spesimene yanlış oryantasyondan dolayı kolay olmayabilmektedir.Böyle durumlarda 'sınıflandırılmayan serrated polip' terimi kullanılabilir.

HP'ler en sık serrated lezyonlardır.Serrated poliplerin %75'den çoğunu kapsamaktadır.3 tipe ayrılmaktadır:MVHP,GCHP,MPHP (12,24).Subtipler demografik ve moleküler farklılıklara sahiptir(39).Bu 3 tip; kriplerde uzama ve kriplerde değişken derecede serrasyona sahiptir.Normalde proliferasyon kriplerin alt 1/3 kısmında mevcuttur, serrasyon luminal yüzeye doğrudur .GCHP'ler çoğunlukla goblet hücreleri içerir, ince serrasyonlar göstermektedir(40).Kriplerin tabanı dardır,endifransiyeye hücrelerle ve interspersed nöroendokrin hücrelerle döşelidir.MVHP goblet hücresi içeren veya içermeyen , mikroveziküler müsinli epitelyal hücrelerle karakterizedir, daha belirgin serrasyon göstermeye meyillidir.GCHP'ler çoğunlukla Goblet Hücreleri içerir, ince serrasyonlar göstermektedir.MVHP ve GCHP'nin her ikisi de atipisiz bland nükleusa sahiptir.MPHP müsinde yoksundur,belirgin serrasyon gösterebilir,reaktif görünümde nükleer atipisi mevcuttur.MVHP, HP'lerin en sık görülen tipidir, bunu GCHP takip eder.MPHP ise çok nadirdir, bu varyant hakkında mevcut bilgiler oldukça azdır.

SSA/P, serrated poliplerin yaklaşık %15-25'ini oluşturmaktadır.Bu lezyonun mikrosatellit instabilitesi (MSI) sporadik karsinomaların prekürsörü olduğu düşünülmektedir, CpG island –methylated mikrosatellit-stable CA'lar için muhtemelen prekürsördür(40).HP gibi SSA/P bland sitolojiye ve belirgin serrasyonlu uzamış kriplere sahiptir.SSA/P 'de proliferatif zon değişikliklerinden kaynaklanan normal yapının distorsiyonu söz konusudur(13).Proliferatif zon sıklıkla kriplerin tabanında değildir, kriplerin diğer kısımlarında olabilir ve sıklıkla asimetrik proliferasyon görülebilir(Şekil 4).Ki67 anormal proliferasyonu göstermektedir,ayrıca kriplerin bazalinde gastrik foveolar veya Goblet Hücre diferansiyasyonunu ortaya çıkarır.Kripler genellikle dilatedir, L şeklinde veya ters dönmüş T şeklinde anormal görünüşte olabilir.Serrasyon çok belirgin olabilir, yüzeyden ziyade kriplerin tabanında ve sıklıkla nükleer atipi ile birlikte görülmektedir.Mitoz kriplerin herhangi bir yerinde görülebilir, üst 1/3'ü içerebilir.Bazı SSA/P'ler MVHP gibi düz kriplere sahiptir, düz kripler lezyonun yarıdan azında görülür.Sitolojik displazi; komplike olmayan SSA/P'de bulunmamaktadır, ancak karsinoma doğru progresyon;

MLH1 geninin metilasyonu ve MSI'nın gelişimi ile birlikte görülebilir(41,42).Ek olarak geleneksel adenomu taklit edebilir (uzun dar hiperkromatik nükleus ve bazofilik sitoplazma).Mikst SSA/P-tubuler adenom (veya mikst HP-TA) kavramı eski literatüre aittir.Günümüzde displazik SSA/P (DSSA/P) kavramı tercih edilmektedir. Bu lezyonların davranışı, geleneksel adenomlara göre daha agresiftir(12).Geleneksel adenomlar gibi yüksek derece displazi içerebilirler ve potansiyel karsinom prekürsörü olabilirler(18).Mikst tipteki bu lezyonlar kolorektumda bulunurlar, 1cm'den daha büyük olanları çekum ve apendikte lökalezdir. İmmatür Goblet Hücre varlığı,üst zonda lökalez mitozlar,belirgin nükleus ve kalınlaşmış kollajenin yokluğu ayırt edici özellikleridir.Yüzeyde mitotik aktivite varlığı, nükleer pseudostratifikasyon ve nükleer sitoplazmik oran, HP'den daha belirgin olsa da,geleneksel adenomlardan daha hafiftir (43).

TSA: Serrated adenom terimi başlangıçta serrasyon ve sitolojik displazi gösteren herhangi bir lezyon için kullanılırdı.Bununla beraber bazı lezyonlar tartışma konusu olmuştur,TSA tipi tanımlanmıştır(36).TSA genel olarak kompleks ve viliform büyüme paternine sahiptir.Displazik sitolojik özellikler içerir ama bu displazisi, sitolojik displazili SSA/P'nin veya geleneksel adenomlarınkinden farklıdır(37).Filiform serrated adenom , TSA'nın alt tipidir(44).TSA sık görülmemektedir, bütün kolon poliplerinin %1'den azını oluşturur(12,36).TSA'nın orijinal tanımında protuberan lezyon olsada, viliform konfigürasyonlu sapsız büyüme paterni göstermektedir.Bu yapılar çok karakteristik hücrelerle döşelidir (dar nükleus ve eozinofilik stoplazma,sıklıkla displazik hücreler), bu hücrelerde mitoz çok nadirdir. Ki 67 ekspresyonu görülmemektedir. Hücreler bundan dolayı; sitolojik displazili SSA/P veya geleneksel adenomlardaki displazik hücreler gibi displazik değildir.Geleneksel veya serrated displazi TSA'da görüldüğü zaman muhtemelen karsinoma doğru progresyon göstermektedir.TSA; HP ve SSA/P'den farklı olarak ektopik kripter içerebilir(13).TSA genellikle yüksek MSI ile ilişkili değildir, düşük MSI ile ilişkili olabilir(38).

3. MATERYAL METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2007-2010 yıllarına ait 142 adet kolon polip vakası çalışmaya alınmıştır.

Vakalara ait parafin bloklar ve preparatlar patoloji arşivinden çıkarıldı.H&E boyalı preparatlar tekrar değerlendirilerek uygun parafin bloklar seçildi. Parafin bloklardan adezivli camlar üzerine immünohistokimyasal boyama yapmak üzere her bir parafin bloktan ikişer adet 5 mikron kalınlığında kesit alındı(Leica RM 2155 Rotary).Her olguya ait parafin bloklardan p53(Kullanıma hazır klon:DO-7, ScyTek,Utah,USA),Ki 67(Kullanıma hazır klon:SP6, Biocare Medical,Concord,USA) çalışmak üzere 2 kesit hazırlandı.

Daha sonraki aşamada deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma (CCL,standart) işlemi dahil tüm boyama basamakları Benchmark XT (Ventana Medicalsystem, Inc, Tuscon, AZ) otomatik immünohistokimya boyama cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Antijenik boyama işlemi peroxidase-labeled Streptavidin-biotin kiti ve diaminobenzidan kromojen ile yapıldı. Zemin boyası için Mayer's Hemotoksilen kullanıldı.

Pozitif kontrol grubu olarak; her iki immünohistokimyasal işaretleyici için kolon polipleri (HP,SSA,geleneksel adenom) kullanıldı.

Boyanan preparatlar tek bir gözlemci tarafından değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal değerlendirme: p53 ve Ki67 immünohistokimyasal işaretleyicilerin kriptom hücre çekirdekleri boyaması pozitif kabul edildi.Boyanan hücre sayısında %1 ve üstü boyanmalar pozitif olarak yorumlandı.Boyanma yüzdesi %1'den az ise 0 puan, %1-10 ise 1 puan, %11-50 ise 2 puan,%51-75 ise 3 puan, %75 üzeri ise 4 puan olmak üzere toplam 5 skor kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Vakaların tümü p53 ve Ki67 antikorları ile ekspresyon özellikleri açısından karşılaştırılarak istatistiksel analize tabi tutuldu.İstatistiksel analizler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'nda yapıldı.Niteliksel verilerin karşılaştırmasında "Ki-kare" testi kullanıldı.Sayımla elde edilen veriler % olarak ifade edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4.BULGULAR:

-Çalışmaya dahil edilen 142 olgu; DSÖ 2010 sınıflandırmasına göre retrospektif olarak yeniden sınıflandırıldı.Olgular; 66 AP (Resim1-2), 47 HP (Resim7-8), 10 SSA/P (Resim13-14) ,19 DSSA/P (Resim19-20) olarak saptandı (Resim: 1-24).TSA olgusu saptanmadı.Olguların tanılarına göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.Olguların 99'u (%69.71) erkek, 43'ü (%30.28) kadındır.Olguların ayrı ayrı tanılarına göre cinsiyet dağılımı Tablo 5'de verilmiştir.

-Olguların yaş dağılımı 16-84 arasında olup, yaş ortalaması 59.26'dır

Tablo 4: Olguların tanılarına göre dağılımı

	Vaka sayısı:n	Yüzdesi:%
AP	66	46.47
HP	47	33.09
SSA/P	10	7.04
DSSA/P	19	13.38
Toplam	142	100

Tablo 5: Olguların tanılarına göre cinsiyet dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
	n %<	n %<	n
AP	25(37.87)	41(62.12)	66
HP	13(27.65)	34 (72.34)	47
SSA/P	2(20)	8(80)	10
DSSA/P	3(15.78)	16(84.21)	19

< % ler her lezyon için kendi içinde hesaplanarak verilmiştir.

İmmünohistokimyasal bulgular:Tüm olguların İHK'sal işaretleyiciler ile boyanma oranları Tablo 6-9'da verilmektedir.

Tablo 6: p53 ile kriplerin ½ alt zonda boyanma oranları

Skor	0	1	2	3	4	Toplam
AP(n)(%)	23(34.8)	28(42.4)	11(16.7)	1(1.5)	3(4.5)	66(100)
HP	12(25.5)	29(61.7)	4(8.5)	2(4.3)	0(0)	47(100)
SSA/P	4(40.0)	4(40.0)	2(20.0)	0(0)	0(0)	10(100)
DSSA/P	7(36.8)	7(36.8)	3(15.8)	1(5.3)	1(5.3)	19(100)
Toplam	46(32.4)	68(47.9)	20(14.1)	4(2.8)	4(2.8)	142(100)

P=0.636

Tablo 7: p53 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları

Skor	0	1	2	3	4	Toplam
AP(n)(%)	12(18.2)	21(31.8)	20(30.3)	9(13.6)	4(6.1)	66(100)
HP	23(48.9)	11(23.4)	10(21.3)	3(6.4)	0(0)	47(100)
SSA/P	4(40.0)	3(30.0)	2(20.0)	1(10.0)	0(0)	10(100)
DSSA/P	3(15.8)	4(21.1)	5(26.3)	5(26.3)	2(10.5)	19(100)
Toplam	42(29.6)	39(27.5)	37(26.1)	8(12.7)	6(4.2)	142(100)

P=0.043 İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05).

Tablo 8: Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları

Skor	0	1	2	3	4	Toplam
AP(n)(%)	15(22.7)	24(36.4)	17(25.8)	8(12.1)	2(3.0)	66(100)
HP	2(4.3)	10(21.3)	19(40.4)	14(29.8)	2(4.3)	47(100)
SSA/P	0(0)	5(50.0)	0(0)	4(40.0)	1(10)	10(100)
DSSA/P	2(10.5)	4(21.1)	9(47.4)	4(21.1)	0(0)	19(100)
Toplam	19(13.4)	43(30.3)	45(31.7)	30(21.1)	5(3.5)	142(100)

P=0.008 İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05)

Tablo 9: Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları

Skor	0	1	2	3	4	Toplam
AP(n)(%)	8(12.1)	21(31.8)	23(34.8)	12(18.2)	2(3.0)	66(100)
HP	18(38.3)	16(34.0)	7(14.9)	5(10.6)	1(2.1)	47(100)
SSA/P	0(0)	4(40.0)	5(50.0)	1(10.0)	0(0)	10(100)
DSSA/P	1(5.3)	7(36.8)	7(36.8)	4(21.1)	0(0)	19(100)
Toplam	27(19.0)	48(33.8)	42(29.6)	22(15.5)	3(2.1)	142(100)

P=0.027 İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05)

Tablo 10: Ki67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları

Skor	0,1,2(≤%50 boyanma)	3,4(<%50 boyanma)	Toplam
	n(%)	n(%)	
AP	56(84.8)	10(15.2)	66(100)
HP	31(66.0)	16(34.0)	47(100)
SSA/P	5(50.0)	5(50.0)	10(100)
DSSA/P	15(78.9)	4(21.1)	19(100)
Toplam	107(75.4)	35(24.6)	142(100)

P=0.29 İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05).

Tablo 11: Ki67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları

Skor	0,1,2(≤%50)	3,4(<%50)	Toplam
	n(%)	n(%)	
AP	52(78.8)	14(21.2)	66(100)
HP	41(87.2)	6(12.8)	47(100)
SSA/P	9(90.0)	1(10.0)	10(100)
DSSA/P	15(78.9)	4(21.1)	19(100)
Toplam	117(82.4)	25(17.6)	142(100)

P=0.592

Tablo 12: p53 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları

Skor	0,1,2(≤%50)	3,4(<%50)
	n%	n%
AP	62(93.9)	4(6.1)
HP	45(95.7)	2(4.3)
SSA/P	10(100)	0(0)
DSSA/P	17(89.5)	2(10.5)

P=0.650

Tablo 13: p53 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları

Skor(hücrelerin yüzdesi)	0,1,2(≤%50)	3,4(<%50)
	n%	n%
AP	53(80.3)	13(19.7)
HP	44(93.6)	3(6.4)
SSA/P	9(90)	1(10)
DSSA/P	12(63.2)	7(36.8)

P=0.020 İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05)

Tablo 14: AP ve HP'de Ki67 ile karşılaştırmalı olarak kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları

Skor(hücrelerin yüzdesi)	0,1,2(≤%50)	3,4(<%50)
	n %	n %
AP	56(84.8)	10(15.2)
HP	31(66.0)	16(34.0)

P=0.034 İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05)

Tablo 15: AP ve HP’de p53 ile karşılaştırmalı olarak kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları

Skor(hücrelerin yüzdesi)	0(<%1)	1(%1-10)	2(≤%50)	3,4(<%50)
	n %	n %	n %	n %
AP	12(18.2)	21(31.8)	20(30.3)	13(19.7)
HP	23(48.9)	11(23.4)	10(21.3)	3(6.4)
Total	35(31.0)	32(28.3)	30(26.5)	16(14.2)

P=0.004. İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05)

Tablo 16:Tüm olgularda Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları

	0-1 boyanma n %	2-3-4 boyanma n %	Toplam n %
AP	39(59.1)	27(40.9)	66(100)
HP	12(25.5)	35(74.5)	47(100)
SSA/P	5(50.0)	5(50.0)	10(100)
DSSA/P	6(31.6)	13(68.4)	19(100)
Toplam	62(43.7)	80(56.3)	142(100)

P=0.03 İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05)

AP’de Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranı %40.9 saptandı(Resim3-4).HP’de Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranı %74.5 saptandı(Resim9-10).

Tablo 17:Tüm olgularda Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları

	0-1 boyanma n %	2-3-4 boyanma n %	Toplam n %
AP	29(43.9)	37(56.1)	66(100)
HP	34(72.3)	13(27.7)	47(100)
SSA/P	4(40.0)	6(60.0)	10(100)
DSSA/P	8(41.1)	11(57.9)	19(100)
Toplam	75(52.8)	11(57.9)	142(100)

P=0.013 İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05)

AP’de Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranı %56.1 saptandı.HP’de Ki 67 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranı düşük izlendi(%27.7). SSA’da %60 oranında saptandı(Resim 15-16).DSSA/P’de ise %57.9 oranında görüldü(Resim 21-22)

Tablo 18: Tüm olgularda p53 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranları

	0-1 boyanma n %	2-3-4 boyanma n %	Toplam n %
AP	51(77.3)	15(22.7)	66(100)
HP	41(87.2)	6(12.8)	47(100)
SSA/P	8(80.0)	2(20.0)	10(100)
DSSA/P	14(73.7)	5(26.3)	19(100)
Toplam	114(80.3)	28(19.7)	142(100)

P=0.506

Tüm poliplerde p53 ile kriptlerin ½ alt zonda boyanma oranı düşük saptandı.

Tablo 19: Tüm olgularda p53 ile kriptlerin ½ üst zonda boyanma oranları

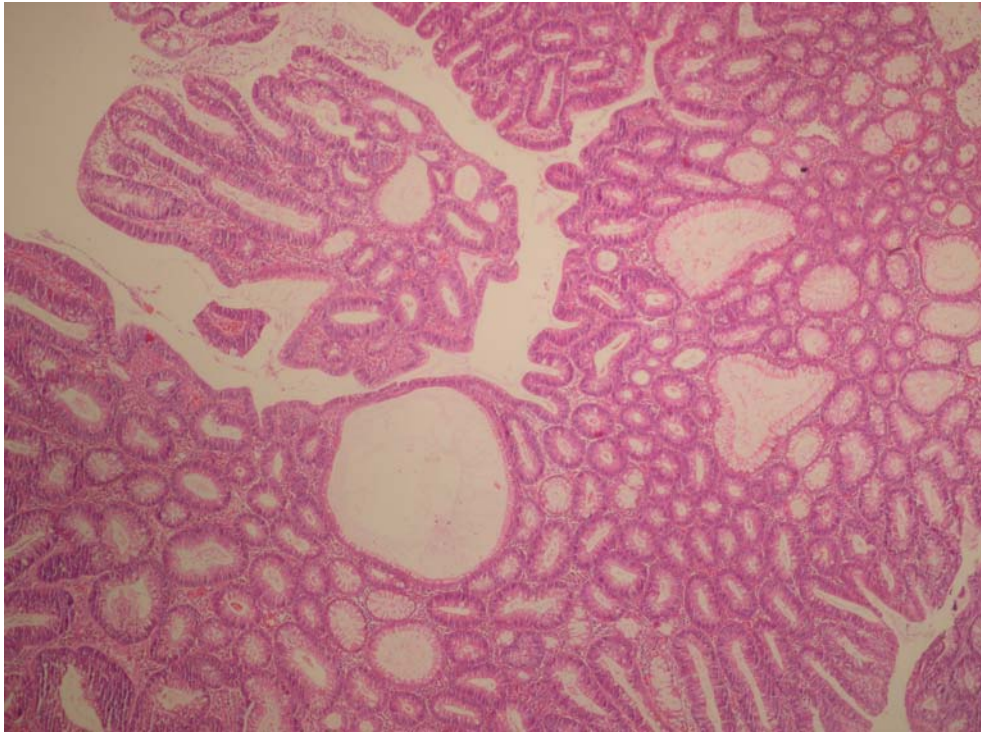
	0-1 boyanma n %	2-3-4 boyanma n %	Toplam n %
AP	33(50.0)	33(50.0)	66(100)
HP	34(72.3)	13(27.7)	47(100)
SSA/P	7(70.0)	3(30.0)	10(100)
DSSA/P	7(36.8)	12(63.2)	19(100)
Toplam	81(57.0)	61(43.0)	142(100)

P=0.022 İki grup arasında boyanma düzeyi farklı görüldü (p<0.05)

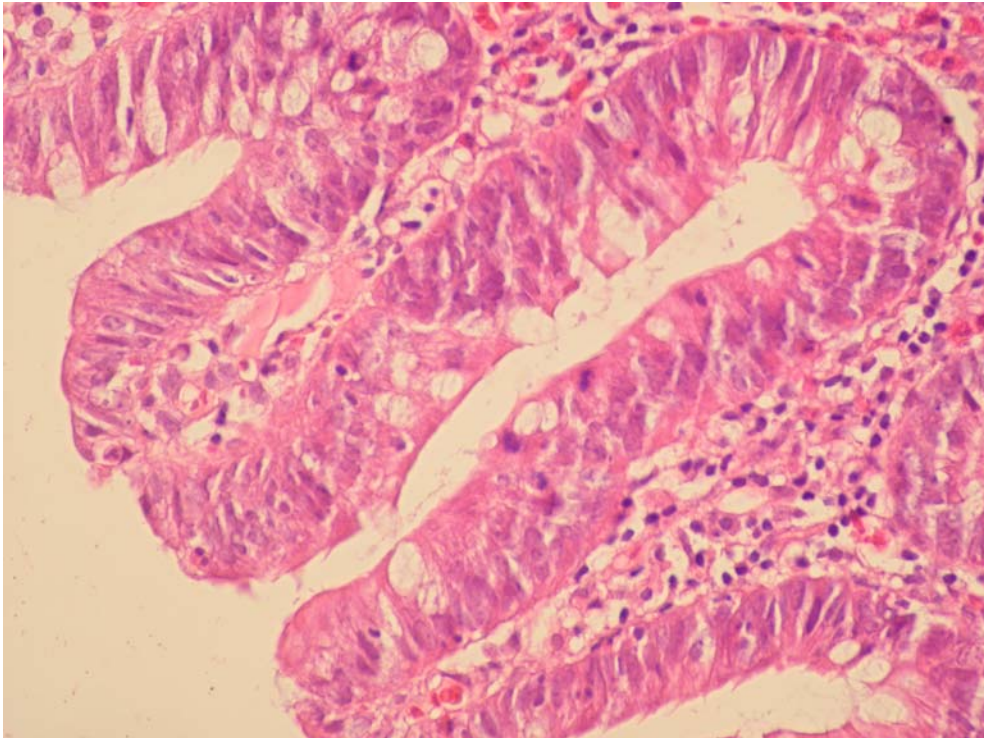
P53 ile AP'de kriptlerin ½ üst zonunda %50 oranda boyanma saptandı(Resim5-6), HP ve SSA/P'de kriptlerin ½ üst zonunda düşük boyanma saptandı(Resim11-12 ve Resim17-18).DSSA/P'de kriptlerin ½ üst zonunda %63.2 oranında boyanma saptandı(Resim23-24).

HP ' de Ki67 ile pozitif boyanma kriptlerin ½ alt zonunda saptandı. Buna karşın AP de krpitlerde Ki67 boyanması belli bir zon ayrımı göstermeksizin hem alt hem de üst ½ zonlarda bulundu (Tablo :16-17)

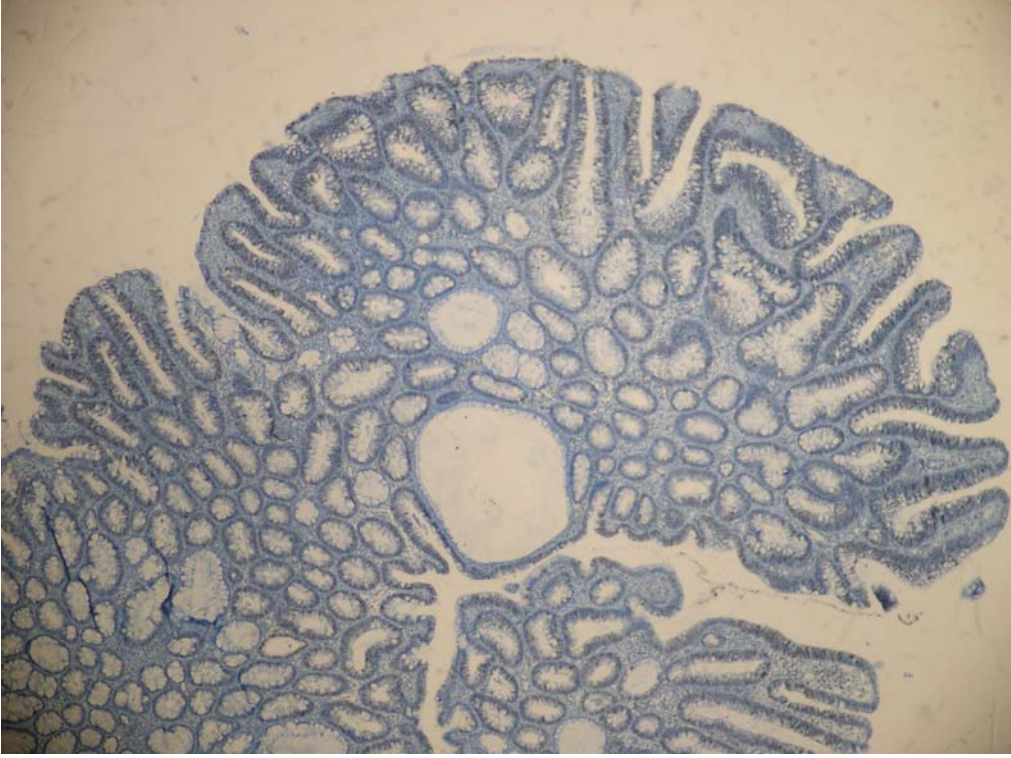
P53 immünhistokimyasal boyanma HP ve SSA da 1 / 2 üst zonda düşük oranda izlendi.AP de ½ üst zonda % 50 oranında boyanma görüldü. Tüm polip tiplerinde kriptlerin ½ alt zonunda p53 boyanması düşük oranda görüldü (0,1 skor)(Tablo:18-19)(Resim23-24)

5.RESİMLER:

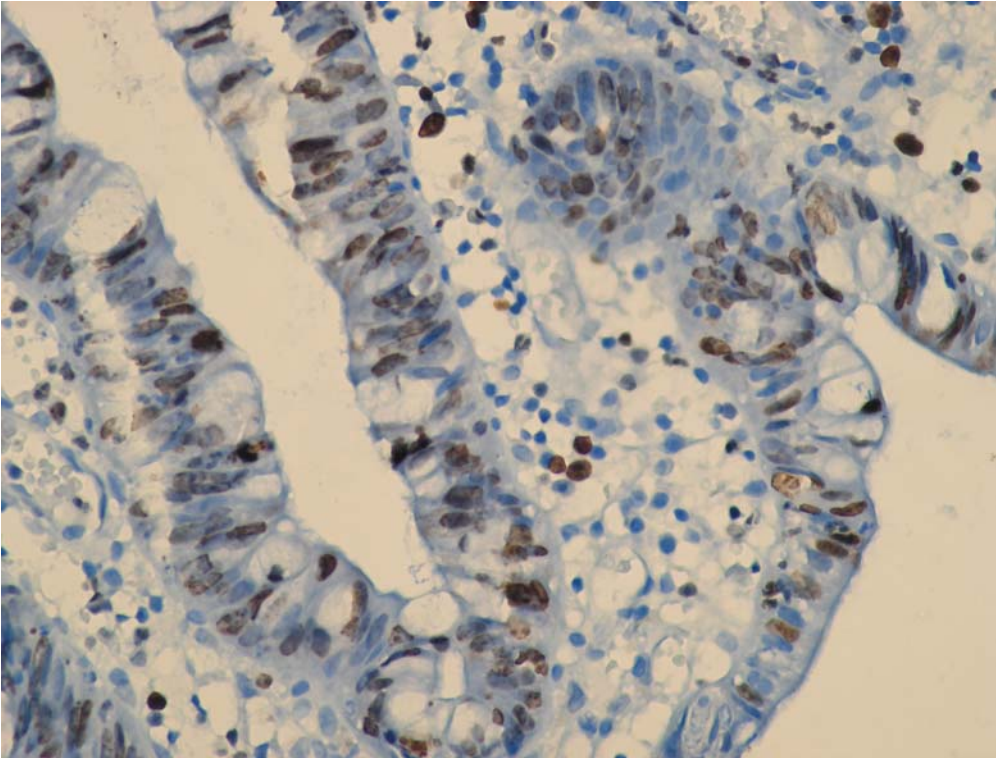
Resim 1: Adenomatöz polip (AP) (HEX4)



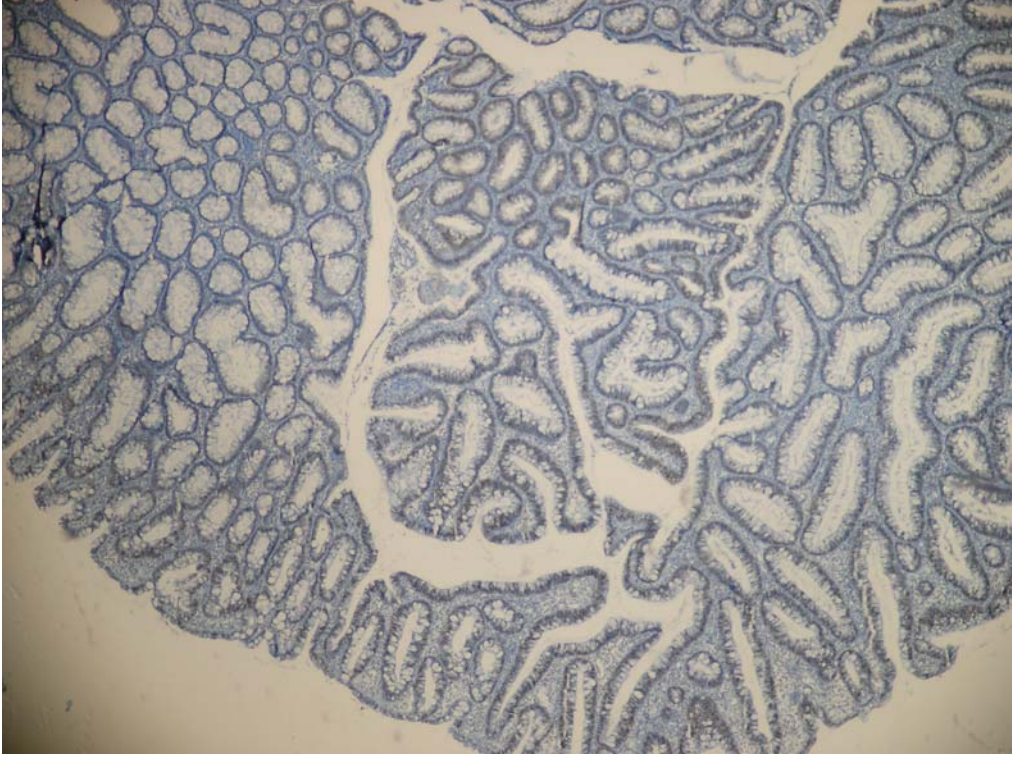
Resim 2: AP'de çekirdeklerde tabakalanma artışı, hiperkromazi görülmekte (HEX40)



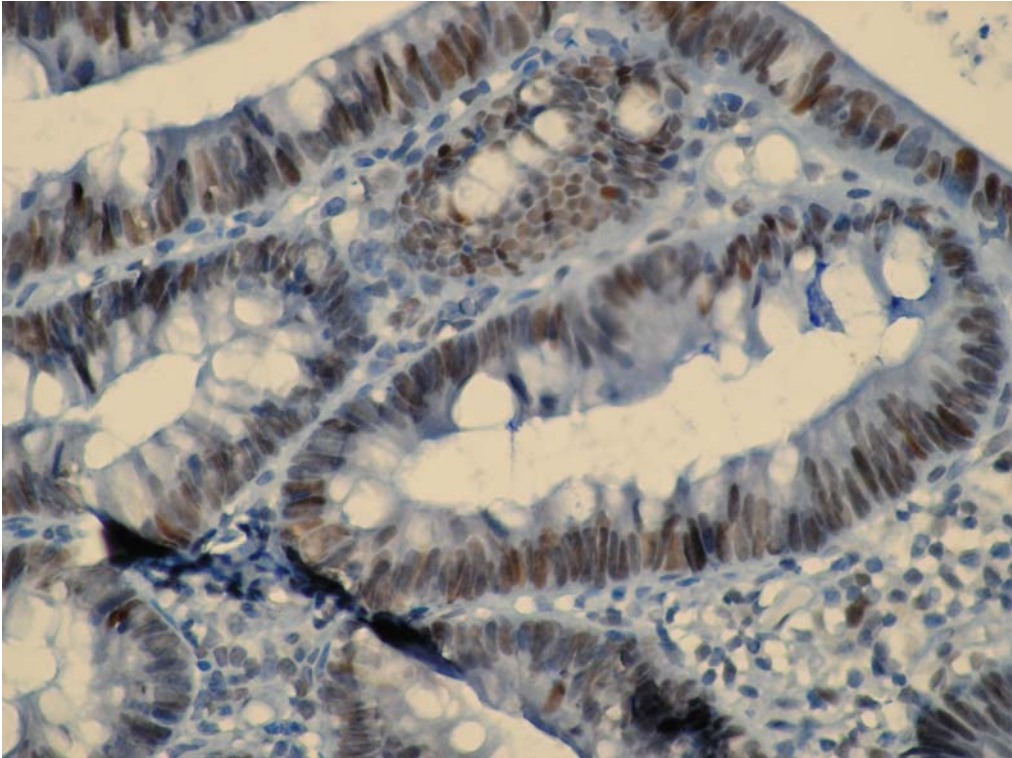
Resim 3: AP'de Ki 67 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (Ki 67X4)



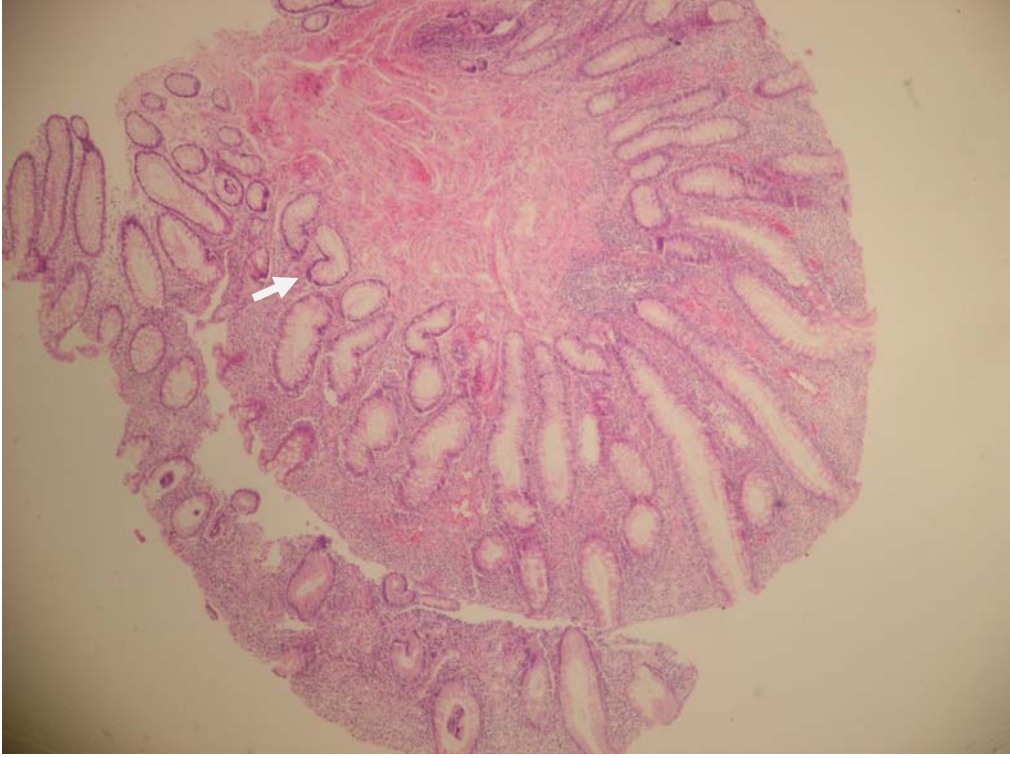
Resim 4: AP'de Ki 67 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (Ki 67X40)



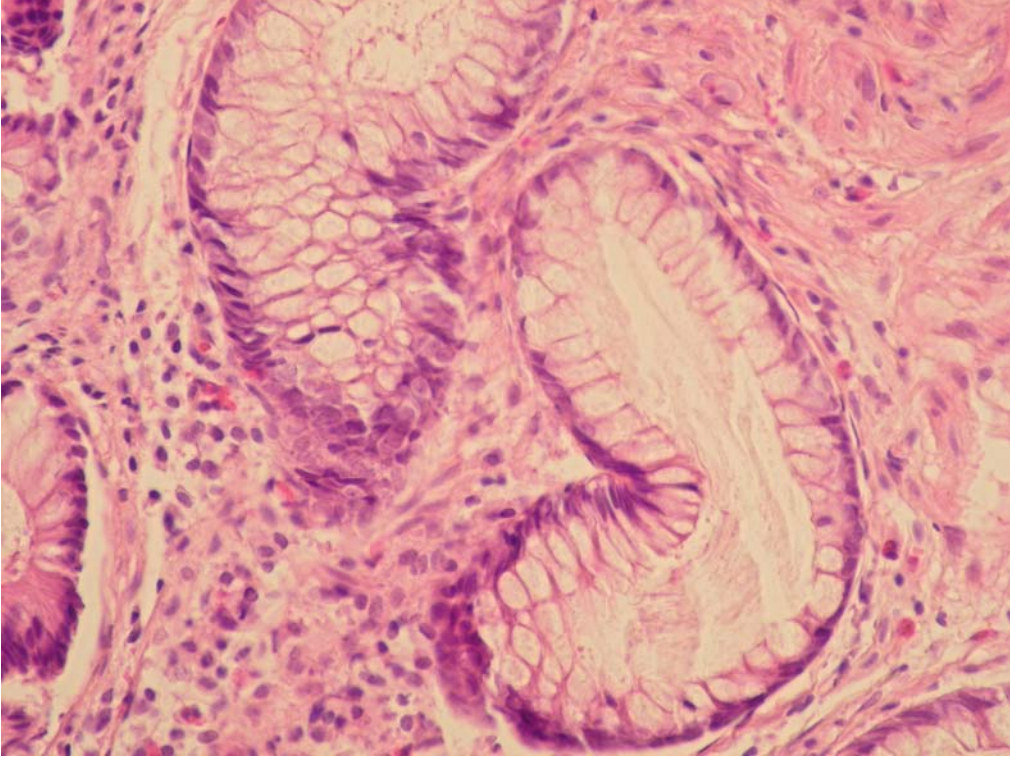
Resim 5: AP'de p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (p53X4)



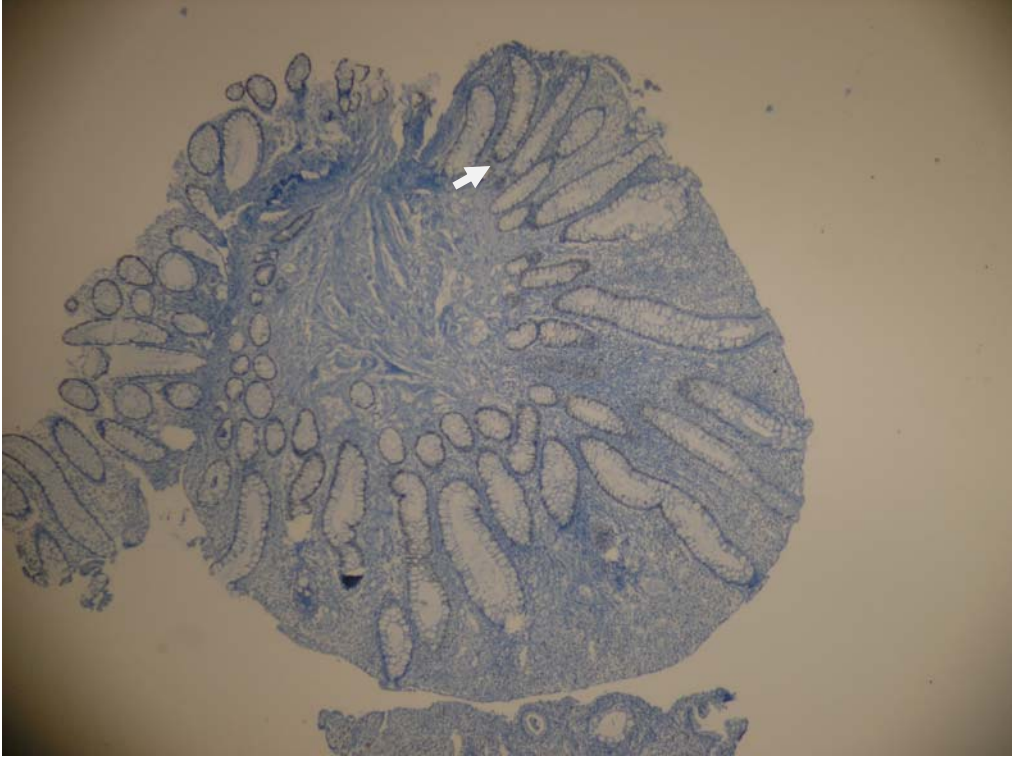
Resim 6: AP'de p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (p53X40)



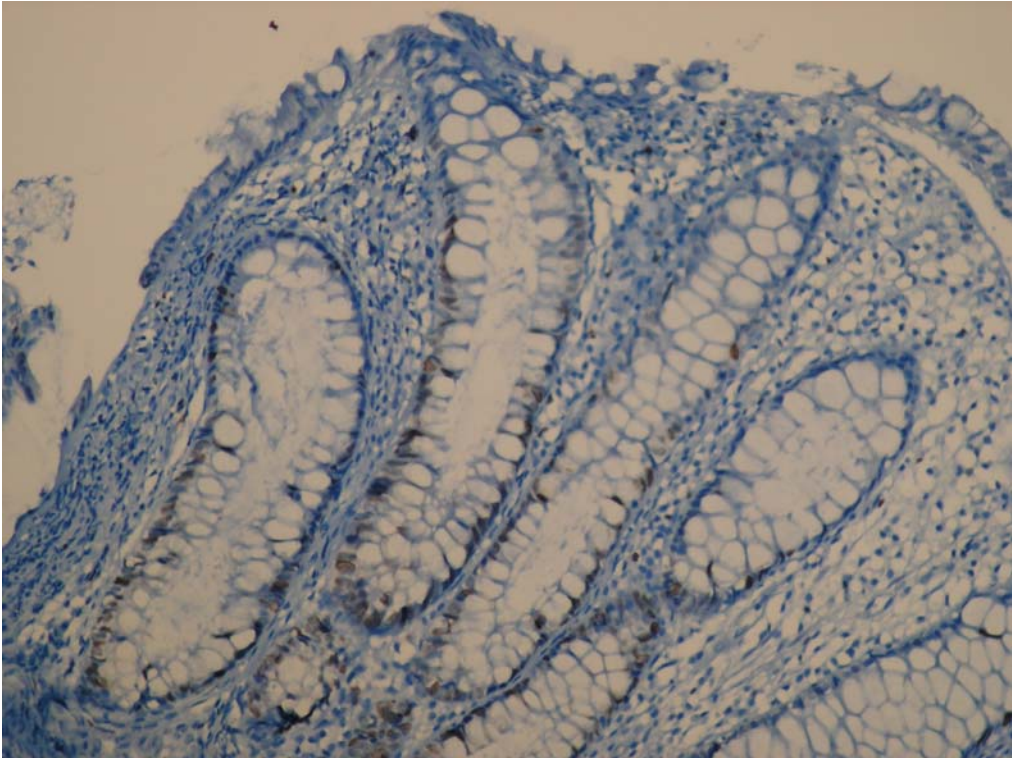
Resim 7: Hiperplastik polip (HP) Kriptlerde kistik genişlemeler ve dismorfizm (ok)dikkati çekmekte (HEX4)



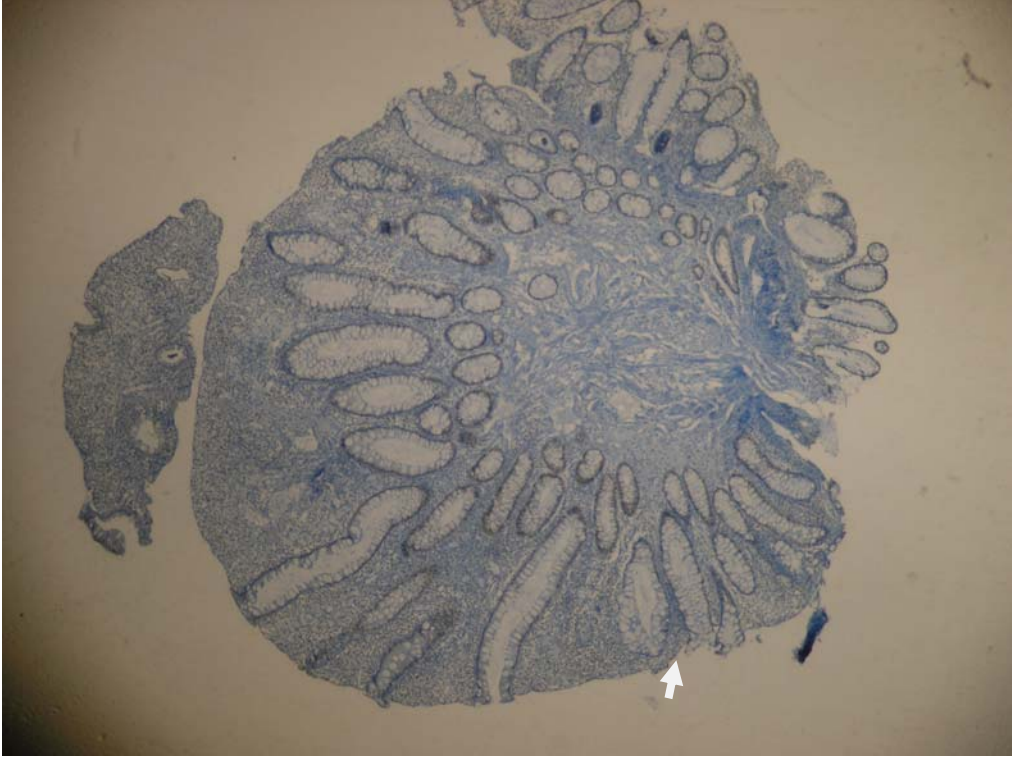
Resim 8: İleri büyütmede Resim 7'de gösterilen HP'deki dismorfik kript yapıları (HEX40)



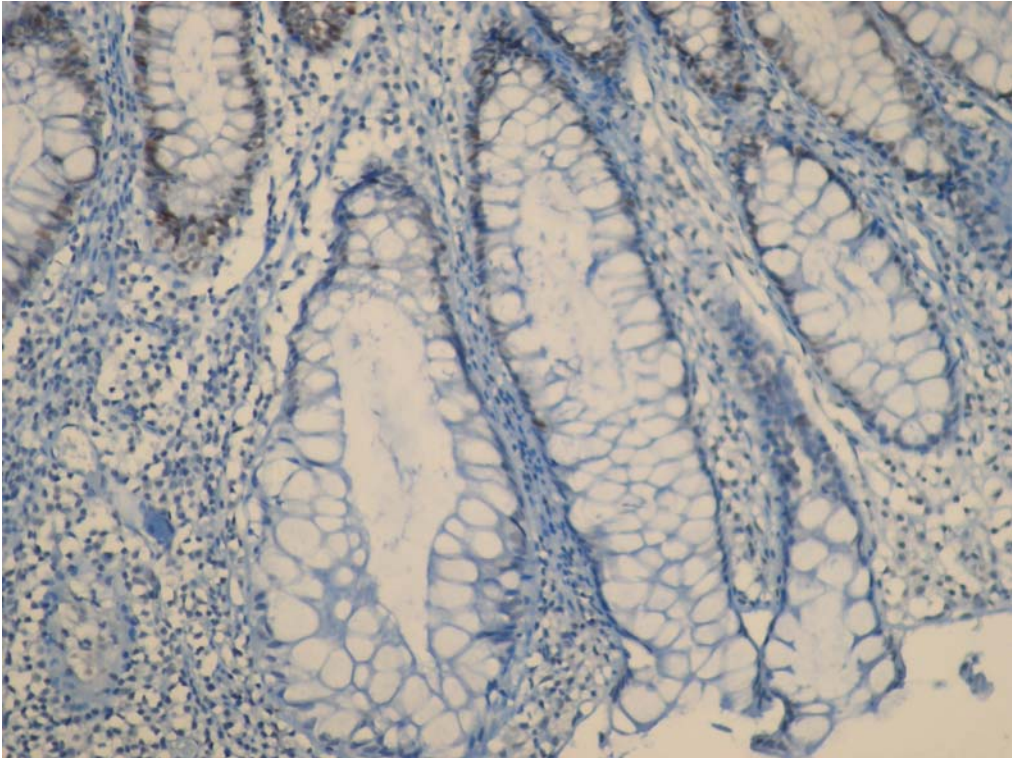
Resim 9: HP'de Ki 67 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (ok) (Ki 67X4)



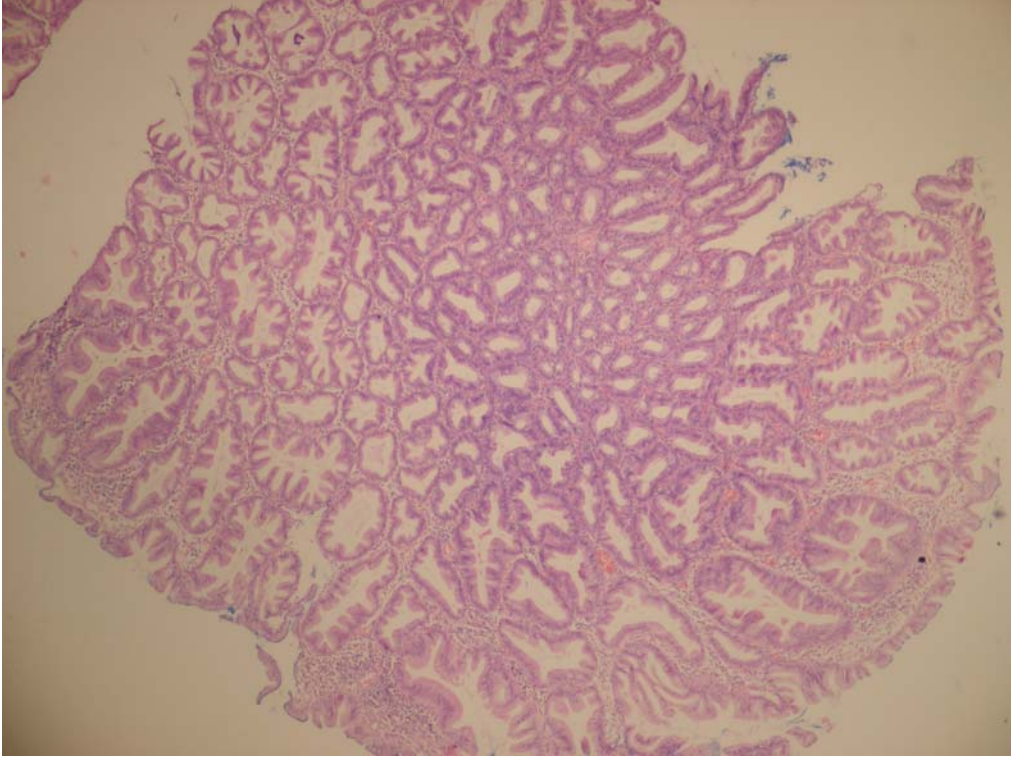
Resim 10: İleri büyütmede Resim 9'da gösterilen HP'deki Ki 67 ile kriptlerin $\frac{1}{2}$ alt zonunda boyanma (Ki 67X20)



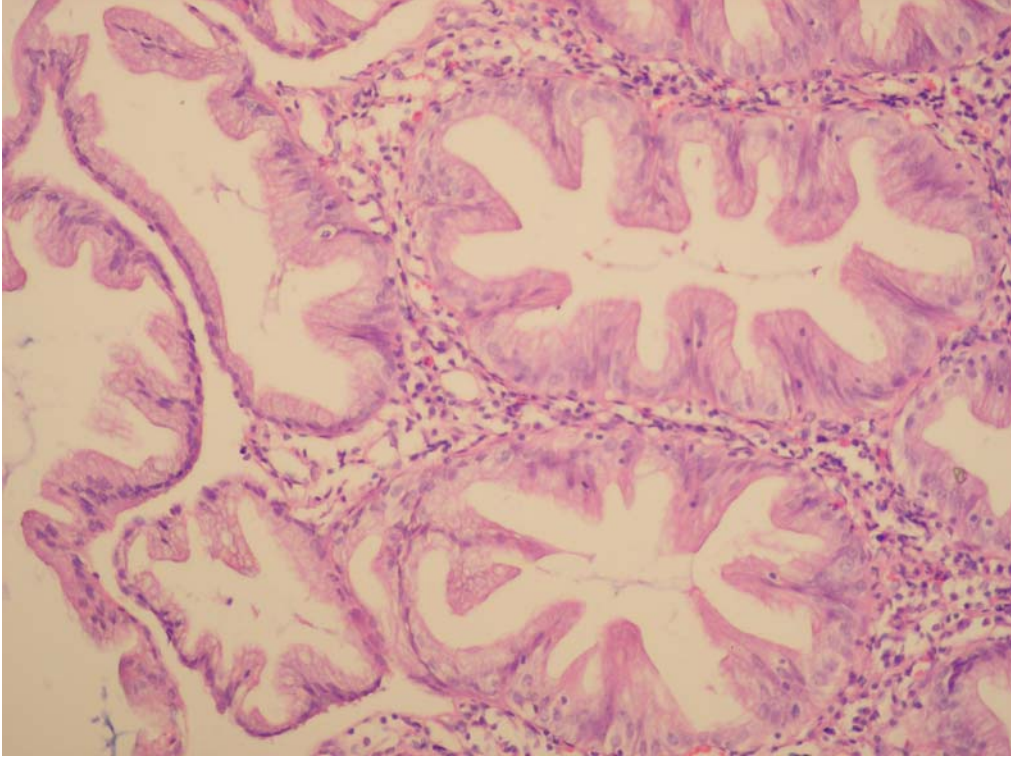
Resim 11: HP'de p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (ok) (p53X4)



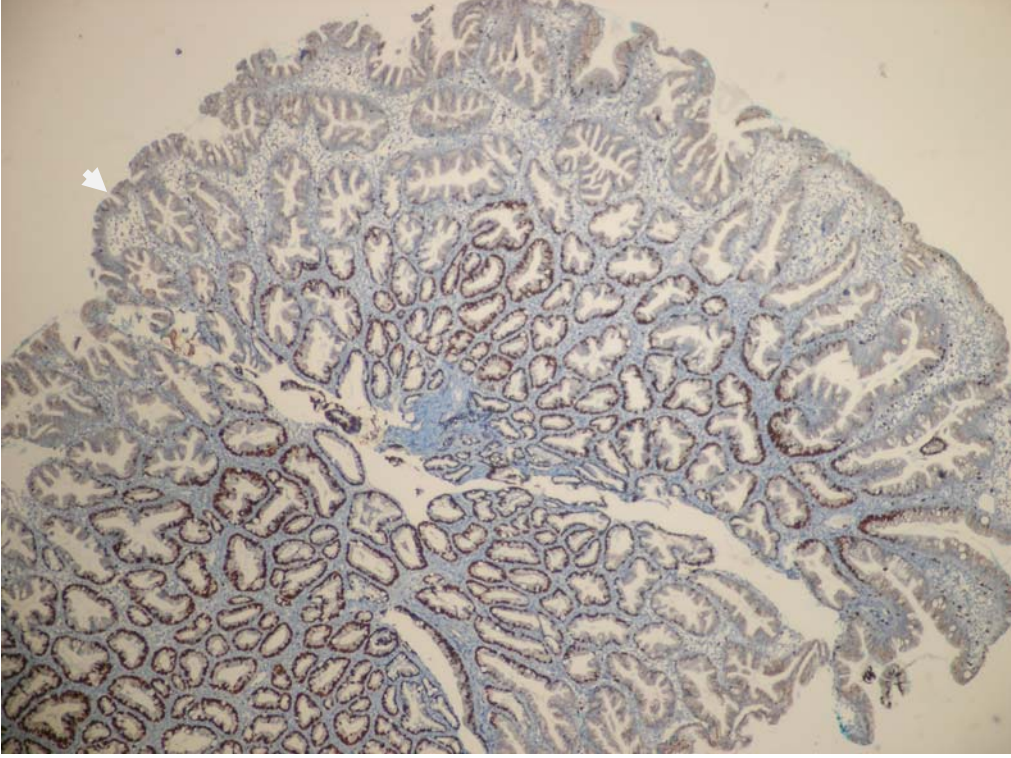
Resim 12: İleri büyütmede Resim 11'de gösterilen HP'deki p53 ile kriptlerin $\frac{1}{2}$ alt zonunda boyanma (p53X20)



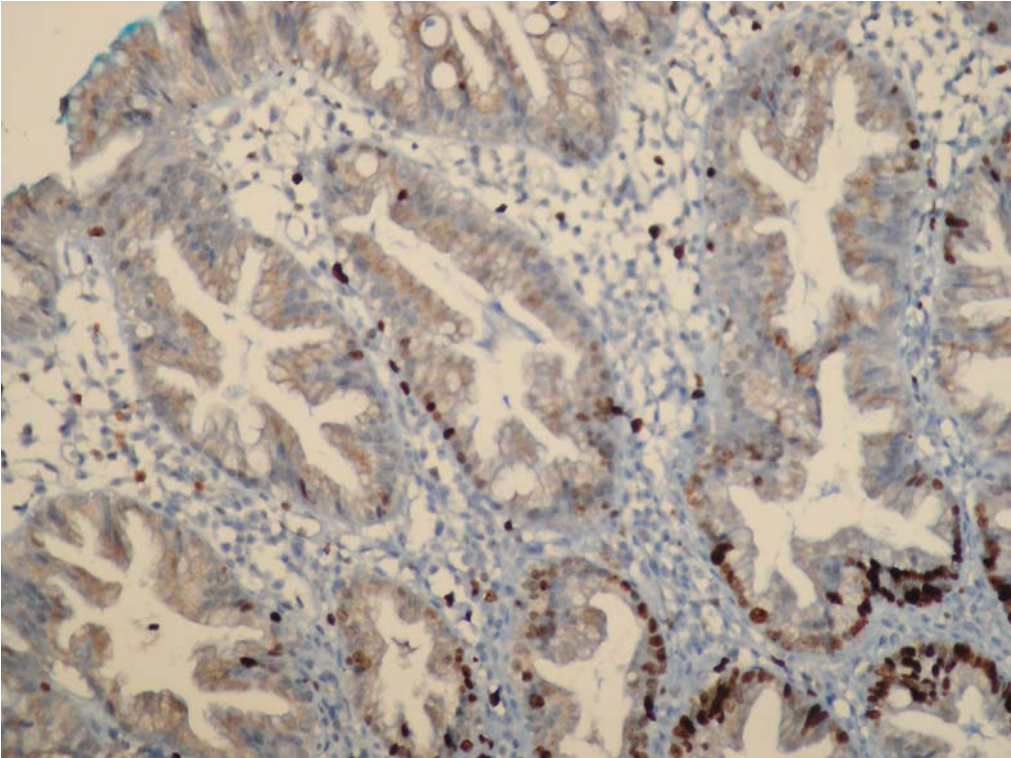
Resim 13: Sesil serrated adenom(SSA) testere dişi görünümlü kriptler izlenmekte (HEX4)



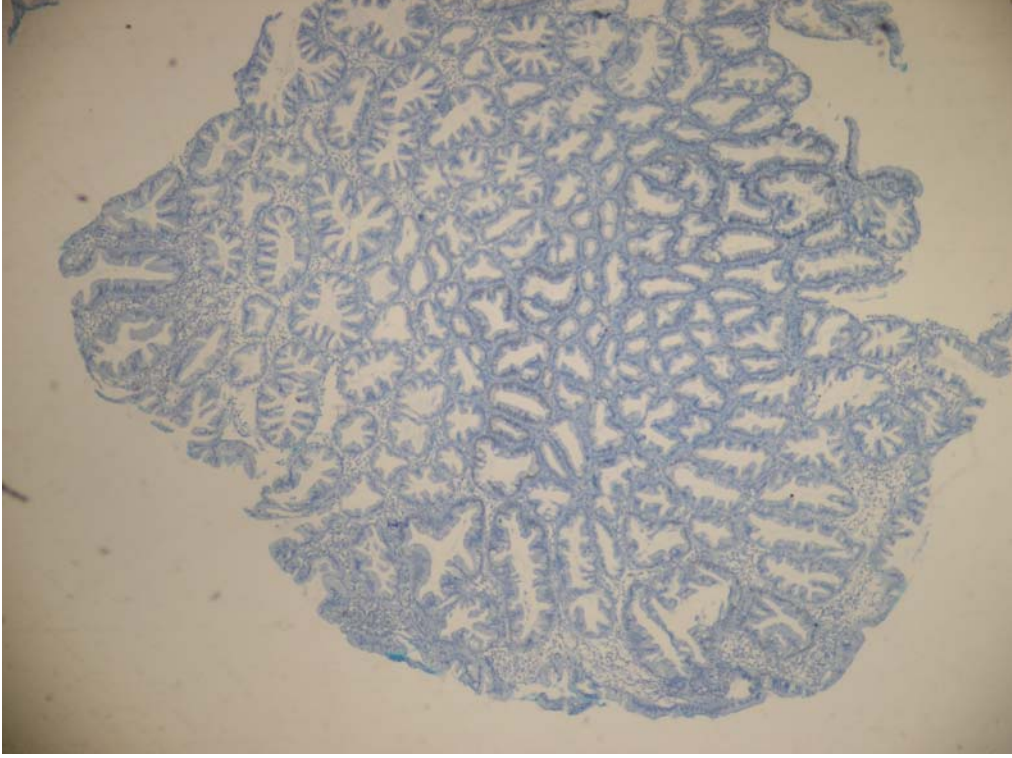
Resim 14: SSA. İleri büyütmede kript yapılarının görünüşü (HEX20)



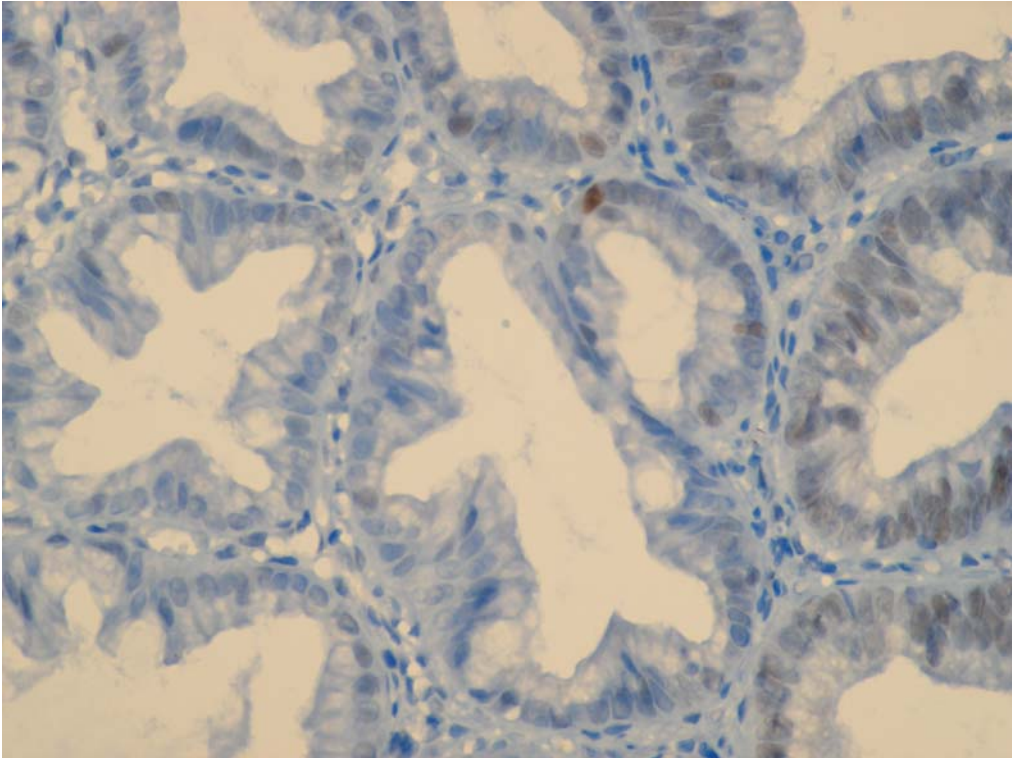
Resim 15: SSA'da Ki 67 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (ok) (Ki 67X4)



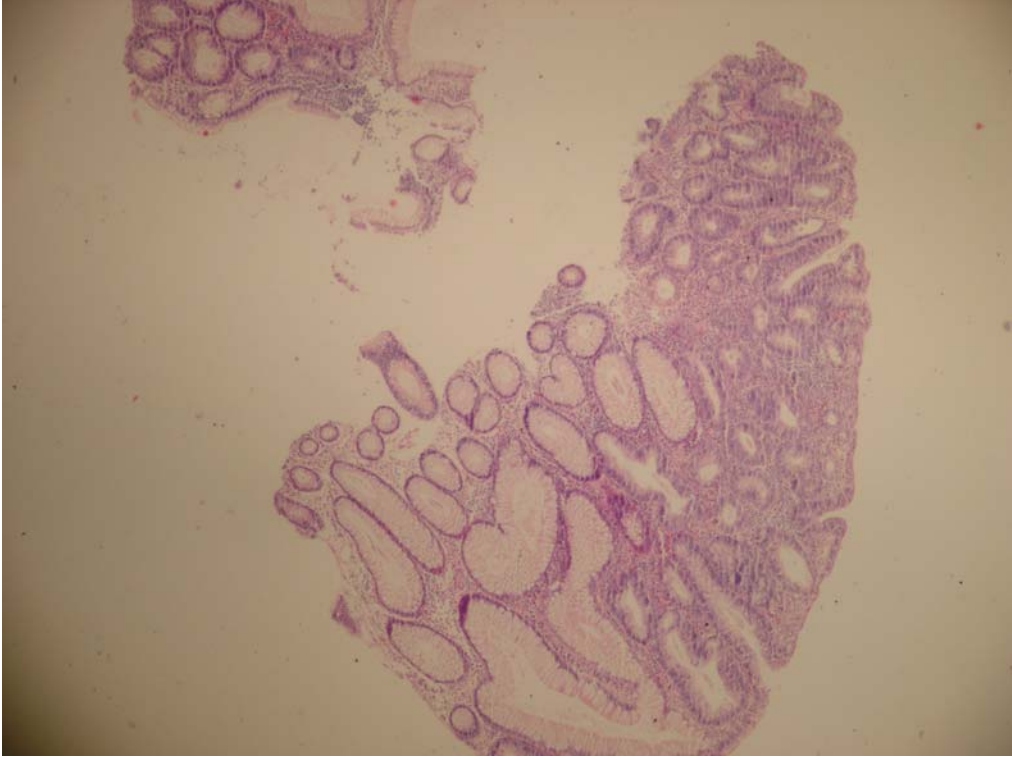
Resim 16: SSA. İleri büyütmede Resim 15'de gösterilen SSA'da kriptlerin $\frac{1}{2}$ alt zonunda Ki 67 boyanması (Ki 67X20)



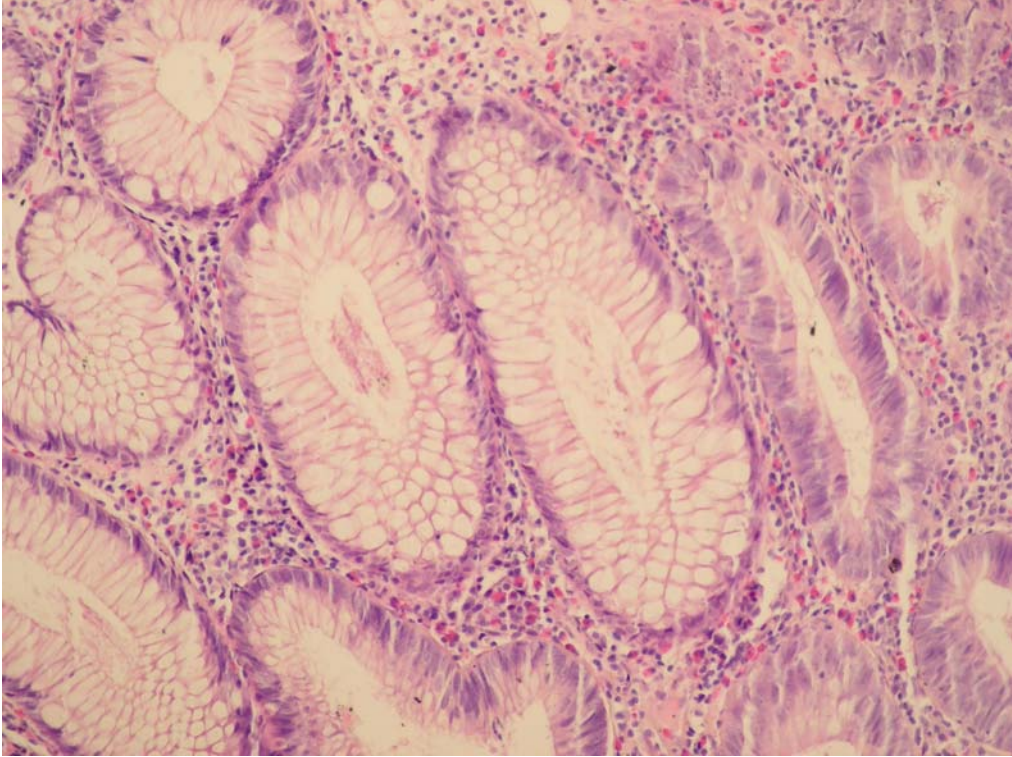
Resim 17: SSA'da p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (p53X4)



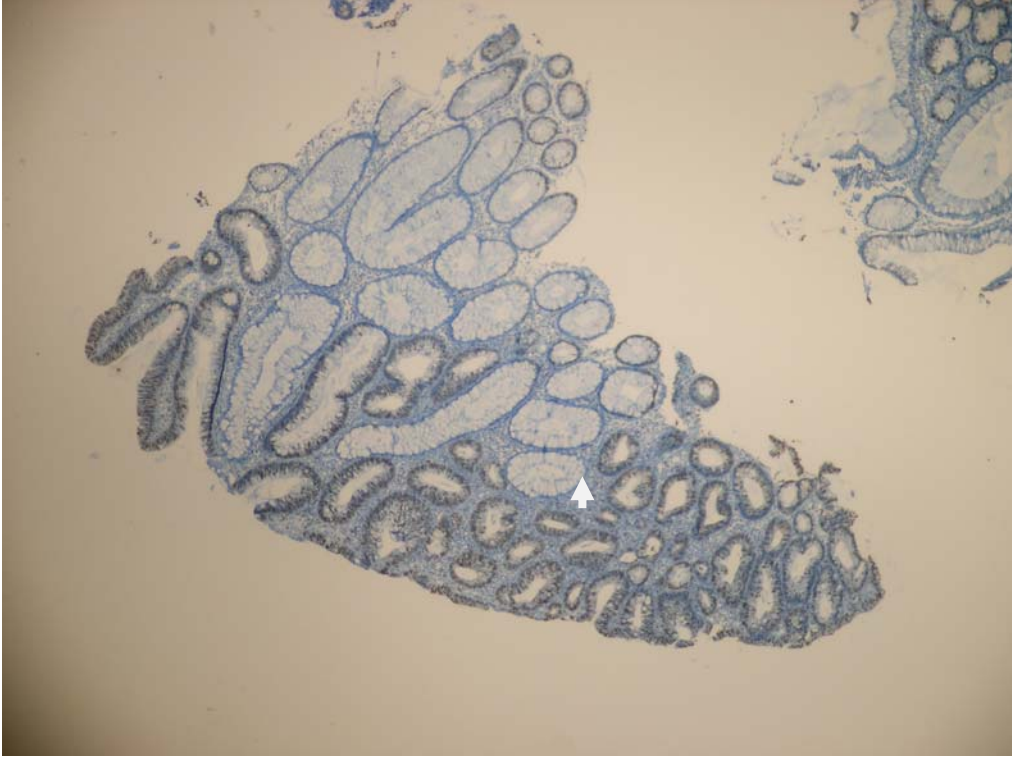
Resim 18: SSA İleri büyütmede Resim 17'de gösterilen SSA'daki kriptlerin 1/2 alt zonunda p53 boyanması (p53X20)



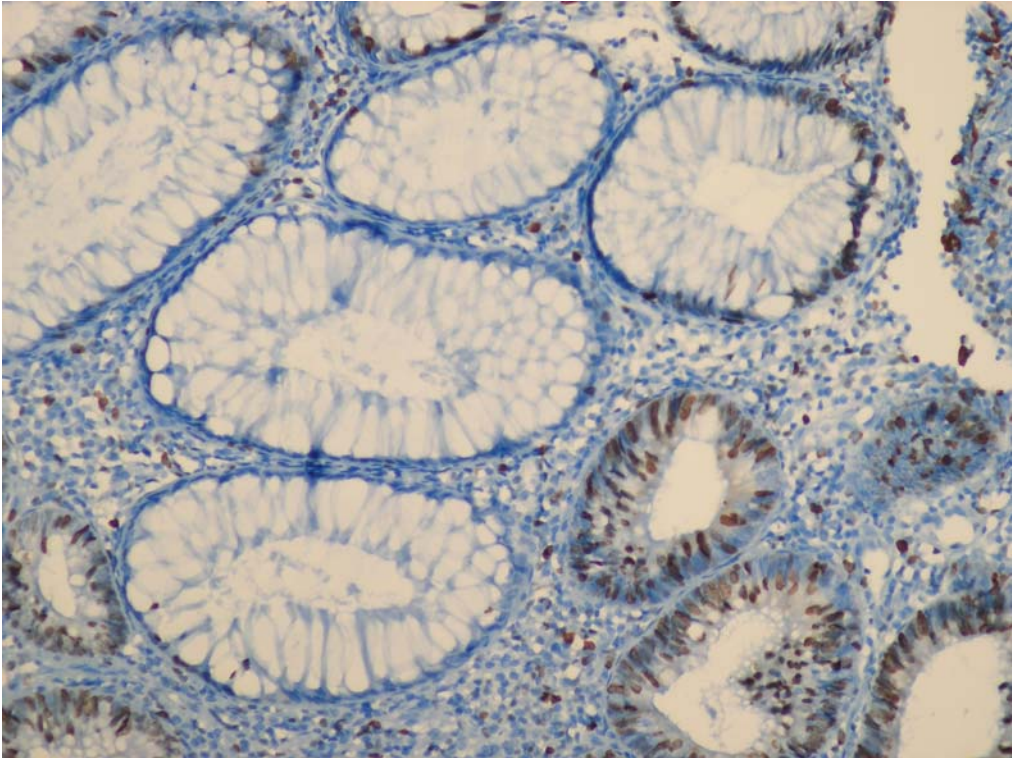
Resim 19: Displazik sesil serrated adenom(DSA)'da solda HP ve sağda AP birlikteliği (HEX4)



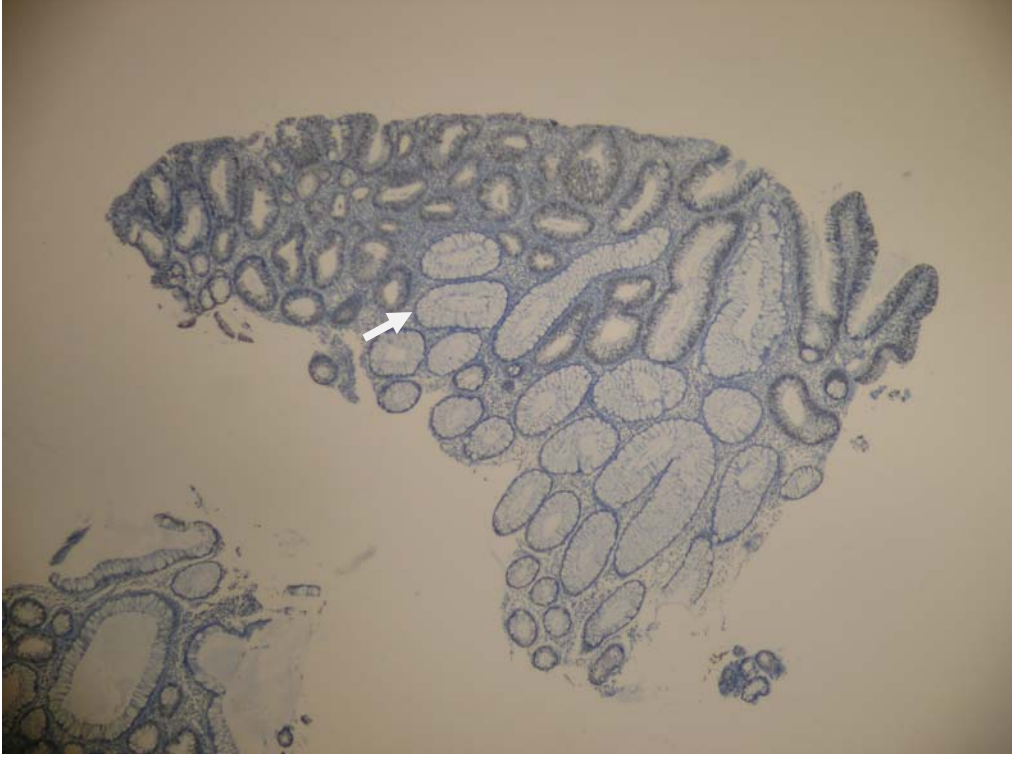
Resim 20: DSA İleri büyütmede solda HP,sağda AP birlikteliği (HEX40)



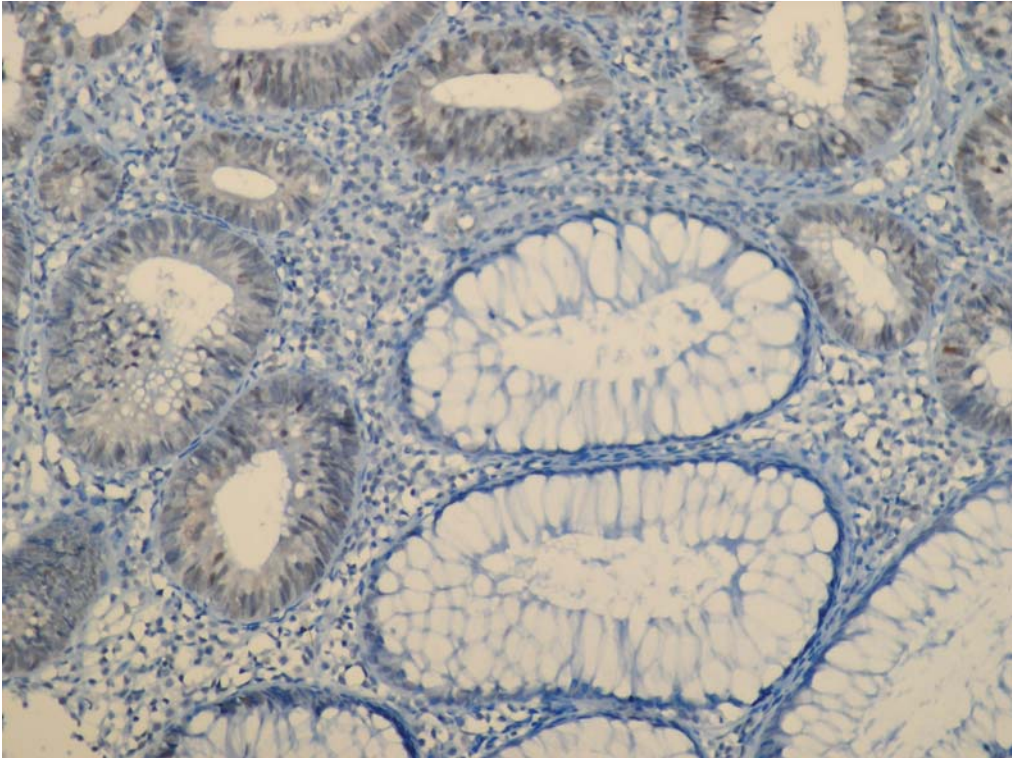
Resim 21: DSA'da Ki 67 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (ok) (Ki 67X4)



Resim 22: DSA İleri büyütmede Resim 21'de gösterilen DSA'daki kriptlerin ½ alt zonunda Ki 67 boyanması (Ki 67X20)



Resim 23: DSA'da p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyama (ok) (p53X4)



Resim 24: DSA İleri büyütmede Resim 23'de gösterilen DSA'daki kriptlerin ½ alt zonunda p53 boyanması (p53X20)

6 .TARTIŞMA:

Kolon poliplerinin histolojik sınıflandırmasında gözlemciler arasında bazen kabul edilebilir fark vardır.DSÖ'nün 2010 sınıflandırmasında serrated lezyonlar yerini almıştır. Bu sınıflandırmaya göre serrated polipler HP,SSA/P ve TSA diye tiplere ayrılmıştır.Bazen bu tiplerin ayırımında güçlükler yaşanabilmektedir. Bazen de DSA/P olgularında birden fazla tip özellikleri aynı polipte gözlenebilmektedir.

AP'ler çoğu çalışmada en sık kolorektal polip tipi olarak saptanmaktadır ve kolorektal kanser için prekürsör olabilmektedir(18). HP'ler en sık serrated lezyonlardır,serrated poliplerin %75'den çoğunu kapsamaktadır(24). HP malignite gücü olmayan benign bir lezyon olarak bilinmektedir(10). SSA/P, serrated poliplerin yaklaşık %15-25'ini oluşturmaktadır(40). SSA/P serrasyonlu polip yolağı da potansiyel kolon kanser prekürsörüdür(22-23). TSA sık görülmemektedir, bütün kolon poliplerinin %1'den azını oluşturur(12,36). TSA'da SSA/P gibi kanser gelişimine progresyon gösterebilir(12).

Çalışmaya dahil edilen 142 kolon polip olgusunda TSA'ya rastlanılmamıştır. Bu olgu serisinin sayısı ile ilintili olabilir.

Çalışmamızdaki tüm kolon poliplerinin %46.4'ü AP, %33.09'u HP, %7.04'ü SSA/P, %13.38'i DSA/P olarak saptanmıştır.Serrated adenom vakalarının (HP+ SSA/P+ DSA/P=76) %61.8'i HP, %13.15'i SSA/P, %25'i DSA/P olarak tespit edildi.Bizim çalışmada HP'ler ensık görülen serrated polip olarak saptandı.

İmmün işaretleyicilerle boyanma paternini saptamak için skorklama'yı toplam 5 skor üzerinden(0,1,2,3,4) p53 ve Ki 67 için ayrı ayrı yapıldı.

Ki67 ve p53 ile kriptlerin ½ alt ve üst zonda boyanma oranlarını; %10 ve altı (0,1) ile %10 üzeri (2,3,4) olarak saptadık.0,1 skorlarını negatif boyanma, 2,3,4 skorlarını pozitif boyanma olarak kabul edildi.

Ki 67 ile kriptlerin ½ alt zonunda HP'de %74.5 oranında pozitif ,AP'de %40.9 pozitif (%59.1 negatif boyanma),SSA'da %50 pozitif , DSA/P'de %68.4 pozitif boyanma saptandı.(p)değeri anlamlı bulundu.

Ki 67 ile kriptlerin $\frac{1}{2}$ üst zonunda AP'de %56.1 oranında pozitif,HP'de %27.7 oranında pozitif,SSA/P'de %60.0 oranında pozitif,DSA/P'de %57.9 oranında pozitif boyanma saptandı.(p) değeri anlamlı bulundu.

P53 ile kriptlerin $\frac{1}{2}$ alt zonunda AP %22.7 pozitif (%77.3 negatif), HP %12.8 pozitif (%87.2 negatif),SSA/P %20 pozitif (%80 negatif),DSA/P %26.3 pozitif(%73.7 negatif) saptandı.

P53 ile kriptlerin $\frac{1}{2}$ üst zonunda AP %50 pozitif, HP %27.7 pozitif (%72.3 negatif),SSA/P %30 pozitif (%70 negatif),DSA/P %63.2 pozitif saptandı.(p) değeri anlamlı bulundu.

Normal kolon mukozasında kript bazalinde bcl-2 kök hücrelerde yüksek oranda ve devamlı salgılanarak bu hücreleri antiapoptotik etkisiyle apoptozdan korur ve devamlı çoğalmalarını olanaklı kılar.Kript boyunca lümeneye doğru kolonositlerin diferansiasyonu ters orantılı biçimde salınımı azalarak yüzeyde biter ve yüzeydeki kolonositler apoptozla lümenin çamurumsu nekrotik hücrelerle örtülmesi gerçekleşir (45).

bcl-2 adenom, displazi gösteren kolonosit, premalign polipler ve karsinomlarda %67-71 oranında salınır (45).Bu niteliği ile bcl-2 displaziden başlayarak giderek artan oranda karsinoma doğru saptanması aşamalı karsinogenez sürecinde karsinom öncesi tanıda prognoz belirleyici olarak önemli olduğu görülmektedir.

HP'ler benign lezyonlardır, serrated adenomlar ise adenokarsinom prekürsörüdür(24).Bizim çalışmamızda SSA/P Ki 67 ile kriptlerin $\frac{1}{2}$ üst zonunda %60 oranında boyanma göstermiştir, proliferasyon indeksinin yüksekliği görülmektedir.HP'lerde bazal zonda proliferasyonun yüksek oluşu onun normalden büyük ölçüde sapma göstermediğini kanıtlamakta, buna karşın p53 ve benzeri mutasyonlarla birlikte değerlendirmenin HP çıkışlı karsinom yolağı savının geçerliliğini ve prognoz belirleyici olarak değerlendirilmesine gerek olduğunu kuvvetle düşündürmektedir.SSA/P ise proliferasyon zonunun yer değiştirmesi ve/veya düzensiz yerleşimi karsinom gelişim sürecini işaret etmekte ,displazi derecesi ile paralellik göstermektedir.Böylesi olgularda p53 ve benzeri mutasyon alanları ek olarak değerlendirilmesi sürecin aşamalarını işaret edebilir.

AP'de artan villöz komponent ile KRAS mutasyon sıklığında anlamlı artış mevcuttur(46).Bu nedenle tubulovillöz nitelikteki AP'lerde bu iki komponentin oranı önem kazanmaktadır(46).

Kolon adenomlarında Ki 67, p53 ve Adnab 9 monoklonal antikor reaksiyonları, kolon karsinomu riski ile ilişkili olabilir.Ayrıca Ki 67, Adnab 9 ve p53 proteini: ciddi displazik kolorektal adenomalı takipteki hastalarda faydalı bir prognostik indikatör olabilir(8).Çalışmamızda da p53 ve Ki 67 kriptteki yerleşim zonları ve boyanma şiddeti ile olan ilişkiler displazi şiddeti açısından uyum göstermiş yapısal bulgularla bu reaksiyonların birlikte değerlendirilmesinin tedavi seçimi ve prognoz açısından yararlı olduğu kanısına varılmıştır.

p53 antikorlu kolorektal kanserlerin %25'inde pozitif, kolorektal poliplerin %6'sında pozitifdir.p53 antikorlu hastalar; yüksek CEA ve CA 19-9 seviyelerine sahiptirler(47).Çalışmamızdaki sonuçlara göre bu işaretleyicilerin klinik veri ve serolojik değerlendirilmelerle paralelliğinin sonraki araştırmalarda gerekli olduğu değerlendirmesinin uygun olduğu görülmektedir.

p53 mutasyonu normal kolon mukoza hücrelerinde görülmez, fakat kolon adenokarsinomu, polipleri ve çevrelerindeki displazik epitel,normal görünümlü epitel de bulunabilir(45).Bu açıdan serimizde olduğu gibi p53'ün yalnızca displazik epitelde bulunuşu kaynak verileri ile uyumludur.Olgularda rutin kullanılması prognoz ve tedavi seçimi açısından gereklidir kanısına varılmıştır.

HP'de p53 polip çapı,displazi varlığından bağımsız olarak %20 oranında bulunabilir, buda HP'nin malignite açısından dönüşüm gösterdiğinin kanıtı olmasa da böyle bir yolağın bulunabileceğini göstermektedir(45).Çalışmamızda da sonuçlar benzer nitelikte bulunmuştur.

Mikst polip ve kolorektal kanserlerde çevre displazik epitelle birlikte %56 oranında p53 onkoproteini gösterilmiştir.p53 adenokarsinomlarda grade'den bağımsız olarak %43 oranında görülmüştür(45). Bu kaynak verisi p53'ün olası karsinom gelişimi açısından bir kez daha poliplerde çalışılması gerekliliğini göstermektedir.

p53 tümör supresör gen inaktivasyonu, insan neoplazmalarının çoğunda siktir.Olguların çoğunda, p53 protein encoding sequence'da tek nokta mutasyonu ; p53 proteini için immünohistokimyasal olarak pozitiflik gösterir ve wild tip allele eşlik etmektedir(48).

BRAF mutasyonu SSA patogenezi ile ilişkili olabilir(49).Sonraki çalışmalarda adı geçen mutasyonun değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

Wang LP ve arkadaşları; TSA ve geleneksel Adenomda Kİ 67, p53 ve Beta Katenin salınımı açısından önemli bir fark saptamamıştır .TSA'nın malign potansiyele sahip olduğunu ancak yüksek grade'li intraepitelyal neoplazi ve invaziv karsinom ilişkisinin , geleneksel adenomdan daha düşük olduğunu saptamışlardır(50). TSA eozinofilik sitoplazmalı kolumnar hücrelerin uniform popülasyonundan oluşur, santral yerleşimli,tabakalı,hiperkomatik nükleusu mevcuttur, uniform sitoloji displaziye sahiptir(11).Serimizde TSA bulunmadığından kaynaklardaki veriler değerlendirilememiştir.

TSA'da p53 ve AMACR diffüz ekspresyon gösterir. HP ve SSA/P'de p53 ve AMA-CR ekspresyonu kriptin 1/3 alt kısmında izlenir.TSA'da p53 ve AMA-CR ekspresyonu HP ve SSA/P'den fazladır.SSA/P, serrated polip yolağında kolon kanser prekürsörüdür.HP'de kriptlerin üst ½'sine sınırlı serrasyonlu uniform görünümü bulunur.SSA/P'de küçük büyütmeye disorganize görünümlü yapısal farklılık mevcuttur, kriptlerde dallanma, kript tabanında dilate görünüm ve horizontal L şekli dikkat çekmektedir, kriptler muskularis mukozaya doğru herniasyon gösterebilir(19). SSA/P'de yapısal anomali mevcut olup nükleer atipi önemsizdir.p53 ekspresyonu geleneksel adenomlara göre serrated poliplerde daha sık görülmektedir(11).Çalışmamızda serrasyonlu poliplerde p53 salınımının sık olduğu izlenmektedir.

p53, bcl-2 genini direkt ve indirekt transkripsiyon açısından olumsuz olarak etkiler.Diğer bir deyişle p53 gen kaybı bcl-2 artışına neden olur.Bu ise DNA onarımını düzenleyen geni interfere ederek tümör hücrelerinin ileri çoğalmasını sonuçlar.p53 ve bcl-2 tek başlarına birer onkoprotein olmalarına karşın varlıkları onkogenlerin etkisinden daha fazla prognozu olumsuz etkiler(45).Kaynaklardaki bu veri p53'ün onkogen etkisini artırıcı niteliğini vurgulamakta bu nedenle birkez daha poliplerde değerlendirilmesinin

gerekliliğini göstermektedir.

Spring KJ ve arkadaşlarına göre Adenomda proliferatif zon kriptin üst kısmına doğru dağılım yapmaktadır(10).Bizim çalışmamızda da AP'de Ki 67 ile kriptin hem alt hemde üst zonu boyanmıştır, kriptlerin üst zonunda %56 oranında pozitif, alt zonunda ise %40.9 oranında pozitiflik görülmüştür(Tablo 13- 14). Bu verimiz kaynaklarla uyumludur.

HP'de Ki 67 ile kriptlerin $\frac{1}{2}$ alt zonunda boyanma oranı %74.5 olarak saptanmıştır. Spring KJ ve arkadaşlarına göre klasik HP'de proliferatif hücreler,normal mukozadakine benzer şekilde kriptlerin bazal zonunda bulunmaktadır(10)Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumlu olarak görülmüştür.

Spring KJ ve arkadaşlarına göre SSA'nın proliferatif zonu, HP'deki gibi bazalde seyretmektedir,ayrıca SSA'nın,HP'ye göre proliferatif indeksi yüksektir(10).TSA'da Ki 67 ekspresyonu görülmemektedir(12).

Çalışmamızda SSA/P'de Ki 67 ile kriptlerin $\frac{1}{2}$ alt zonunda boyanma oranı %50 oranında pozitiflik göstermiştir (Tablo 13).Bu veri kaynaklarla uyumludur.

Nye-Thane Ngo ve arkadaşlarına göre HP ve SSA'da p53 ekspresyonu daha sıklıkla kriptlerin alt $\frac{1}{3}$ kısmında sınırlıdır. TSA'da diffüz p53 ekspresyonu görülür (11).Hemen hemen tüm poliplerde p53 ile kript $\frac{1}{2}$ alt zonda boyanma oranı düşük saptanmıştır. p53 ile kript $\frac{1}{2}$ üst zonda boyanma oranı HP'de %27.7, SSA/P'de %30, AP'de %50 oranındadır, HP ve SSA'da kript $\frac{1}{2}$ üst zonda düşük boyanma gözlenmiştir (Tablo14).

7. SONUÇ:

- 1) Ki 67 ile HP'de kriptlerin $\frac{1}{2}$ alt zonunda pozitif boyanma saptanması (%74.5 oranında) anlamlıdır.
- 2) Ki 67 ile AP'de proliferatif zon kriptin üst kısmına doğru dağılım yapmaktadır(%56 oranında).
- 3) SSA'nın proliferatif zonu, HP'deki gibi bazalde seyretmektedir.
- 4) SSA'nın,HP'ye göre proliferatif indeksi yüksektir.
- 5) p53 ile poliplerde kriptlerin $\frac{1}{2}$ alt zon boyanması düşük izlenmiştir.
- 6) P53 ile AP'de kriptlerin $\frac{1}{2}$ üst zon boyanması %50 oranında saptanmıştır. HP ve SSA/P'de düşük boyanma gözlenmiştir.
- 7) Displazi ile Ki 67 ve p53 boyanması birlikte değerlendirilmelidir.
- 8) Olgu serolojik nitelikleri ile birlikte polipin histopatolojisi ve Ki 67, p53 ve moleküler genetik değerlendirmeleri paralel yapılacak çalışmalara gerek bulunmaktadır.

ÖZET:

Kolon adenokarsinomları genellikle polipler üzerinden gelişmektedir. Bu nedenle maligniteye dönüşüm riski olan poliplerin saptanması ileride gelişecek malignite açısından kesin tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır.

Nonneoplastik olduğu kabul edilen polip tiplerinde de displazik alanların varlığı, dismorfizmin bulunuşu ve ayrıca moleküler genetik çalışmaların ışığında farklı bir yolakla maligniteye dönüşümün olabileceğine ait kanıtlar bulunmuştur. Kolorektal poliplerde immünohistokimyasal olarak Ki 67 aktif proliferasyon varlığı ve kripte bulunduğu zon alanları ve p53 ekspresyonları ile gen mutasyon varlığı incelenmesi ve preneoplastik olan polip tiplerinin morfolojileri ile kıyaslı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 142 kolon polipi alınarak histopatolojik nitelikleri Ki 67, p53 salınımları kaynak verileri ile farklı kanser yolaklarının farklı poliplerde incelenmesi amaçlanmıştır. Olguların tümü DSÖ 2010 sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi, Ki 67 ve p53 immün işaretleyicileri ile boyandı.

Çalışmamızda HP'de Ki 67 ile kriptlerin alt zonunda boyanma saptandı. AP'de ise Ki 67 ile kriptin hem alt ve hem üst zonunda boyanma saptandı.

Hemen hemen tüm olgularda p53 ile kriptlerin 1/2 alt zonunda boyanma oranı düşük gözlemlendi.

AP'de P53 ile kriptlerin 1/2 üst zonunda boyanma oranı %50 oranında saptandı, HP ve SSA/P'de boyanma oranı düşük saptandı.

Olguların serolojik nitelikleri ile birlikte polipin histopatolojisi ve Ki 67, p53 ve moleküler genetik değerlendirmeleri paralel yapılacak çalışmalara gerek bulunmaktadır.

SUMMARY

Colon adenocarcinoma usually develops over polyps. For this reason, the detection of polyps who are at risk of malignancy will allow the accurate diagnosis and treatment of malignancies that will develop in the future.

Studies based on the the presence of dysplastic areas and dysmorphism in the polyp types that were considered to be non –neoplastic showed that a different pathway may have a role in malignant transformation.

The aim of this study is to evaluate the presence of Ki-67 proliferation zone of active areas and p53 mutation in colorectal polyps and to compare the results between the polyp types.

Our study included 142 colon polyps. The cases were reclassified according to WHO 2010 classificaiton. The tissue sections were stained by immunohistochemistry for Ki-67 and P53

In our study, Ki-67 staining was seen in the lower zone of the crypt with HP. Ki-67 staining was seen in both the lower and the upper zone of the crypt with AP.

In almost all cases, low rate of the p53 staining was observed in the 1/2 lower zone of.crypts. The rate of P53 staining in the upper ½ zone of the cyrpts was 50% in AP cases. The staining ratio was low in HP and SSA/P.

The evaluation of polyp histopathology and Ki 67, p53,and molecular genetic with serologic characteristics of patients are required. in parallel reviews

KAYNAKLAR:

1. Cecilia M, Fenoglio-Preiser :Gastrointestinal Pathology.Third ed.,Wolters Kluwer/Lippinkott Wiliams&Wilkins ,Philadelphia,2008, pp:735-739
2. Zuidema GD, Condon ER: Surgery Of The Alimentary Tract; Shackelford's Publication, Philaderphia, 4.ed (1996), pp:114
3. Kahle W,Leonhart H, Platzer W:Color Atlas Text of Human Anatomy Internal Organs 4th ed. Thieme Medical Publishers,New York,1993,Vol:2,pp.250
4. Eroschenko V: Di Fiore Histoloji Atlası (çev.R.Demir)9.baskı. Lippinkott Wiliams&Wilkins ,Palme Yayıncılık 2001,s.206-209.
5. Kumar V,Abbas A, Fausto N:Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli.7.baskı .,Güneş Tıp Kitabevleri,2009 ,s.90-91,302-303.
6. Rosai J, Special techniques in surgical pathology. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.Tenth ed., Mosby, pp.65,858,2011
7. Rafiq A.Ssheikh,Byung Hee Min,Shagufta Yasmeen, RaymondTeplitz:Correlation of Ki 67,p53,and Adnab-9 İmmunohistochemical Staining and Ploidy with Clinical and Histopathologic Features of Severely Displastic Colorectal Adenomas.Digestive Diseases and Sciences.vol.48,No.1,pp.223-229,Jan 2003
8. Urruticoechea A,Smith İan E.,Dowsett M:Proliferation Marker Ki 67 in Early Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology,vol.23 no.28 7212-7220, 2005
9. Davenport A,Hale R J,Hunt C R:Expression of K i 67 and cytokeratin 20 in hyperplastic poliyyps of the colorectum.J Clin Pathol.56:200-204,2003
10. T.Higuchi,K.Sugihara,J R Jass:Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum.Histopathology.Volume 47,Issue 1, pages 32-40,July 2005
11. Nye-Thane Ngo,Emile Tan,Paris Tekkis,David Peston,Patrizia Cohen:Differential expression of p53 and p504s in hyperplastic polyp,sessile serrated adenoma and traditional serrated adenoma.Int j Colorectal Dis.25:1193-1200, 2010
12. Bosman F. T, Carneiro F, Hruban H: Who Classification of Tumours of the Digestive System.4th ed.,Who Press Geneva, 2010,pp:132-166
13. Tarlakovic EE,Gomez JD,Driman DK,Parfitt JR,Wang C,Benerjee T,Snover DC:Sessile serrated adenoma vs traditional serrated adenoma.Am J Surg Pathol.32(1):21-9 Jan 2008
14. Snover DC: Maximizing the value of the endoscopist-pathologist partnership in the management of colorectal polyps and carcinoma. Gastrointest Endosc Clin N Am. 20(4):641-57,2010
15. Baselga J,Norton L:Focus on breast cancer.Cancer Cell 1:319,2002
16. College of American Pathologist (CAP) Gastrointestinal Colon and rectum 2009

17. Haggitt RC,Glotzbach RE,Soffer EE,Wruble LD: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*.89(2):328-36,Aug 1985
18. Werdner Noel,Cote Richard J,Suster Soul:Modern Surgical Pathology volume 1,1st ed.The Curtis Center Independence Square West Philadelphia,2003,pp: 757-763
19. Snover DC: Serrated polyps of the large intestine.*Semin Diag pathol*.22(4):301-308,2005
20. Bae JM, Cho NY, Kim TY, Kang GH:Clinicopathologic and molecular characteristics of synchronous colorectal cancers: heterogeneity of clinical outcome depending on microsatellite instability status of individual tumors. *Dis Colon Rectum*. Feb;55(2):181-90 2012
21. Vogelstein B,Fearon ER,Hamilton SR et al:Genetic alterations during colorectal-tumor development.*N Engl J Med*.319(9):525-532, 1988
22. Kambara T,Simms LA, Whitehall VL et al:BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum.*Gut* 53(8):1137-1144, 2004
23. Li SC,Burgart L:Histopathology of serrated adenoma,its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps.*Arch Pathol Lab Med* 131(3):440-445,2007
24. Farris AB,Misdraji J,Srivastava A et al:Sessile serrated adenoma:challenging discrimination from other serrated colonic polyps.*Am J Surg Pathol* 32(1):30-35, 2008
25. Tarlakovic E,Skovlund E,Snover DC, Tarlakovic G,Nestland JM:Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps.*Am J Surg Pathol* 27(1):65-81,Jan 2003
26. Goldstein NS,Bhanot p,Odish E,Hunter S:Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas.*Am J Clin Pathol*.119(6):778-796, 2003
27. Sheridan TB,Fenton H,Lewin MR et al: Sessile serrated adenomas with low-and high-grade dysplasia and early carcinomas: an immunohistochemical study of serrated lesions ‘‘caught in the act’’.*Am J Clin Pathol* 126(4):564-571, 2006
28. Jass JR,Baker K,Zlobec I et al:Advanced colorectal polyps and adenomas:concept of a ‘fusion’ pathway to colorectal cancer.*Histopathology* 49(2):121-131, 2006
29. Makinen MJ,George SM,Jemvall P,Makela J,Vihko P,Karttunen TJ: Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma-prevalance,histological features and prognosis.*J Pathol* 193(3):286-294, 2001
30. Goldstein NS:Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases. *Am J Clin Pathol*.125(1):132-145, 2006
31. Swyer EJ,Cerar A,Hanby AM et al:Molecular characteristics of serrated adenoma of the colorectum.*Gut* 51(2)200-206, 2002Hiyama T,Yokozaki H,Shimamoto F et al:Frequent p53 gene mutations in serrated adenoma of the colorectum.*J Pathol*.186(2):131-139, 1998

32. Jiang Z, Fanger GR, Banner BF et al: A dietary enzyme: alpha-methylacyl-CoA racemase /P504S is overexpressed in colon carcinoma. *Cancer detect prev.* 27(6):422-426, 2003
33. Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA: alpha-methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol.* 26(7):926-931, 2002
34. Su MY, Hsu CM, Ho YP, Chen PC, Lin-Kou Medical Center: Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy and narrow-band imaging system in differential diagnosis of neoplastic and non neoplastic colonic polyps. 101(12):2711-6, Dec 2006
35. Jaramillo E, Tamura S, Mitomi H: Endoscopic appearance of serrated adenomas in the colon *Endoscopy* 37:254-260, 2005
36. Odze & Goldblum: *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas.* 2nd ed
37. Dale C. Snover, Jeremy R. Jass, Cecilia Fenoglio-Preiser and Kenneth P. Batts: Serrated Polyps of the large intestine. *Anatomic Pathology, Am J Clin Pathol* 124:380-391, 2005
38. East JE, Saunders BP, Jass JR: Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 37(1):25-46, v. Mar 2008
39. O'Brien MJ, Yang S, Clebanoff JL, Mulcahy E, Farraye FA, Amoroso M, Swan N: Hyperplastic (serrated) polyps of the colorectum: relationship of CpG island methylator phenotype and K-ras mutation to location and histologic subtype. *Am J Surg Pathol.* 28(4):423-34 Apr 2004
40. Jass JR: Serrated adenoma of the colorectum and the DNA-methylator phenotype. *Nat Clin Pract Oncol.* 2(8):398-405 Aug 2005
41. Neal S, Goldstein, MD: Small Colonic Microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens. *Anatomic Pathology Am J Clin Pathol* 125:132-145, 2006
42. Todd B. Sheridan, Hubert Fenton, Marc R. Lewin, Ashlie L. Burkart: Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinomas. *Anatomic Pathology Am J Clin Pathol.* 126:564-571, 2006
43. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM: Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 14(6):524-37, Jun 1990
44. Yantiss RK, Oh KY, Chen YT, Redston M, Odze RD: Filiform serrated adenomas: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 31(8):1238-45, Aug 2007
45. Frank A. Sinicrope, San Bao Ruan, Karen R. Cleary: Tumorigenesis bcl-2 and p53 Oncoprotein Expression during Colorectal. *Cancer Res* 55:237-241, 1995

46. Ishi T, Notohara K, Umapathy A, Mallitt KA: Tubular adenomas with minor villous changes show molecular features characteristic of tubulovillous adenomas. *Am J Surg Pathol*, 35(2):212-20, 2011
47. Shiota G, Ishida M, Noguchi N: Circulating p53 antibody in patients with colorectal cancer: relation to clinicopathologic features and survival. *Dig Dis Sci*, 45(1):122-8, 2000
48. Slebos R.J, Baas I O, Clement M: Clinical and pathological associations with p53 tumour-suppressor gene mutations and expression of p21WAF1/Cip1 in colorectal carcinoma. *Br J Cancer*, 74(2):165-171, 1996
49. Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T: Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study. *Am J Surg Pathol*, 35(2):295-304, 2011
50. Wang LP, Chen J, Ning HY: Serrated lesions of colon and their malignant potential. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 39(7):447-51, 2010