

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

**KOLON ADENOKARSİNOMLARI VE ÖNCÜ LEZYONLARDA
COX-2, BCL-2, BAX SALINIMI VE LENF DÜĞÜMLERİNİN
METASTAZLARI İLE İLGİLİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Müge SEZER**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. brahim H. ÖZERCAN**

**ELAZI
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Babama...

TE EKKÜR

Meslek hayatımda idealim olan patoloji bilimini öğrenmemde katkısı bulunan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN'a, başta Prof. Dr. Reşat ÖZERCAN olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine,

Birlikte güzel ve zor günleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma, her konuda bana yardımcı olan laboratuvar ve büro çalışanlarına,

Bugünlere ulaşmamda katkıları olan maddi-manevi tüm varlıklarıyla bana destek olan canım annem ve babama, uzakta olsalar da her zaman yanımda hissettiğim sevgili kardeşlerime,

kişisel hayatımda ayrı kalmayı göze alarak beni destekleyen, her türlü fedakârlık ve yardımı benden esirgemeyen sevgili eşime ve çalışmalarımın bitmesini özlemlerle bekleyen canım oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kolorektal karsinomlar dünyada kansere ba lı ölümlerde ikinci sırada bulunurlar. Erken evrede prognozları iyi, ileri evrelerde kötüdür. Kolorektal karsinomların prognozunda birçok faktör etkilidir. En önemlilerinden biri lenf dü üümü metastazıdır.

NSA D kullanan hastalarda kolorektal karsinom insidansının az olması bu ilaçlara ilgiyi arttırmı tır. Cox-2, aradonik asitten prostoglandin sentezinde rol oynamaktadır. Kolorektal karsinomlarda Cox-2 salınımı artarken Cox-2 inhibitörleri kolorektal karsinomları azaltmaktadır. Çalı mamızın amacı; kolorektal adenokarsinomlarda Cox-2 ile antiapoptotik Bcl-2 ve preapoptotik Bax de erlerinin, diferansiyasyon ve lenf dü üümü metastazıyla ili kilerini ara tırmaktır.

Çalı mamıza bölümümüz ar ivinden rastgele seçilen 30 kolorektal (10 iyi diferansiye, 10 orta derecede diferansiye, 10 kötü diferansiye) adenokarsinom, 10 tübüler tip adenomatöz polip ve 10 normal kolon mukozası alındı. Örneklere immünohistokimyasal olarak Cox-2, Bcl-2 ve Bax uygulanarak lenf dü üümü metastazı, diferansiyasyon ve bu belirteçler arasındaki ili ki incelendi.

De erlendirmeler sonucunda; kolorektal adenokarsinomlarda Cox-2 skoruyla lenf dü üümü metastazı arasındaki ili ki istatistiksel olarak anlamlı iken, tümör diferansiyasyonu ile arasında anlamlı ili ki saptanmadı. Bcl-2 ve Bax boyanma skoruyla diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ili ki bulunurken, tümör gruplarında lenf dü üümü metastazıyla anlamlı fark bulunmadı. Yine Cox-2, Bcl-2 ve Bax'ın kendi aralarındaki ili ki istatistiksel olarak anlamsızdı.

Sonuç olarak; kolorektal kanserlerde Cox-2, önemli prognostik faktörlerden biri olan lenf dü üümü metastazı ile artmaktadır. Bcl-2 ve Bax ise diferansiyasyonla anlamlı bir ili kili göstermektedir. Ancak bu konuda farklı yöntemlerle, geni örnek gruplarıyla yapılacak çalı malara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kolon adenokarsinom, COX-2, BCL-2, bax.

ABSTRACT

THE EXPRESSION OF COX-2, BCL-2, BAX IN THE COLON ADENOCARCINOMAS AND PREMALIGN LESIONS AND RELATIONSHIP WITH Lymph NODE METASTASIS.

Colorectal carcinomas constitute the second cause of death due to cancer. Prognosis is well during the early stages, poor in later. Many factors are effective in the prognosis of colorectal carcinomas. One of the most important is lymphatic nodule metastasis.

Colorectal carcinoma incidence being low in patients using NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) has grown the interest towards these medications. Cox-2 plays a role in the prostaglandine synthesis from arachidonic acid. While in colorectal carcinomas, the Cox-2 release increases, the Cox-2 inhibitors decrease the colorectal carcinomas. The aim of our study is to investigate the relation between the Cox-2, antiapoptotic Bcl-2 and preapoptotic bax values in colorectal adenocarcinomas to the lymphatic nodule metastasis.

In our research, 30 colorectal adenocarcinoma (10 well differentiated, 10 medium degree differentiated and 10 poorly differentiated), 10 tubular type adenomatous polyp and 10 normal type colon mucosa samples were randomly selected. To the samples, Cox-2, Bcl-2 and Bax as immunohistochemicals were applied and the correlation between lymphatic nodule metastasis, differentiation and these markers were evaluated.

At the end of the assessment, while the relation between Cox-2 score in colorectal adenocarcinomas and lymphatic nodule metastasis was statistically significant, no relation between that and differentiation was detected. There was also a significance in the relation between Bcl-2 and Bax staining score and differentiation while there was none between that and lymphatic nodule metastasis. Also, the relation within Cox-2, Bcl-2 and Bax themselves was insignificant.

As a result, Cox-2 in colorectal cancers is growing with lymphatic metastasis being an important prognostic factor. Bcl-2 and Bax, on the other hand, bare a significant relation with differentiation. However, new studies with different methods on large sample groups are needed.

Keywords: Colon adenocarcinoma, COX-2, BCL-2, bax.

Ç NDEK LER

TE EKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
Ç NDEK LER	vii
TABLolar L STES	x
EK LLER L STES	xi
KISALTMALAR L STES	xii
1. G R	1
1.1. Kolonun Normal Yapısı	3
1.1.1. Embriyoloji	3
1.1.2. Anatomi	3
1.1.3. Histoloji	5
1.1.4. Fizyoloji	6
1.2. Kolon ve Rektum Tümörleri	6
1.2.1. Kolon ve Rektum Karsinomları	8
1.2.1.1. Tanım	8
1.2.1.2. Epidemiyoloji	8
1.2.1.3. Etyoloji	8
1.2.1.4. Klinik	9
1.2.1.5. Makroskopi	10
1.2.1.6. Tümör yayılımı ve metastaz	11
1.2.1.7. Evreleme	11
1.2.1.8. Histopatoloji	12
1.2.1.8.1. Adenokarsinom	14
1.2.1.8.2. Müsinöz adenokarsinom	14
1.2.1.8.3. Ta lı yüzük hücreli karsinom	14
1.2.1.8.4. Adenoskuamoz karsinom	15
1.2.1.8.5. Medüller karsinom	15
1.2.1.8.6. ndiferansiye karsinom	15
1.2.1.8.7. Karsinosarkom	15
1.2.1.8.8. Nöroendokrin tümörler	15

1.2.1.8.9. Di er nadir varyantlar	16
1.2.1.9. Dereceleme	16
1.2.1.10. Öncü Lezyonlar	16
1.2.1.10.1. Aberan Kript Oda ı (ACF)	16
1.2.1.10.2. Adenomlar	17
1.2.1.10.3.Hiperplastik (metaplastik) polipler	19
1.2.1.10.4. Juvenil polipler	19
1.2.1.10.5. Familyal polipozis	19
1.2.1.10.6. Gardner sendromu	19
1.2.1.10.7. Turcot sendromu	20
1.2.1.10.8. Cronkhite-Canada sendromu	20
1.2.1.10.9. Peutz-Jeghers polipler	20
1.2.1.10.10. Cowden sendromu	20
1.2.1.10.11. Transizyonel polip	20
1.2.1.10.12. Ülseratif kolit	20
1.2.1.10.13. Crohn Hastalı ı	21
1.2.1.11. Reaktif lezyonlar	21
1.2.1.11.1. nflamatuar polipler	21
1.2.1.11.2. Lenfoid polipler	21
1.2.1.11.3. Mukozal prolapsus	21
1.2.1.12. Genetik Yatkınlık	22
1.2.1.12.1. Li-fraumeni sendromu	22
1.2.1.12.2. BRCA-1 ve BRCA-2	23
1.2.1.13. Mikrosatellit insitabilite (MSI)	23
1.2.1.14. Prognoz	24
1.3. Siklooksijenaz- 2 (Cox-2) Yapısı ve Fonksiyonu	27
1.3.1.Prostaglandinlerin sentezi	27
1.3.2. Siklooksijenaz-2 (Cox-2)	28
1.3.3. Cox-1 ve Cox-2'nin temel özellikleri	29
1.3.4. Cox-1 ve Cox-2' nin biyolojik özellikleri	29
1.3.5. COX-2'nin karsinogeneze katkısı	31
1.4. Bcl-2'nin Yapısı ve Fonksiyonları	34

1.5. Bax'ın Yapısı ve Fonksiyonları	35
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
2.1. mmünohistokimyasal nceleme	36
2.2. mmünreaktivitenin De erlendirilmesi	37
2.3. statistiksel nceleme	37
3. BULGULAR	39
4. TARTI MA	54
5. KAYNAKLAR	61
6. ÖZGEÇM	71

TABLolar L STES

Tablo 1. DUKE'S sınıflaması 1932	12
Tablo 2. DUKE'S sınıflaması 1936	12
Tablo 3. ASTLER-COLLER sınıflaması 1954	12
Tablo 4. TNM sınıflaması	13
Tablo 5. Cox-1 ve Cox-2 'nin temel özelliklerinin karılaştırılması	30
Tablo 6. Cox-2 Ekspresyonunun Bulunduğu Premalign ve Malign Durumlar	30
Tablo 7. Olguların Gruplandırılması.	38
Tablo 8. Gruplara Göre Hastaların Yaş Dağılımı.	39
Tablo 9. Cinsiyete Göre Hastaların Dağılımı.	39
Tablo 10. Gruplara Göre Hastaların Cinsiyet Dağılımı.	40
Tablo 11. Tümör Çapı-Gruplu kisi.	40
Tablo 12. Tümör Çapının Gruplara Göre Dağılımı.	41
Tablo 13. Toplam-Tutulan Lenf Dümü Sayısının Gruplara Göre Dağılımı.	42
Tablo 14. Gruplara Göre Cox-2 Boyanma Oranı.	42
Tablo 15. Cox-2 Boyanma İddetinin Gruplara Göre Dağılımı	42
Tablo 16. Cox-2 Boyanma Yaygınlığının Gruplara Göre Dağılımı.	43
Tablo 17. Cox-2 Boyanma Skorunun Gruplara Göre Dağılımı	43
Tablo 18. Gruplara Göre Bcl-2 Boyanma Oranı	45
Tablo 19. Bcl-2 Boyanma İddetinin Gruplara Göre Dağılımı.	45
Tablo 20. Bcl-2 Boyanma Yaygınlığının Gruplara Göre Dağılımı.	46
Tablo 21. Bcl-2 Boyanma Skorunun Gruplara Göre Dağılımı.	46
Tablo 22. Gruplara Göre Bax Boyanma Oranı.	49
Tablo 23. Bax Boyanma İddetinin Gruplara Göre Dağılımı.	49
Tablo 24. Bax Boyanma Yaygınlığının Gruplara Göre Dağılımı.	50
Tablo 25. Bax Boyanma Skorunun Gruplara Göre Dağılımı	50
Tablo 26. Cox-2-Tutulan Lenf Dümü Sayısı li kisi.	52
Tablo 27. Cox-2-Bcl-2-Bax li kisi.	53

EK LLER L STES

ekil 1. Kolorektal tümörögenesis için genetik model.	23
ekil 2. Eikosanoidlerin sentezi.	28
ekil 3. Ya -Grup Grafi i.	39
ekil 4. Cinsiyete Göre Da ılım Grafi i.	40
ekil 5. Tümör Çapı-Grup Grafi i	41
ekil 6. Cox-2 Boyanma iddeti-Grup Grafi i.	43
ekil 7. ODA'da Cox-2 boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz X 200).	44
ekil 8. KDA'da Cox-2 boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz X 200).	44
ekil 9. DA'da Cox-2 boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz X 200).	45
ekil 10. Bcl-2 Boyanma iddeti-Grup Grafi i.	46
ekil 11. Bcl-2 Boyanma Skoru-Grup Grafi i.	47
ekil 12. NM'de Bcl-2 boyanmasının görünümü (immünoparoksidaz X 200).	47
ekil 13. DA'da Bcl-2 boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz X 200).	48
ekil 14. KDA'da Bcl-2 (-) boyanma (immünoperoksidaz X 200).	48
ekil 15. Bax Boyanma iddeti-Grup Grafi i.	49
ekil 16. Bax Boyanma Skoru-Grup Grafi i.	50
ekil 17. NM'de Bax boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz X 400).	51
ekil 18. DA'da Bax boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz X 100).	51
ekil 19. KDA'da Bax (-) boyanma (immünoperoksidaz X 200).	52

KISALTMALAR L STES

ACF	: Aberan kriptoda
AP	: Adenomatöz polip
APC	: Adenomatöz poliposiz koli
Bax	: Bcl-2 associated X protein
Bcl-2	: B cell lösemi / lenfoma-2
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
Cox	: Siklooksijenaz
CT	: Kompüterize tomografi
DCC	: Deleted in colon cancer
FAP	: Familiyal adenomatöz poliposiz
HNPCC	: Herediter non polipozis kolon kanseri
DA	: İyi diferansiye adenokarsinom
KDA	: Kötü diferansiye adenokarsinom
KT	: Kemoterapi
MALT	: Mukoza ile ili kili lenfoid doku
MR	: Manyetik rezonans
MSI	: Mikrosatellit instabilite
NM	: Normal mukoza
NSAİD	: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar
ODA	: Orta diferansiye adenokarsinom
PG	: Prostoglandin
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNM	: Primer tümör, lenf düğümleri, metastaz
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasculer endotelial growth factor

1. G R

Dünyada istatistiksel verilere göre her yıl 10,1 milyon kanser olgusu, 6,2 milyon kansere ba lı ölüm ve 22 milyon kanser tedavisi alan hasta oldu u bildirilmektedir. Kanser her ya ta görülmekle birlikte daha çok ileri ya hastalı ıdır. Her yıl kanserli hasta sayısı artmakta olup 2050 yılında 65 ya üzeri bireylerin % 57'sinin kansere yakalanaca ı tahmin edilmektedir (1).

Kolorektal karsinomlar, geli mi ülkelerde yeti kinlerde görülen tümörler olup en sık 60 ile 79 ya lar arasında görülmektedir (2, 3). Olguların %20'den daha azı 50 ya ndan önce ortaya çıkmaktadır. Erken ya larda görülen olgularda ülseratif kolit veya polipozis sendromlarından birinin varlı ı ara tırılmalıdır (4). Endüstriyel toplumlarda kansere ba lı ölümlerde 2'nci sırayı kolorektal karsinom almaktadır (5). Görülme sıklı ı co rafî farklılık göstermekle birlikte beslenme alı kanlıklarına da ba lıdır. Birçok çalı mada ya dan fakir, liften zengin diyetin kolon kanseri öncüsü olan kolorektal adenomların olu umunu önledi i bildirilmektedir (4, 6, 7).

Kolorektal kanserlerin %98'ini adenokarsinomlar olu turmaktadır. Genellikle adenomatöz poliplerden geli tikleri ve erken semptom vererek rezeksiyon ile tedavi edilebilir evrede oldukları için tıbbın uygulama alanında ba lıca mücadele konularından birini olu tururlar (4).

Kolorektal adenokarsinomlar erken evrelerde tedavi edilebilir ancak ileri evrelerde ve özellikle metastaz yaptı nda mortalite artmaktadır. Bu nedenle risk altındaki ki ilere yönelik etkin tarama programları ile hastalı a kar ı koruyucu tedbirler alınmalıdır (5).

Kolorektal adenokarsinomların prognozunda tümörün derecesi, invazyon derinli i, damar invazyonu ve tümör çapı ve lenf dü üümü metastazı önemli parametrelerdir (2, 3, 8).

Kolorektal karsinogenez farklı morfolojik, genetik ve hücresel de i ikliklerden olu maktadır. Kolorektal kanserin olu ması, metastaz yapması ve sonuçta ölüme neden olması sırasında birçok genetik de i ikli in oldu una inanılmaktadır. Tüm bu de i iklikler henüz tam olarak açıkça ortaya çıkarılamamı tır. Bu de i ikliklerden biri de hücre siklusu ve apoptozun regülasyonudur. Moleküler düzeyde olan de i iklikler büyük oranda her bir tümörün kendi zeminindeki genetik yapıya da ba lıdır (9). Tümörün olu tu u hastalık

spektrumundaki moleküler de i iklikleri ara tırmanın kolorektal tümörogenezdeki mekanizmaların açıklanmasına yardım edece i dü ünülmektedir (1).

Kolorektal karsinogenezde önemli yeri olan adenomatöz polipler intraepitelyal neoplazilerdir. Sıklıkları 40 ya öncesi % 20-30 civarında olup 60 ya sonrasında artmaktadır. Epitel yapısına göre tübüler, villöz ve tübülovillöz olarak üç alt tipe ayrılırlar. Bir adenomun %75'den fazlasını tübüler yapı olu turuyor ise tübüler adenom, %50'den fazlasını villöz yapılanma olu turuyor ise villöz adenom, %25- 50 arasında villöz yapılanma varsa tübülovillöz adenom denilmektedir. Tüm adenomlar displastik epitel proliferasyonu sonucu olu an lezyonlardır. Ayrıca adenomların kolorektal adenokarsinomların prekürsör lezyonu olduklarına dair güçlü kanıtlar vardır. Malignite geli me riski villöz içerik ile do ru orantılıdır. Ancak herhangi bir adenom çe idinde displazinin tüm dereceleri ve invaziv karsinom mevcut olabilir (4).

Son yıllardaki epidemiyolojik ara tırmalar Cox-2 enzimini inhibe eden NSA ilaçları kullananlarda, ba ta kolorektal kanserler olmak üzere tüm G S kanserlerinin daha az sıklıkta görüldü ünü ortaya koymu tur (10-15).

FAP'lı hastalara verilen Sulindak'ın (PG sentez inhibitörü) polip boyutlarında küçülmeye neden oldu u bildirilmektedir (16). Adenom zemininden geli en kolon kanserlerinde APC geninde mutasyon olu maktadır. FAP'lı hastalarda bu gen hasarlıdır ve %100 kanser geli mektedir. APC geni hasarlı rodentlere ve min farelerine deneysel olarak NSA D verilerek yapılan çalı malarda poliplerin sayı ve büyüklü ünün azaldı ı gösterilmi tir (6, 7, 11, 12, 16-18).

NSA D'ler, Cox-1 ve Cox-2 enzimlerini bloke edip, ara idonik asidin inflamatuvar mediatörlere dönü mesini engelleyerek etkilerini gösterirler (19). Yapılan çalı malarda Cox-2'nin tümör olu umunda farklı mekanizmalarla etki etti i görülmü tür. Bu mekanizmalar PGE2 salınımından ba ımsız ya da ba ımlı olabilir (9, 11, 20). Tümör olu umu a amalarında Cox-2, tümörlerde hücreler arası adezyonu ve apoptozu azaltıcı; anjiogenezi, invazivli i ve proliferasyonu arttırıcı etkiye sahiptir (16, 17, 20-22).

Birçok çalı mada Cox-2 salınımının ayrıca ba -boyun, tiroid, özofagus, mide, meme, pankreas, prostat ve böbrek gibi organ kanserlerinde de artı gösterdi i izlenmi ve tümörogenezisle ili kisi gösterilmi tir (23-26). Yapılan çalı malarda

Cox-2'nin varlığı immünohistokimya, m-RNA insitu hibridizasyon, western blot analizi ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi yöntemler kullanılarak incelenmiştir.

Çalışmamızda normal kolon mukozası, adenomatöz polip (tübüler tip) ve iyi, orta, kötü diferansiye kolorektal adenokarsinom örneklerinde immünohistokimyasal olarak Cox-2, Bax ve Bcl-2 proteininin varlığı ve aralarındaki ilişki ile lenf dümümü metastazı arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalıştık.

1.1. Kolonun Normal Yapısı

1.1.1. Embriyoloji

Embriyoda primitif barsak 5'inci haftada gelişir ve ön barsak (foregut), orta barsak ve son barsak (hindgut) olarak üç bölüme ayrılır (27, 28). Orta barsak karın arka duvarına kısa bir mezenterle asılıdır ve tüm uzunluğu boyunca superior mezenterik arterle beslenir. Orta barsağın gelişimi barsağın ve mezenterinin hızla uzaması ve sonuçta primer barsak halkasının oluşmasıyla karakterizedir. Bu halkanın sefalik kısmından duodenumun distal parçası, jejunum ve ileum gelişirken kaudal kolundan ileumun ana kısmı, çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimal kısmı gelişir (8, 28). Primitif barsak halkası bir yandan boyuna uzarken, bir yandan da superior mezenterik arter etrafında 270° döner. 6'ncı haftada kaudal parçadan konik bir genişleme ekinde belirgin çekal tomurcuk karın boşluğuna en son dönen bölümdür (8). Çıkan ve inen kolonlar kesin pozisyonlarını aldıklarında retroperitoneal pozisyonda asılıdır.

Son barsaktan transvers kolonun distal 1/3'ü inen kolon, sigmoid, rektum ve anal kanalın üst kısımları gelişir. Embriyo 7 haftalık olduğunda kloakal membran; arkada anal membran, önde ürogenital membrana bölünür. Anal membran 9'uncu haftada yırtılır ve rektum dairesi açılır. Anal kanalın üst kısmı endodermal kaynaklıdır ve son barsak arteri olan inferior mezenterik arter tarafından kanlanır. Anal kanalın alt 1/3'ü ise ektodermal kaynaklıdır ve arteriyel kanlanması rektal arter ve internal pudental arterin dalları tarafından sağlanır (27, 28).

1.1.2. Anatomi

Kalın barsak gastrointestinal sistemin son 1-1,5 metrelik bölümünü oluşturur ve birbirini izleyen bölümlere ayrılan bir organdır. Bunlar; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid ve rektumdur. Hepatik flexura, çıkan ve transvers, splenik fleksura ise transvers ve inen kolon birleşimindedir. Kalın barsağın

son 8-15 santimetresini olu turan rektum peritonsuz olup pelvis içinde uzanır ve anal kanalla sonlanır (2, 8, 29).

Çekum; çıkan kolonun, antimezenterik tarafında yer alan kör bir ceptir. Burası kolonun en geni bölümüdür. Çapı yaklaşık 7,5-8,5 santimetredir. Bundan sonra kolon giderek daralır. En dar yerinde 2,5 santimetre çapa sahiptir (2, 29).

Kalın barsak duvarı; mukoza, submukoza, müsküler ve seroza olmak üzere 4 tabakadan oluşur. Müsküler tabakadaki longitudinal kaslar tenya coli denilen 3 banta ayrılır. Tenyalar arasındaki keselenmeler olan haustralar ise plika semilunarislerle ayrılırlar. Appendices epiploica tenyaları tutan yağlı çıkıntılardır (8, 29).

Çıkan kolon, inen kolon, hepatic ve splenic fleksuraların arka yüzleri genellikle retroperitoneal; çekum, transvers kolon ve sigmoid ise intraperitonealdir.

Rektumda 1/3 üst kısım ön ve lateral yüzler, orta 1/3'lük bölümde ise önyüz peritonla kaplıdır. Alt 1/3 kısım peritonsuzdur. Rektumun haustraları, appendices epiploicaları, mezenter ve tenyası yoktur. Üç adet transvers plikası vardır (Houston Plikaları). Ortadaki (Kohltausch) en büyüktür. Kadınlarda uterus ile erkeklerde ise prostat, seminal vezikül ve seminal duktus ile komudur (29).

Arteriyel dolaşım (çekumdan splenic fleksuraya kadar) superior mezenterik arter ve (distalden splenic fleksuraya kadar) inferior mezenterik arter ile olur. Superior rektal arterin sağ ve sol dalları üst ve orta rektumu kanlandırır. Orta ve inferior rektal arterler rektumun 1/3 alt kısmını kanlandırır (8, 29).

Venöz dolaşımında, inferior mezenterik ven dışında kolonu drene eden venler arterlerle aynı yolu takip eder. inferior mezenterik ven inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektumu; superior mezenterik ven çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu drene eder (8, 29). Rektumun üst ve orta bölümleri inferior mezenterik vene katılan superior rektal ven ile drene edilir. inferior rektal ven ise alt anal kanalı drene eder (29).

Lenfatik drenaj kolonda submukoza ve muskularis mukozadaki lenfatik kanallarla olur. Mukozada lenfatik yoktur (2, 3, 8). Lenfatik damarlar mezenter içinde arteriyel dolaşımı takip ederler. Bunlar intermediate nodal grup (proksimal, büyük arterler seviyesinde), santral nodal grup (superior ve inferior mezenterik artere bitişik) ve son olarak paraaortik nodal gruptur. Rektumda lenfatik zincir hipogastrik ve common iliak nodlar arasında olur (2, 3).

Sinirleri; kolon sempatik ve parasempatik otonom sinirlerle uyarılır. Sempatik sistemin aktivasyonu peristaltizmi azaltırken, parasempatik sistem peristaltizmi artırır (8, 27). Sağ kolonun parasempatikleri vagustan gelir. Sempatik lifler ise torasik splanknik sinirler içinde çölyak pleksusa kadar gelip, superior mezenterik pleksusa giderler. Sol kolon ve rektumun parasempatik sinirleri sakral sinirlerden köken alır ve Nervus erigentesleri olur. Sakral parasempatikler hipogastrik pleksustan geçerek splenik fleksuraya ulaşır. Sempatik lifler ise ilk üç lomber segmentten köken alır. Bunlar preaortik pleksusa katılır ve aorta bifürkasyonun altında inferior mezenterik pleksus adını alırlar (27).

1.1.3. Histoloji

Kalın barsak duvarı 4 tabakadan oluşur; mukoza, submukoza, muskularis eksterna (propria) ve seroza. Mukoza 3 bölümdür; epitel, lamina propria, muskularis mukoza. Mukozal yüzey tek sıralı kolumnar ve kübik epitelle döşelidir ve Lieberkühn kriptleri buraya açılır (2, 3, 8, 30). Yüzey epitel absorbtif (bazal yerle imli nükleus, mükün içermeyen asidofilik sitoplazma, apikalde fırçamsı kenar) ve goblet (mükün granülleri vardır) hücrelerinden oluşur. Goblet hücreleri ince barsak göre sayıca daha çoktur (8). Epitel hücreleri arasında nadiren lenfositler ve eozinofiller bulunabilir. Kriptlerde goblet hücresi yanı sıra endokrin hücre, indiferansiye kript hücreleri, paneth hücreleri, membranöz M hücreleri de bulunur. Kriptler birbirine paralel olarak dizilirler. Kript epitel yüzey epitel gibi matür absorbtif ve goblet hücreleri içerir. Bunlara ek olarak immatür ve indiferansiye prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve paneth hücreleri de vardır. Paneth hücreleri çekum ve çıkan kolonun proksimalinde sık görülürler (2, 3, 8, 30).

Lamina propria'da düz kas demetleri, kollajen lifler, sinirler, kapiller ve lenfatik damarlar arasında da ılımlı lenfosit, plazma hücreleri, histiyositler ve mast hücreleri bulunur. Lamina propria soliter lenfoid nodüller içerebilir (2, 3, 27).

Submukoza gevrek bağ dokudan oluşur. Submukozal Meissner pleksusu burada yerleşir.

Myenterik Auerbach pleksusunu içeren muskularis eksterna içte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından oluşur. Cajal hücreleri burada yerleşir ve kolonun hareketinin başlangıç noktasıdır (2, 3, 27). Seroza tek sıralı yassı ve kübik mezotel hücreleri ve fibroelastik dokudan oluşmaktadır. Kan damarları ve lenfatikleri

içerir (2, 3, 30).

1.1.4. Fizyoloji

Kolon sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalı olmaktan daha fazla i leve sahiptir. Su, sodyum ve klor buradan emilirken, mukus ve bikarbonat salgılanır (3, 29). Ayrıca epitel hücreleri hemen hiç enzim içermeyip sadece mukus salgılayan müköz hücrelerden oluşurlar. Mukus salgısındaki artı motilite artışıyla birlikte dir. Mukus barsak duvarını korur, feçesteki asitlerin ve bakterilerin etkilerine karşı bariyer görevi yapar. Günde yaklaşık 1500 ml. kadar kimus (midede bulunan yarı sindirilmiş gıdalar) kolona geçer. Kimustaki su ve elektrolitlerin büyük kısmı emilir ve günde 100 ml.'den azı feçes olarak atılır. Kolonun proksimali absorpsiyon görevi yaparken, distali depo görevi yapar. Kolondan günde 5-8 lt. sıvı ve elektrolit emilir. Normalde barsakta çok sayıda bakteri bulunur. Bu bakterilerin görevi; K, B12, B2 vitaminlerinin sentezi ile kolon gazları üretmektir (31).

Bunun dışında kolonda sindirim için temel hareketler meydana gelir. Bu hareketler başlıca şunlardır;

a. Retrograd hareketler: Transvers kolondan başlayıp çekuma doğru ilerleyen dalgalardır. Bu hareketler barsak içeriğinin sağ kolondan geçişini yavaşlatarak teması uzatıp sıvı ve elektrolit emilimini sağlar.

b. Segmenter kontraksiyonlar: En sık gözlenen hareketlerdir. Kısa segmentlerde longitudinal ve sirküler kaslarda oluşan spontan kontraksiyonlardır. Genellikle sağ kolon kaynaklıdır.

c. Kitle hareketi: En az görülür. Uzun bir segmenti kapsayan itici, kontraktıl hareketlerdir. Kolon içeriği saniyede 0,5-1 santimetre hızla ilerler. 20-30 kez tekrarlanır ve günde 3-4 kez oluşur.

Kolon motilitesi çeşitli faktörlerden etkilenir. Öfke, anksiyete, korku gibi. Ayrıca glukagon ve somatostatin inhibitör iken kolesistokinin hareketleri stimüle eder. Bu hormon gastrokolik refleksten sorumludur (29, 31).

1.2. Kolon Ve Rektum Tümörleri

Kolorektal tümörlerin histolojik tipleri (WHO)

A. Epitelyal tümörler

1. Adenomlar

(a) Tubuler

- (b) Villöz
 - (c) Tubulovillöz
 - (d) Serrated
2. Kronik inflamatuvar hastalıkla ili kili intraepitelyal neoplazi (displazi)
- (a) Düşük dereceli glandüler intraepitelyal neoplazi
 - (b) Yüksek dereceli glandüler intraepitelyal neoplazi
3. Karsinom
- (a) Adenokarsinom
 - (b) Müsinöz adenokarsinom
 - (c) Taşlı yüzük hücreli karsinom
 - (d) Küçük hücreli karsinom
 - (e) Skuamöz hücreli karsinom
 - (f) Adenoskuamöz karsinom
 - (g) Medüller karsinom
 - (h) İndiferansiye karsinom
4. Karsinoid (iyi diferansiye endokrin neoplazm)
- (a) EC-hücre, serotonin üreten tümör
 - (b) L-hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/PYY üreten tümör
 - (c) Diğerleri
5. Mikst karsinoid-adenokarsinom
6. Diğerleri

B. Epitel dışı tümörler

1. Lipom
2. Leiomyom
3. Gastrointestinal stromal tümör
4. Leiomyosarkom
5. Anjiosarkom
6. Malign melanom
7. Kaposi sarkomu
8. Diğerleri
9. Malign lenfoma
 - (a) Marjinal zon B-hücreli lenfoma

- (b) Mantle hücreli lenfoma
- (c) Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
- (d) Burkitt lenfoma
- (e) Burkitt benzeri/ atipik Burkitt lenfoma
- (f) Di erleri

C. Sekonder tümörler

D. Polipler

1. Hiperplastik (metaplastik)
2. Peutz-Jeghers
3. Juvenil

1.2.1. Kolon ve Rektum Karsinomları

1.2.1.1. Tanım

Kolon ve rektumun malign epitelyal tümörleridir.

1.2.1.2. Epidemiyoloji

1996 yılında, dünya genelinde 875.000 adet olgu bildirilmiştir. Bu sayı tüm yeni kanser olgularının %8,5'dur. Gelişmiş ülkelerde sık görülürken, az gelişmiş ülkelerde daha az görülmektedir. Kıtalar arasında önemli farklar vardır. Batı ve Kuzey Avrupa'da sık, Orta ve Güney Avrupa'da daha az görülür (2, 8, 30, 32). Son yüzyılda görülme sıklığı ve mortalite azalmıştır. Buna karşılık Japonya, Kore ve Singapur'da artmıştır. İnsidans yaşla birlikte artar. Bu tümörler 40 yaş öncesi nadirdir. Genetik yatkınlık veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi predispozan faktörler vardır. Kolon ve rektum kanserleri erkeklerde daha sık görülür. Beyaz ırkta rektal adenokarsinom, siyah ırkta ise kolon adenokarsinomu sıktır (2, 4, 32).

1.2.1.3. Etiyoloji

Diyet ve yaşam tarzı: Kolorektal karsinomlardaki yüksek insidans, sedanter yaşam, yüksek kalorili ve hayvansal yağ içeren diyetle ilişkilidir. Fazla et tüketimi, sigara içimi ve alkol kullanımı risk faktörüdür. Buna karşılık meyve ve sebze tüketimi, uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAID) kullanımı ve fiziksel aktivite, riski azaltmaktadır (2, 4, 32).

Kronik inflamasyon: Kolorektal adenokarsinomların gelişiminde önemli etyolojik faktör olan kronik inflamasyon, erken başlayan veya yaygın tutulum gösteren kanserler için bir risk faktörüdür (2, 3, 32).

Ülseratif kolit: Premalign olan bu hastalıkta en önemli risk faktörü hastalığın süresidir. Kolorektal karsinomdan kaynaklanan mortalite riskini 4,4 kat artırır. Tutulan barsak segmentinin uzunluğu da riski artırır. Tüm kolonun yarısından fazlasının tutulumunda risk %15 iken sadece sol kolon tutulumunda risk %5'dir. Ülseratif proktit'de karsinom riski artmaz.

Chron hastalığı: İnce ve kalın barsak tutulumlarında karsinom gelişme riski vardır. Kolorektal karsinom riskini 3 kat artırır. Hastalığın erken başlaması ve süresi risk artışı ile doğrudan ilişkilidir (4, 8, 32).

Radyasyon: Nadir fakat iyi bilinen bir etyolojik faktördür. Özellikle pelvik radyasyonda karsinom riski artar (2, 32).

Diğer faktörler: Kolon karsinomlarında NSAİD ve bazı diyet maddeleri biyokimyasal bozuklukları durdururlar. Aspirin ve NSAİD'lerin kolon kanseri oluşumu ve ilerlemesinde koruyucu rolü olduğu bilinmektedir (8). Bu maddelerden bazıları adenomların gerilemesine neden olurlar (4, 32).

Yerleşimi: Olguların %50'si rektosigmoid bölgede görülür (4, 8, 30, 32). Ancak son yıllarda lokalizasyon sıklığı proksimale doğru yer değiştirmiştir (2, 3, 32). Sağ kolon yerleşimli tümörler yaygın, siyah ve divertiküler hastalığı olanlarda görülür. Multisentrik karsinomlara %3-6 oranında rastlanır. Moleküler patoloji lokalizasyon farklılıklarını göstermektedir. Örneğin mikrosatellit instabilite veya ras protoonkogen mutasyonlarına sıklıkla çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda rastlanmaktadır (4, 30, 32).

1.2.1.4.Klinik

Semptomlar: Bazı hastalar asemptomatiktir. Tümörden kaynaklanan kanama nedeniyle hematokezi ve anemi yaygın bulgulardır (2, 32). Birçok hastada barsak alı kanlıkları vardır. Sağ kolon tümörlerinde sıvı feçes çıkıntılı kitleyi rahatça geçebilirken sol kolonda solid feçes annüler tümör tarafından engellenir. Bu hastalarda konstipasyon sıklıktır. Abdominal gerginlik olabilir. Rektosigmoid lezyonlar tenesmusu neden olabilir. Diğer bulgular; ateş, titreme, kilo kaybı ve karın ağrısıdır. Bazı hastalarda obstrüksiyon ve perforasyon gibi komplikasyonlar olabilir (2, 4, 8, 32).

Görüntüleme: Modern görüntüleme yöntemleri, noninvaziv incelemeye ve klinik evrelemeye izin verir. Geleneksel baryum enema büyük tümörlerin

görülmesini sa larken kontrastlı radyografi daha küçük lezyonları gösterebilir. Kompüterize Tomografi (CT), Manyetik Rezonans (MR) ve transrektal Ultra Sonografi (USG), lokal tümör invazyonunun derinli ini, uzak ve bölgesel lenf dü üümü metastazlarını saptayabilir. Sintigrafi ve pozitron emisyon tomografi de kullanılabilir (32).

Endoskopi: Endoskopinin kullanıma girmesi te his ve tedaviye büyük etki yapmı tır. Kolonoskopi, tanımlanan lezyonun biyopsisi ile kalın barsa ın mukozal yüzeyinin görülmesine izin verir. Kromoendoskopi, çıkıntı yapmamı lezyonların görüntülerini düzeltmek ve büyötmek için geli tirilmi tir (32).

Yassı neoplastik lezyonlar (Japon gastroenterologlar Tip II olarak tanımlar) 3 alt tipi vardır. Bunlar yayvan, yassı ve çökük tiplerdir. Çökük lezyonlar küçük bir çapa sahip olmalarına ra men kötü prognoza ve submukozal invazyona sahiptirler. Teropatik endoskopi, polipektomi ve endoskopik mukozal rezeksiyonu içerir. Bu yöntemlerle, kolorektal neoplaziler özellikle adenomlar ve minimal submukozal invazyon gösteren karsinomlar çıkarılabilir. Çıkıntı yapmı lezyonlar genellikle polipektomi ile çıkarılır. Yüzeysel lezyonlar (flat ve deprese) ve bazı çıkıntı yapmı lezyonlar endoskopik mukozal rezeksiyonla çıkarılabilir (32).

1.2.1.5. Makroskopi

Birçok kolorektal kanser, polipoid veya ülser / infiltratif görülür. Genellikle iyi sınırlı, yuvarlak ve normal mukozadan keskin sınırlarla ayrılmı kitlelerdir. Normal mukozadan kabarık ve ortası ülseredir. Bir kısmı ise yassı ve çöküktür. Bu görünümdeki tümörlerin sporadik oldu u dü ünülür (8).

Yassı karsinomlar derin stromal invazyon ile lenfovasküler yayılıma daha yatkındırlar. Kolon kanserlerinde, geni yüzeysel lateral yayılıma pek rastlanmaz (2, 8).

Makroskobik görünümü, tümörün do al geli im süreci belirler. Karsinomlar çıkıntılı / mantarsı (intraluminal), girintili / ülseratif (intramural) ve diffüz infiltratif / linitis plastika (içe do ru) biçimlerinde geli ebilirler. Annüler tip ise tüm lumeni daraltacak biçimde duvarı kalınlıla tırır. Saplı çıkıntılı lezyonlarda tümör duvarda daha dar bir alanı tutarken sapsız çıkıntılı tümörler daha geni alanda tutulum yaparlar. Sa kolon tümörleri çıkıntılı büyüme e ilimindedirler (4, 32). Sol kolon ve transvers kolon tümörleri ise sıklıkla içe do ru ve annüler büyürler. Retrograd

intramural yayılıma %5'den az rastlanır. Genel olarak makroskobik ve mikroskobik kenarlar arasında uyum vardır. Kesit yüzeyi gri-beyazdır. Tümör genellikle iyi sınırlıdır veya çevresinde parmak benzeri çıkıntılar olabilir. Müsinöz tümörlerde jelatinöz görünüm vardır. Çoğu tümörün kesit yüzeyi homojen görünümündedir. Bazı alanlarda nekroz olabilir. Yüksek mikrosatellit instabiliteye sahip tümörler, genellikle iyi sınırlıdır ve %20'si müsinözdür (2, 32).

1.2.1.6. Tümör yayılımı ve metastaz

Kolon kanserleri en çok karaciğer ve bölgesel lenf düğümlerine metastaz yaparlar. Kötu diferansiye tümörlerde lenf düğümü metastazı ve infiltratif büyüme paterni sıktır. Eğer lenf düğümünde tümör varsa, kapsül invazyonu araştırılmalıdır. Bazen 1-2 milimetre çapındaki lenf düğümlerinde bile metastaz olabilir. Materyal üzerinden en az 14-15 lenf düğümü ayıklanmalıdır. Lenf düğümündeki mikrometastazlar Hematoksilen-Eozin yanı sıra keratin ve diğer immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile saptanabilir. Kolon tümörlerinde bazen muskularis propria içinde perinöral, perivasküler veya intravasküler izole tümör nodülleri bulunabilir. Bunlar perikolonik tümör depositleri olarak adlandırılırlar ve lenf düğümünden ayrılmalıdırlar. Diğer tutulum alanları periton, akciğer ve overlerdir (2, 3).

Transmural yayılım sık görülür. Muskularis propriadan perikolik ve perirektal yumuşak dokuya doğrudur. Doğrudan yayılım anatomik yerleşime bağlı olup pelvik yapılar, vajina ve mesane tutulabilir. Ancak tümör distal peritoneal katlantıya lokalize ise bu tutulum pek görülmez (32).

Cerrahi ilemlere bağlı yayılım nadirdir. Genellikle laparoskopik kolektomi sonrası görüldükleri bildirilmiştir (32).

1.2.1.7. Evreleme

Tedavi açısından önemli olan evre; invazyon derecesi ve metastatik yayılımı kapsar. Invazyon muskularis mukozadan, submukoza ve kas tabakasına doğrudur. Desmoplazi çoğu zaman invazyonun saptanmasını zorlaştırır. Kolon karsinomları ilk olarak 1932'de Dukes tarafından evrelendirilmiştir (Tablo 1). Bu sistem hala kullanılmakta olup prognozla doğrudan ilişkilidir. Geçen yıllarda bu sınıflamada bir takım sorunlar ortaya çıkmıştır. Dukes, bu sorunlardan en önemlisi olan C grubunu; bölgesel lenf düğümleri pozitif vakaları C1, mezenterik damar tutulumu

olanları C2 olarak yeniden evrelemi tir. D grubu ise yaygın metastaz bulundu u durumlarda di er ara tırmacılar tarafından eklenmi tir (Tablo 2) (2, 32).

Tablo 1. DUKE'S sınıflaması 1932

Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı a mamı . Tümör kolon duvarının tümünü tutup muskularis propriayı a mı , kolonda
Evre B	serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmi tir. Lenf dü üümü tutulumu yoktur.
Evre C	Tümör lenf dü üümü tutulumu göstermektedir.

Tablo 2. DUKE'S sınıflaması 1936

Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı a mamı .
Evre B	Tümör muskularis propriayı a mı , kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu tutmu ancak lenf dü üümü tutulumu yoktur.
Evre C1	Bölgesel lenf dü üümlerinde tutulum var.
Evre C2	Mezenterik damar etrafında lenf dü üümü tutulumu var.

Farklı bir evreleme sistemi 1954 yılında Astler ve Coller tarafından yapıldı (Tablo 3).

Tablo 3. ASTLER-COLLER sınıflaması 1954

Evre A	Tümör mukozada sınırlı.
Evre B1	Tümör submukozaya sınırlı, lenf dü üümü tutulumu yok.
Evre B2	Tümör kas tabakasına sınırlı, lenf dü üümü tutulumu yok.
Evre C1	Tümör barsak duvarını a mamı , lenf dü üümü tutulumu var.
Evre C2	Tümör barsak duvarını a mı , lenf dü üümü tutulumu var.

Bu sistem oldukça kullanı lı olmakla birlikte Dukes kadar prognoza yönelik de ildir. Di er bir sistem ise primer tümör, lenf dü üümü, metastaz (TNM) sistemidir (Tablo 4). Bu sistemde tümör, lenf dü üümleri tutulumu ve metastaz hakkında di er sistemlere göre daha detaylı bilgi verilir (2, 32).

1.2.1.8. Histopatoloji

Kolorektal adenokarsinomlarda invazyon muskularis mukozadan submukozaya do rudur. Lezyonlar esas olarak, lamina propria içinde sınırlı ise

“yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi” terimi kullanılır. Önerilen bu terimi kullanmak yanlı tedavileri önlemede yardımcıdır (32).

Tablo 4. TNM sınıflaması

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Evre 2	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Evre 3	Herhangi bir T	N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

T- Primer tümör

Tx- Primer tümörü bilinmeyen

T0- Primer tümör yok

Tis- Karsinoma in situ

T1- Tümör submukozayı tutmu .

T2- Tümör muskularis propriayı tutmu .

T3- Tümör subseroza ya da non-peritonealize perikolik-perirektal dokuyu tutmu .

3a- Tümör muskularis propriadan subserozaya do ru 0-1mm. tutulum göstermekte.

3b- Tümör muskularis propriadan subserozaya do ru 1-5 mm. tutulum göstermekte.

3c- Tümör muskularis propriadan subserozaya do ru 5-15 mm. tutulum göstermekte.

3d- Tümör 15 mm'nin üzerinde perirektal, perikolik yumu ak dokulara tutulum göstermekte.

T4- Tümör kom u organ ya da yapıları tutmu ve/veya visseral peritonu perfore etmi .

4a- Tümör kom u organ ya da yapıları tutmu .

4b- Tümör visseral peritona ula mı .

N - Bölgesel lenf dü ümleri.

Nx- Bölgesel lenf dü ümleri de erlendirilememekte.

N0- Lenf dü ümü tutulumu yok.

N1- 1-3 adet lenf dü ümü tutulumu.

N2- 4 veya daha fazla lenf dü ümü tutulumu.

M- Uzak metastaz.

Mx- Uzak metastaz de erlendirilememekte.

M0- Uzak metastaz yok.

M1- Uzak metastaz var.

1.2.1.8.1. Adenokarsinom

Kolorektal karsinomların %85'i adenokarsinomlardır. Bu tümörlerin %75'i düzgün sınırlı iken %25'i diffüz infiltratif büyümeye e ilimlidir (8, 32). Birçok kolon adenokarsinomunda bez yapılarının biçimleri ve büyüklükleri farklıdır. yi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlarda epitel hücreleri genellikle büyük ve uzun olup bez lümenlerinde hücresele bir debris bulunur. Bu yapıya kirli nekroz adı verilir. Metastatik tümörlerde bu yapı görüldü ünde ilk olarak kolorektal tümörler akla gelmelidir. yi ve orta derecede diferansiye tümörlerde müsün sekresyonu olur. Tümör hücreleri, kolumnar ve goblet hücreleri ile az sayıda endokrin hücreden oluşur. Paneth hücrelerine de rastlanır. Tümör çevresinde genellikle inflamatuvar reaksiyon ve desmoplazi görülür. nflamasyon T ve B lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler ve dendritik hücrelerden oluşur. Nadiren az sayıda eozinofil olabilir (2).

Tümör tüm barsak duvarını tutabilir ve perikolik ya dokusu, perinöral ve venöz invazyon yapabilir. Nadiren tümör stromasında metaplastik kemik gelişimi olabilir. Tümörün yanında polip benzeri alanlar görülebilir. Uzamı , kıvrımlı bezler ve çok sayıda goblet hücresi içerebilir. Ayrıca tümöre yakın alanlarda reaktif değişiklikler de sık görülür (2).

1.2.1.8.2. Müsinöz adenokarsinom

Tüm kolorektal karsinomların %15'ini oluştururlar ve çoğunlukla rektumda yerleşirler. Bu tümörlerin %50'den fazlasını müsün oluşturur (32). Bu varyant ekstrasellüler müsün gölcüklerinin arasında, asiner yapılar, kordonlar ve tek hücre halinde malign hücrelerden oluşur (8). Mikrosatellit instabilite (MSI) bu karsinomlarda oldukça yüksektir (32). Genellikle ekzofitik ekillidirler. Müsinöz karsinom-adenom birlikteli i sıklıktır. Prognozları adenokarsinoma göre kötüdür ve genellikle evre B'dirler (2).

1.2.1.8.3. Ta lı yüzük hücreli karsinom

Adenokarsinomun bu varyantında tümör hücrelerinin %50'den fazlasında intrasitoplazmik müsün bulunur ve bu ta lı yüzük hücrelerine müsünöz adenokarsinomlarda da rastlanabilir. Bazı MSI yüksek tümörler bu tiptir (8, 32). Midedeki gibi tüm duvarı diffüz olarak tutan bu tümörün adenomatöz poliplerden gelişti i bildirilmidir. Mikroskopik olarak tümör diffüz büyür. Arada bez yapıları nadiren bulunur. Müsünün tamamı intrasitoplazmiktir. Lenf dümülleri,

peritoneal yüzey ve overe metastaz yapabilir. Yayılım paterni peritonealdır ve prognozu çok kötüdür. Benign ta lı yüzüklerin görüldü ü pseudomembranöz kolit ve di er inflamatuvar durumlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır (2, 3).

1.2.1.8.4. Adenoskuamoz karsinom

Özellikle çekumda lokalize tümörlerde sık görülür. Ayrıca skuamöz de i ikliklere ülseratif kolitin karsinoma ilerlemesi sırasında da rastlanabilir (2, 3). Nadir görülen bu tümörler hem skuamöz hem de adenokarsinom paterni gösterirler. Bu paternler belirgin sınırlarla ayrılmı veya karı ık olabilir. Saf skuamöz hücreli karsinom kalın barsakta nadir görülür (8, 32).

1.2.1.8.5. Medüller karsinom

Bu nadir varyant malign hücrelerin olu turdu u tabakalardan olu ur. Sıklıkla çekum ve sa kolonda görülür. Nöroendokrin diferansiyasyon gösterebilir. Ancak nöroendokrin belirteçler negatiftir (2). Malign hücreler veziküle nükleuslu, belirgin nükleolus ve bol pembe sitoplâzmalıdır. Yo un lenfosit infiltrasyonu e lik eder. MSI de i ik derecelerde olabilir. Bu tümörler kötü diferansiye ve indiferansiye kolorektal karsinomlara göre daha iyi prognozludur (32).

1.2.1.8.6. ndiferansiye karsinom

Nadir görülen bu tümörlerin epitel kaynaklı oldu una dair morfolojik bir kanıt yoktur. ndiferansiye görünüm genetik olarak MSI-H ile ili kilidir (32).

1.2.1.8.7. Karsinosarkom

Bu tanımlama karsinomatöz ve heterelog mezenkimal elementleri içeren maligniteler için kullanılır (32).

1.2.1.8.8. Nöroendokrin tümörler

Tüm kolon tümörleri içerisinde %1-2 oranında görülürler. Bu tümörler gastrointestinal endokrin sistemdeki endoderm kökenli epitel hücrelerinden geli ir. Son yıllarda bu tümörlerin sınıflandırılmasında lokalizasyon, çap, invazyon derinli i ve fonksiyon özellikleri kullanılır. Nöroendokrin diferansiyasyon u ekilde gerçekleştir:

1. Da mık endokrin hücreler tipik adenokarsinomlarda (müsinöz tipte kısmen) bulunabilirler. Bu hücrelerin tümör geli imi ve prognozla ilgileri yoktur. %15-50 oranında görülürler. Kromogranin ile veya hibridizasyonla tanınırlar. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi sonrası sıkça rastlanır.

2. Karı ık kompozisyon: Bu grupta adenokarsinom ile karı ık endokrin diferansiyasyon alanları mevcuttur.

3. Bu formda tümörler nöroendokrin karsinom özelli i gösterirler. Ancak organoid yapı görülmez ve daha ziyade büyük hücrelidirler. Bu tümörler küçük hücreli nöroendokrin karsinomun intermedier varyantı, atipik karsinoid ve yüksek dereceli nöroendokrin karsinom gibi isimlerle anılırlar.

4. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom: Akci erdeki kar ılı ına benzer. Ço u sa kolon yerle imlidir.

5. Karsinoid tümör (2, 3).

1.2.1.8.9. Di er nadir varyantlar

Pleomorfik, koryokarsinom, pigmente, kök hücreli ve paneth hücreli karsinomlardır. Bunlar karı ık halde de bulunabilirler (32).

1.2.1.9. Dereceleme

Adenokarsinomlar öncelikle glandüler yapılara göre derecelenir. Genellikle iyi diferansiye (derece 1), orta derecede diferansiye (derece 2), az diferansiye (derece 3) olarak üç dereceye ya da dü ük (iyi-orta) dereceli ve yüksek (az diferansiye) dereceli olarak iki dereceye ayrılırlar (2, 8).

Diferansiyasyonda farklılık oldu unda dereceleme baskın komponente göre yapılı ve invazyon dikkate alınmaz. Tümör içerisindeki bez (gland) oranı derecenin belirlenmesinde kullanılabilir. iyi diferansiye (derece 1) adenokarsinomda tümörün %95'den fazlasında glandüler yapı bulunur. Orta derecede diferansiye (derece 2) adenokarsinomda bu oran %50-95, az diferansiye (derece 3) adenokarsinomda %5-50'dir. ndiferansiye (derece 4) karsinomda ise %5'den azdır (2, 8, 32). Müsinöz adenokarsinomlar ve ta lı yüzük hücreli karsinomlar az diferansiye (derece 3) olarak de erlendirilir. Bu tümörler MSI-H olarak kabul edilirler (2, 32).

1.2.1.10. Öncü Lezyonlar

Son yıllarda, kolorektal karsinomların kökeninde yatan genetik de i iklikler ile ilgili çok sayıda çalı ma yapılmı tır (32).

1.2.1.10.1. Aberan Kript Oda ı (ACF)

Aberan kriptler ilk olarak karsinojenlere maruz bırakılan hayvan deneylerinde tanımlanmı tır. Benzer yapılar insanlarda da görülebilir. Kriptler mikroskopik olarak geni ve hiperplastik olup displazi oda ı gösterirler. Erken adenomatöz de i iklikler

veya mikroadenom olarak adlandırılırlar (2, 3). Epiteyal neoplazinin erken morfolojik öncülüdürler. ki ana tipi bulunmaktadır: Ras protoonkojen mutasyonu gösteren hiperplastik polip görünümünde olan ACF ve adenomatöz poliposiz koli (APC) gen mutasyonu ile birlikte olan displazik ACF (mikro-adenom) (32).

1.2.1.10.2. Adenomlar

Çe itli yapı ve büyüklükteki neoplastik poliplerdir. Yüzde 40 sa kolon, %40 sol kolon ve %20 rektumda yerle irler. Otopsi materyallerinin %35'inde rastlanır ve sıklı ı ya la artar. Siyah ırkta daha sık görülürler. Ailesel geçi vardır. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte bazen rektal kanama yapabilirler. Büyük olanları barsak ve dı kılama alı kanlıklarında de i iklik ve intussepsiyona yol açar (32).

Makroskopi: Genellikle 1 santimetreden küçüktürler. Kolorektal adenomlar makroskobik olarak 3 farklı ekilde görülürler: lümene çıkıntılı (ekzofitik), yassı (flat) ve çökük (deprese) (8, 32). Lümene çıkıntılı polipler sesil (sapsız) ve pedinküle (saplı) olabilirler. Yassı adenomlar ve çökük adenomların makroskobik görünümüleri mukozal kızarıklık olarak tanımlanır. Bu lezyonlar intraepiteyal neoplazi gösterdikleri için adenom olarak adlandırılırsalar bile bunlar polipoid de ildirler. Bunları primer karsinomlardan ayırmak güçtür (32).

Prekanseroz lezyonlardaki de i iklikler intraepiteyal neoplazi olarak tanımlanırlar. ntraepiteyal neoplaziler dü ük ve yüksek dereceli olabilirler. Bu ayırım glandüler veya villöz yapılara, nükleer sıralanma artı na ve nükleer morfolojideki de i iki in iddetine ba lıdır. ntraepiteyal neoplazi, di er öncü lezyonlarda (hamartomatöz polip, juvenil polipozis sendromu, Peutz - Jeghers sendromu) ve inflamatuvar barsak hastalıklarında oldu u gibi adenom olmadan da görülür (32).

Mikroskopi: Adenomatöz polipler histolojik olarak, geni lemi , hipersellüler glandlar, hiperkromatik nükleus, çe itli derecelerde nükleer sıralanma artı ı ve polarite kaybı ile karakterizedir. Nükleus i si, geni lemi ve ovoid olabilir. Mitoz sayısı artmı tır. Erken a amalarda polipoid, flat ve deprese polipler arasında morfolojik fark yoktur. Müsin üretimi farklılık gösterebilir ancak genellikle azalmı tır. İlk de i iklikler bezlerin yüzeylelerinde ba lar. mmünohistokimyasal olarak karsinoembriyonik antijen (CEA) boyanması atipik alanlarda artmı tır. Keratinler tıpkı adenokarsinomlardaki gibi boyanabilirler. Akım sitometrisi ile

anöploidi tespit edilir. Çok az olguda p53 bulunurken Bcl-2 olguların tümünde pozitifdir. Polipler histopatolojik olarak tübüler, villöz ve tübülovillöz olarak sınıflandırılırlar (2, 8, 32). Atipinin derecesi; ya , poliplerin sayısı, polip büyüklü ü ve villöz de i ikliklerin bulunması ile ili kili olup hafif, orta ve iddetli olarak sınıflandırılır. Bazen adenomatöz poliplerdeki atipik gland kümeleri muskularis mukozaya yakın yerle tiklerinde yanlı lıkla malign transformasyon olarak de erlendirilebilirler (2, 3). Bu glandları maligniteden ayırmak için:

1. Anormal yerle imli glandların sitolojik görünümleri yüzeydekilerine benzer.

2. Glandların çevresindeki gev ek, iltihaplı stroma ve muskularis mukozada desmoplastik reaksiyonun sebep oldu u da ınıklık karsinom lehinedir.

3. Neoplastik glandların çevresinde çok sayıda hemosiderin granülü bulunur. Bazı glandlarda kistik geni lemeler bazen rüptüre neden olur ve müsün etrafa yayılır. Ayrıca poliplerin stromasında inflamatuvar infiltrat olabilir. Nadiren adenomlarda morula formasyonu, fokal skuamöz metaplazi, sitoplazmik effafla ma, küçük bir paneth hücre kümesi ve endokrin hücre topluluklarına rastlanır. Polip stromasında nadiren malakoplaki de olabilir (2, 8).

Tübüler adenomlar: Genellikle yuvarlak saplı çıkıntılar yapar veya düzdür. Mikroskopik olarak displastik glandüler yapı, luminal yüzeyin %80'ini kaplar. Bu grup içerisinde karsinom geli me riski en dü ük adenomlardır (2, 8).

Villöz adenomlar: Tipik olarak sesildir ve yüzeyi kaplar. Mikroskopik olarak yaprak benzeri çıkıntılar ekindeki displastik glandüler epitel yüzeyin %80'inden fazlasını kapsar. Villöz yapıları uzun tübüllerden ayırmak bazen zor olabilir. Villöz yapı mukozada kalınla ma ve glandlarda uzama ile tanımlanabilir. Karsinom geli me riski en yüksek adenomlardır (2, 8).

Tübülovillöz adenomlar: Tübüler ve villöz yapıların %80/%20- %20/%80 oranlarında bir araya gelmesiyle olu ur. Karsinom geli me riski villöz alanların oranına göre de i ir (2, 8, 30, 32).

Serrated adenomlar: Küçük büyütmede hiperplastik poliplerin testere di i gibi göründü ü yapılarıdır. Ancak yakından bakınca, yüzey epitelinin displastik oldu u görülür. Ço unlukla %80 oranında sol kolonda görülürler. Serrated adenomlar tübüler veya villöz komponent içerebilir fakat MSI dü üktür ve müsün ile

karakterizedirler (8, 32, 33).

Mikst tip polipler: Hem hiperplastik polip, hem de adenomun histopatolojik paternlerini bir arada bulundurur. Nadiren bazı villöz adenomlarda villusların glandlarında paketlenmeler görülür. Bunlar villo-mikroglandüler adenom olarak isimlendirilir (2, 8).

1.2.1.10.3.Hiperplastik (metaplastik) polipler

Mikroskopik olarak non-neoplastik epitelle dö eli geni lemi , uzamı kripler ve bez yapılarından oluşur. Bu yapılar goblet hücreleri ve absorbtif hücrelerle dö elidir. Bu epitel hücrelerindeki a ırı artı kripter epitelinde kıvrıntı ve katlantılara yol açar. Bu da “serrated” (testere) görünümüne neden olur (30). Bu bölgedeki nükleuslar, küçük, düzgün, yuvarlak ve bazal membrana bitişik yerleşir. Sitoplazma belirgin müsin vakuolleri içerir, bunlar genellikle goblet hücrelerinden büyüktür. Proliferatif zon, sıklıkla sellülaritede artı ve mitotik aktivite gösterir. Adenom ile karışabilir. Hiperplastik poliplerin non-neoplastik olduğuna inanılır. Ancak ras mutasyonu siktir ve klonal yapı tanımlanmıştır. Biyokimyasal anomaliler ve epidemiyoloji kolorektal adenom ve adenokarsinoma dönüşebileceğini göstermektedir. Bu amaçla veriler hiperplastik poliplerin belki neoplastik olabileceğini düşündürmektedir. Fakat moleküler patogenezi farklıdır ve adenomlarda bulunan APC/ katenin yolunda inaktivasyon yoktur (2, 30, 32).

1.2.1.10.4. Juvenil polipler

Juvenil polipler yuvarlak, lobule ve saplı, hamartomatöz poliplerdir. Sıklıkla çocuklarda görülür ve rektumda yerleşir. Malign potansiyelleri yoktur (30, 32).

1.2.1.10.5. Familyal polipozis

Genellikle 2'nci dekada bulgu veren otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Kolonda genellikle flat ve deprese tipte olmak üzere 100'ü aşkın polip bulunur. Malignleşme riskinin çok yüksek olması nedeniyle 20'li yaşlarda profilaktik kolektomi yapılmalıdır (2, 4, 30).

1.2.1.10.6. Gardner sendromu

Ailesel geçişlidir. Kalın barsakta adenomatöz polipler, osteom, fibromatozis ve keratinöz kistlerle karakterizedir. Mide ve ince barsakta olabilir. Karsinom gelişme riski yüksektir (2, 3).

1.2.1.10.7. Turcot sendromu

Kolonda adenomatöz polipler ve astrositik beyin tümörü vardır. Otomozal resesif kalıtılır (2, 3).

1.2.1.10.8. Cronkhite-Canada sendromu

Ailesel geçi i yoktur. Multiple kolorektal polipler ve ektodermal de i iklikler vardır. Juvenil polipe benzer ancak saplı olanlar daha azdır. Adenomatöz de i iklikler ve karsinom geli ebilir (2, 3).

1.2.1.10.9. Peutz-Jeghers polipler

LKB1 genindeki mutasyonlar sonucu otozomal dominant geçi gösteren hamartomatöz poliplerdir. Goblet hücresinden zengin epitelle dö eli çok sayıda bez yapısı bulundurur. Bu polipler malignite potansiyeli ta ımazlar (2, 30).

1.2.1.10.10. Cowden sendromu

Otomozal dominant geçi lidir. Mukoku-tanöz hasarlar, kolorektal polipler ve artımı malignite insidansı vardır. Polipler hamartomatözdür. Muskularis mukozanın proliferasyonu ve disorga-nizasyonu görülür (2, 3).

1.2.1.10.11. Transizyonel polip

Uzama ve geni lemi kriptler ve büyük goblet hücreleri, artımı müsün sekresyonu ile karakterizedir (2).

1.2.1.10.12. Ülseratif kolit

Genellikle mukoza ve submukozada sınırlı kalan ülseroinflamatuvar bir hastalıktır. Rektumda ba layıp proksimale do ru devam ederek bazen tüm kolonu etkileyebilir. Hastalık hayatın son dekadlarında artı gösterir. Cinsiyetler arasında fark yoktur. En sık ba lama ya ı 20-25 arasındadır. Relaps ve remisyonlarla seyredir. Kanlı mukuslu ishal ile karakterizedir. Makroskobik olarak mukozada diffüz hiperemi, ödem ve kolay kanama görülür. Tüm kolon boyunca yaygın olarak geni tabanlı mukozal ülserler gözlenir. Psödopolipler tipiktir. Nadiren a ır hastalıkta toksik megakolon meydana gelir. Histopatolojik olarak lamina propriada mononükleer hücrelerin baskın oldu u diffüz inflamasyon mevcuttur. Kript lümenlerinde nötrofil birikmesiyle kript abseleri olu ur. Submukozaya kadar ilerleyen ileri derecedeki hasar bazen muskularis proprianın lümenindeki materyale maruz kalmasına yol açan mukozal ülserasyon ile sonuçlanır. Ülseratif kolitin en ciddi komplikasyonu kolon karsinomu geli imidir (4).

1.2.1.10.13. Crohn Hastalığı

Gastrointestinal sistemi etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Çocukluk döneminden ileri yaşlara kadar herhangi bir yaşta görülebilir, en sık 6. ve 7. dekadlar arasında rastlanır. Kadınlarda biraz daha sıktır. Olguların %30'unda ince barsak, %40'unda ince barsak ve kolon, %30'unda ise sadece kolonda görülür. Barsakta mukozal hasar ile birlikte, tipik transmural iltihap vardır. %40-60 hastada nonkazeöz granülomlar ve fistül formasyonuna da yol açan fissürler tipiktir. Barsak duvarı; muskularis proprianın ödemi, inflamasyonu, fibrozisi ve hipertrofisi nedeniyle, elastik ve kalındır. Klasik özelliği hastalanmış barsak bölümleri ile sağlam barsak arasındaki keskin bir sınır bulunmasıdır. Bunlara atlayan lezyonlar denir. Erken dönemde mukozal ülserler ve ödem görülür. Zamanla ülserler birleerek barsak uzun eksenine paralel duruma gelirler. Lezyonlar sıklıkla serozaya kadar uzanan dar fissürler olur. Histopatolojik olarak kripta abseleri, ülserasyon ve granülomlar ile karakterizedir. Uzun süren hastalıkta displazinin geliştiği bilinmektedir. Kolon karsinomu riski 5-6 kat artmıştır (4).

1.2.1.11. Reaktif lezyonlar

1.2.1.11.1. inflamatuvar polipler

Non-neoplastik poliplerdir. Değişik miktarda reaktif epitel ile granülasyon dokusu ve fibröz dokudan oluşurlar. Morfolojik olarak juvenil poliplere benzerler. Kronik iltihabi barsak hastalıkları ve divertikülitlere eşlik ederler (32).

1.2.1.11.2. Lenfoid polipler

Mukoza ve submukozada, germinal merkezleri belirgin, reaktif mukozal ile ilişkili lenfoid doku (MALT) topluluklarından oluşurlar (32).

1.2.1.11.3. Mukozal prolapsus

Nadiren görülür. Bazen morfolojik görünümü karsinoma benzeyebilir. Histolojik olarak, uzamı, ters dönmü, rejenerasyon bezleri ve etrafındaki düz kas liflerinde proliferasyon vardır. Yüzeysel erozyon ve inflamasyonlu granülasyon dokusu ile fibrozisten oluşurlar. Yüzeysel bezlerin genişlemesi sıktır. Bu olgulara örnek olarak inflamatuvar kloakojenik polip ve soliter rektal ülser verilebilir. Genişlemeli yüzeysel bezler barsak duvarı içine uzanır ve kolitis sistika profundaya neden olur (32).

1.2.1.12. Genetik Yatkınlık

Kolon kanserlerinin ailesel tiplerinin tanınması ile genetik de i iklikler ke fedilmi tir. Sporadik kolorektal kanserlerde sıklıkla somatik mutasyonlara rastlanır. Bu genlerin en önemlileri APC, hatalı e le me tamir geni, p53, k-ras ve DCC (deleted in colon cancer)'dir. Bu konuda, 1980'li yılların sonlarında Vogelstein ve arkadaşları tarafından yapılan ilk çalı malar kolonda görülen her kanserin aynı yolu izledi ini göstermi tir (32).

Adenomdan karsinom geli me sürecine “adenom-karsinom sekansı” adı verilir. Bu süreç, onkojenlerdeki mutasyonel aktivasyon ve tümör supresör genlerdeki inaktivasyon gibi çe itli de i iklikleri içerir. Yukarıda sayılan genlerin rolü u ekilde açıklanır.

APC: Tümör süpresör genidir. Protein ürünü hücre migrasyonu ve adezyonunu sa lar. APC'deki mutasyonlar karsinom geli imine öncülük eden hücre proliferasyonunun ba lamasına neden olur. Kolorektal karsinomların %85'inde APC gen mutasyonu bulunur.

HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer): Hatalı e le me tamir genleri DNA replikasyonu sırasında olu an genetik hataları düzeltmek (proofreading)'den sorumlu olan koruyucu genlerdir.

K-ras: Hücre içi sinyal iletiminden sorumludur. Adenom ve karsinomlarda en sık aktive olan gendir.

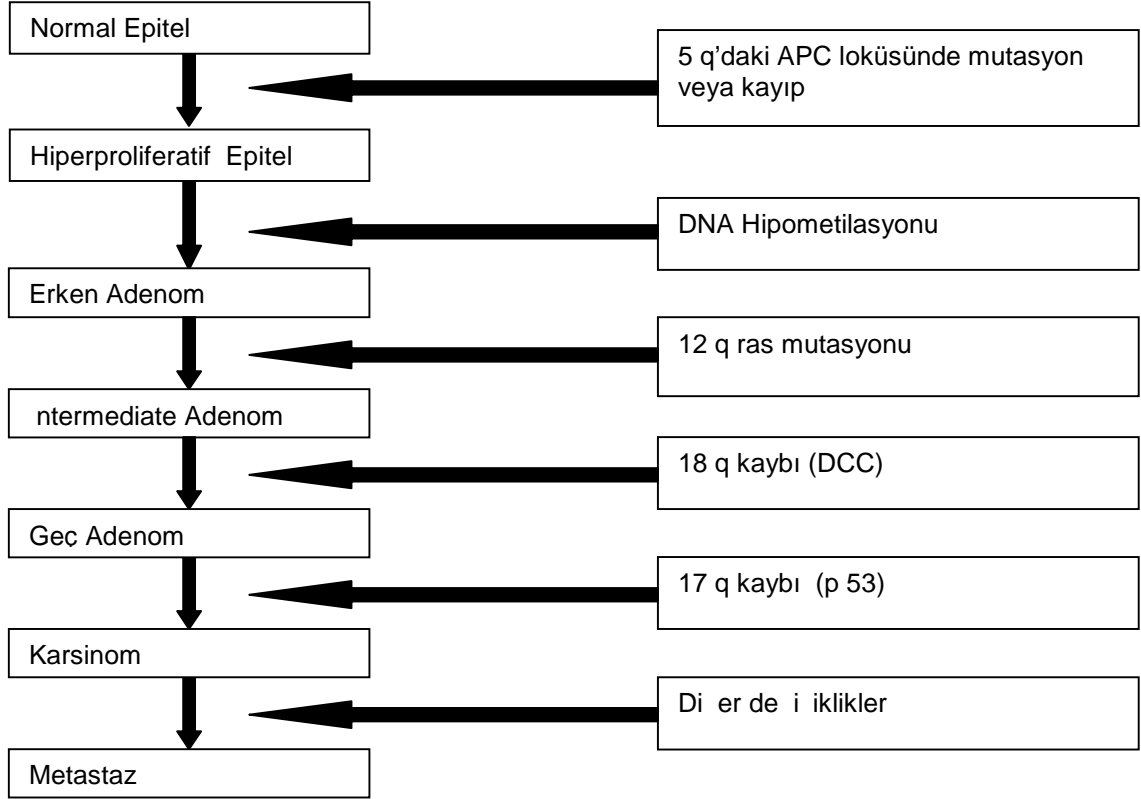
DCC (Deleted in Colon Cancer): Kolon kanserlerinde ortak kayıp 18q 21'dedir. Kodlanan protein bir hücre adhezyon molekülüdür ve normal kolon mukozasında bulunur. Kolon kanserlerinin %70-75'inde yoktur veya azalmı tır.

P53: Kolon kanserlerinin %70-80'inde kromozom 17p'de kayıplar vardır. Genetik yatkınlı ın spektrumu otozomal dominant kalıtmı lı sendromlara dek uzanır. Bu hastalıklar çok sayıda poliplerle karakterize polipozis sendromları, FAP (Familial adenomatöz polipozis), az sayıda veya polip olmadan görülen non polipozis sendromları ve herediter nonpolipozis kolon kanserleridir. Bunlar p53 genini etkiler (2) (ekil-1).

1.2.1.12.1. Li-fraumeni sendromu

Otomozal dominant kalıtım gösteren bu hastalık, çocuk ve genç yeti kinlerdeki birçok primer neoplazinin olu umu ile karakterizedir. Özellikle yeni

do an sarkomları, osteosarkom, meme kanseri, beyin tümörleri, lösemi ve adrenokortikal karsinomları içerir. Bu hastalıkta TP53'de mutasyon vardır. Li-fraumeni sendromlu ailelerin %7'sinde G S kanserlerine rastlanır. Bu tümörlerin birçoğu kolorektal kanserlerdir (2, 32).



ekil 1. Kolorektal tümörogenezis için genetik model.

1.2.1.12.2. BRCA-1 ve BRCA-2

Geriye dönük çalışmalarda BRCA-1 lokusu taşıyan, meme ve over kanser riski bulunan ailelerde, kolon kanser riskinin önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. Bu risk 70'li yaşlarda %6'dır. Bir çalışmada genç yaş grubunda riskin artmadığı görülmüştür (34). Benzeri bir çalışmada BRCA-2 taşıyıcılarına yapılmış ve kolon kanser riskinde artış bulunmuştur. Ancak bu aynı taşıyıcılarda safra kesesi ve mide tümörlerinde de risk artışı saptanmıştır (32).

1.2.1.13. Mikrosatellit instabilite (MSI)

Kolorektal kanserler, yaygın nükleotid ekleme veya silme, tümör DNA'sındaki intrinsek instabil tamir süreçleri, MSI, somatik mutasyonlar, DNA tamir hataları veya nükleotid instabilitesi ile oluşurlar. Kalınbarsak kanserlerinde

referans standart olarak önerilen be mikrosatellit paneli (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250) vardır. ki veya daha fazla belirteç gösteren MSI, yüksek sıklıklı MSI (MSI-H); bir belirteç varsa dü ük sıklıklı MSI (MSI-L); hiç belirteç yoksa mikrosatellit stabil olarak sınıflanır (32).

1.2.1.14. Prognoz

Kolorektal karsinomda küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sa kalım oranı %40-60 arasında bulunmu tur. Rekürrensler ilk 2 yılda %71,5 yılda %91 oranında görülür (32).

Kolorektal karsinomlarda prognostik faktörler unlardır:

Morfoloji: Prognoz tümörün büyük ve küçük, sesil ve ülsere olması, barsak obstrüksiyonu, perforasyon ve serozal tutulumu ba lıdır. Histolojik tip prognozla ili kilidir. Kötü prognoz ta lı yüzük hücreli karsinom, müsinöz adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, küçük hücreli ve anaplastik karsinomda görülür. Müsinöz adenokarsinomlar en kötü prognosa sahiptir (2).

Lenf dü ümü metastazı: Mezenterik kenardaki lenf dü ümlerinin tutulumu, tutulan lenf dü ümlerinin sayısının fazla olması, perikapsüler yayılım prognozu kötüle tirir. Tümör çapı 2 cm. den büyük ve metastatik lenf dü ümü sayısı 6'dan fazla ise 5 yıllık sa kalım oranı % 10'dan azdır (2).

nlamatuvar cevap: Yo un iltihabi infiltrasyon iyi prognoz göstergesidir. Bölgesel lenf dü ümlerinde, parakortikal T lenfosit alanları ve B hücreli germinal alanlarda hiperplazi bildirilmi tir. Daha sık rastlanan geni lemi sünüslerin histiyositlerle tıkabasa dolu olması durumu sinüs histiyositozis olarak bilinir. Tümör stromasının eozinofiller ve S100 pozitif dendritik hücrelerle infiltrasyonu iyi prognozla ili kilidir (2).

Di er görünümler; anjiolenfatik invazyon, perinöral invazyon, ektramural venöz tutulum, peritümöral lenfosit yanıtı ve tümörün lenfositlerle infiltrasyonu prognoz için önemlidir. Bu kriterler Jass tarafından sınıflanmı tır. Mikroasiner büyüme paterni, küçük, düzgün tübüller ise kısa ya ama süresi ile birlikte (2, 3, 27, 32).

Genetik faktörler: Bazı genetik özellikler prognoz için belirteçtir. Kromozom 18q'nun kaybı kötü prognostik faktördür. P53 a ırı salınımı, p27 üretimi, cyc A'nın a ırı üretimi, ras gen mutasyonu, apopitoz gen salınımı (Bax, Bcl-2) yüzey hücre

moleküllerinin salınımı ve metabolik enzimler prognostik öneme sahip bulunmu lardır (32).

Tedaviye cevap: Bazı moleküler de i iklikler önemli i aretlerdir. Tp53 kritik bir belirteçtir. Tp53 yolu apoptoz ve hücre siklusu arasındaki regülasyonla ba lantılıdır. p53; kemoteropatik ajanlara büyüme inhibisyon cevabı, radyasyonun arttırdı ı p21 artı ı ve hücre siklusunun bitmesiyle birlikte dir. Tümörde MSI-H varsa 5-flourourasile iyi cevap verir. p53 protein birikimi ise postoperatif adjuvan kemoterapiye cevapta azalmaya neden olur. Kromozom 18q kaybı ya ama süresini kötü etkiler (32).

Ya : Rektum tümörlerinde ya , kolon tümörlerine oranla daha önemli rol oynamaktadır. Çok genç ve çok ya lı hastalarda görülen tümörler genellikle daha kötü prognozludur. Gençlerdeki kötü prognozun nedenleri, tanıdaki gecikmeye, olguların büyük bir kısmının ülseratif kolit zemininde ortaya çıkmasına, ta lı düşük hücreli ve müsinöz karsinomların daha fazla görülmesine ba lanabilir (2).

Cinsiyet: Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir (2).

Serum CEA düzeyi: Yüksek serum CEA düzeyleri (>5.0 ng/ml), tümörün evresinden ba ımsız olarak prognoz ile ters ili kilidir (2).

Tümör lokalizasyonu: Tümör lokalizasyonunun prognoza etkisi ile ilgili birçok farklı görü vardır. Sol kolonda lokalize karsinomların, sigmoid ve rektumda görülen karsinoma oranla daha iyi prognozlu olduklarını bildiren görü ler vardır. Bunun dı ında di er çalı malarda sol kolon, sigmoid ve rektumda bulunan tümörlerde rekürrens daha geç oldu u bildirilmi tir (2).

Birden fazla tümör varlı ı: Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. %10 olguda kolonun ba ka bir alanında ikinci bir tümör mevcuttur. Senkron ya da metakron kanserlerdeki sa kalım oranı ile soliter kanserlerdeki sa kalım oranı aynıdır (2).

Lokal yayılım: En önemli prognostik faktörlerden birisidir. Tümör mukoza ve submukozada sınırlı oldu unda prognoz oldukça iyidir. Tümör serozaya uzandı ında ve bölgesel lenf dü üümü tutulumu yaptı ında prognoz kötüle ir. nvazyon derinli i arttıkça, lenf dü ümlerinde metastaz olasılı ı artar (2).

Tümör boyutu: Prognoz ve tümör boyutu arasında ili ki olmasına ra men, güvenilir bir parametre olmasını engelleyecek kadar çok istisna vardır. Tümör çapı

ile lenf dü üümü metastazı ve prognoz arasındaki ilişki zayıftır (2).

Tümör sınırı: Polipoid olmayan tümörler polipoid tümörlere göre daha kötü prognozludur (2).

Obstrüksiyon ve perforasyon: Obstrüksiyonun, evreden ba ımsız olarak prognozu kötüleştirici etkisi vardır. Perforasyon tümör invazyonunun yaygınlığı ile ilişkilidir ve prognozu kötü etkiler (2).

Vasküler invazyon: Ven invazyonu bulunduğu zaman 5 yıllık sağ kalım belirgin bir şekilde azalır. Invazyon ektramural damarlarda olduğunda, barsak duvarında lokalize olanlardan daha önemli prognostik bulgudur. Kan damarlarında invazyonun görülme sıklığı, tümörün derecesi ve evresi ile artar (2).

Cerrahi sınırlar: Tümörler genellikle barsak duvarı içinde yanlara doğru yayıldı ığı için yan sınırlarda tümör bulunmaması gerekir. Cerrahi sınırlarda tümör olduğunda, lokal rekürrens büyük bir olasılıkla gelecektir. Kısa distal sınır ile rezeke edilen (low anterior rezeksiyon) tümörlerde, intramural yayılım varlığında lokal rekürrens sık görülen bir bulgudur. Dukes sınıflamasında cerrahi sınır uzaklığına göre, anastomoz hattında rekürrens oranı değişmektedir. Dukes A tümörlerde rezeksiyon sınır uzunluğu önemli değildir. Çünkü anastomoz hattında rekürrense rastlanmaz. Dukes B tümörlerde cerrahi sınır uzaklığı 5 santimetre ve üzerinde ise anastomoz rekürrens oranı %9 iken, 5 santimetreden kısa olanlarda %43'tür. Dukes C tümörlerde ise cerrahi sınır uzaklığı 5 santimetreden uzun ya da kısa olsun, anastomoz rekürrens oranı %17'dir. Dukes B ve C tümörlerde 5 santimetre kabul edilebilir rezeksiyon sınırını oluşturmaktadır. Kolorektal kanserlerde mezorektal sınırın tutulması (radial derinlik), lokal rekürrensi artırır (2, 32).

Perinöral invazyon: Perinöral invazyon ilerlemiş hastalığa işaret eder. Mesane evre III tümörlerde belirgin şekilde artar. Perinöral invazyonu olan tümörler, olmayanlara göre anastomoz hattında daha fazla lokal rekürrens gösterirler (2, 4, 27).

Lenf dü üümü reaksiyonunun paterni: Hücre aracılı immun cevabın histolojik bulgularını içeren (parakortikal immunoblastlar ve/veya sinus histiositlerinde artma) lenf dü üümü bulunan kolorektal karsinomlu hastaların sağ kalımı, bu özellikleri içermeyen hastalarından daha uzundur (2, 32).

Nöroendokrin hücre varlığı: Endokrin hücrelerin adenokarsinomlar içinde görülmesi, prognoz yönünden ileri evre tümörlerde olumsuz bir göstergedir (2).

Müsin ile ili kili antijenler: Müsin ile ili kili antijenler olan sialosyl-Tn ve sialyl Lewis antijenlerini eksprese eden kolorektal karsinomlar daha saldırgan seyrederek (2).

Makroskopik büyüme paterni: Ekzofitik kanserler, polipoid tümörlerin ülsere olanlarına kıyasla daha fazla lokal ve uzak yayılım yaptıklarından daha kötü prognozludur. Düz karsinomlar, polipoid kanserlere oranla daha invazivdirler ve daha sık lenfatik invazyon gösterirler (2).

DNA içeriği: Nükleer DNA içeriği, tümörün yerleşim yeri ile ili kili olup olmadığı kolon tümörleri daha çok diploiddir. DNA anormallikleri ve proliferasyon artışı adenomdan kolorektal karsinoma gidişle paralellik gösterir. Anöploidi varlığı, kolorektal karsinom insidansını %46'dan %93'e arttıran bir bulgudur. Anöploidi sıklığı, vasküler invazyonu olan tümörlerde daha fazladır. Tümör evresi arttıkça da (Duke's A'da %33, Duke's B'de %88'dir) sıklığı artar (2, 27).

Tümör hücre proliferasyonu: Hücre proliferasyon düzeyleri, tümörlerin malign potansiyellerini ve sağ kalım zamanını belirlemede kullanılabilir. Hücre siklusunun S fazındaki proliferatif aktivitenin yüksek olması kötü prognozla ili kili kildir (2, 27).

Peritoneal ve serozal tutulum: TNM evreleme sistemini de içeren birçok evreleme sistemleri serozal tutulumu prognostik parametre içine almıştır. Olgularda tümör hücreleri serbest yüzeyde bulunduğunda, intraperitoneal rekürrens sıklıkla beklenen bir bulgudur (2, 27).

HLA-DR Salınımı: HLA-DR salınımının iyi prognozla, HLA-A varlığının ise kötü prognozla ili kili olduğu bilinmektedir (2).

Bcl-2: Bcl-2 varlığı iyi prognozla ili kili bulunmuştur (2).

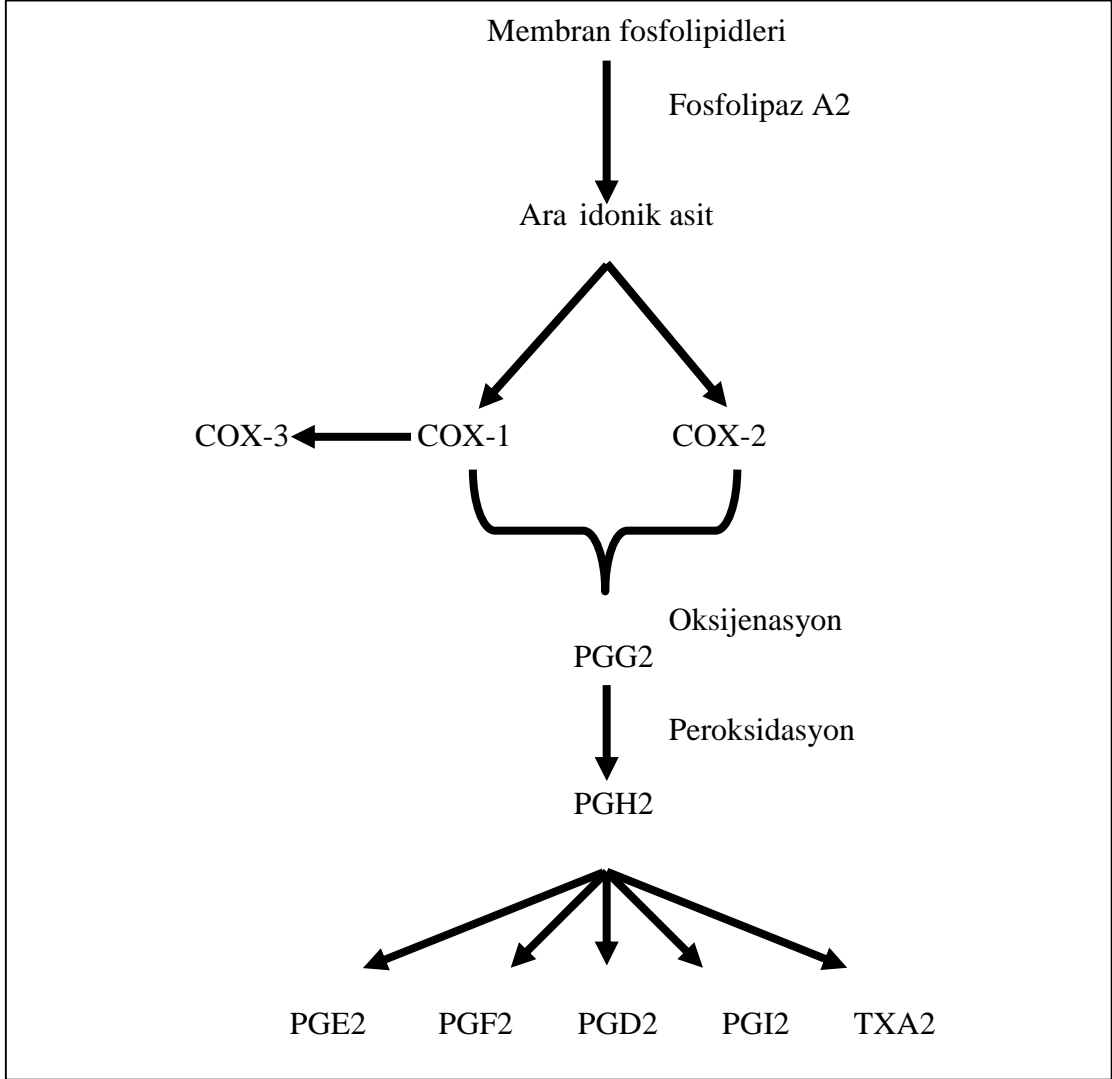
1.3. Siklooksijenaz- 2 (cox-2) Yapısı ve Fonksiyonu

1.3.1. Prostaglandinlerin sentezi

Prostaglandinler (PG) hücre membranında bulunan arakidonik asitten sentezlenirler (ekil 2).

Arakidonik asit; hücre membran fosfolipidlerinin içinde bulunan 20 karbonlu bir poliansatüre yağ asididir. Prostaglandin sentezinde ilk basamak, fosfolipaz A2 ile

fosfolipidlerinin hidrolizi ve ara idonik asidin salınımıdır.



ekil 2. Eikosanoidlerin sentezi.

İkinci reaksiyonda ise siklooksigenaz (Cox) katalizör enzimdir. Cox prostaglandin sentezinin hız sınırlayıcı enzimidir. Bu reaksiyonda, moleküler oksijen ara idonik asidin içine katılır ve prostaglandin G2 (PGG2) adlı kararsız ara ürün oluşur. Prostaglandin G2, Cox'un peroksidaz aktivitesi sayesinde prostaglandin H2 (PGH2)'ye dönüşür. Bundan sonra özel izomerazlar PGH2'yi farklı prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüştürür (9, 35, 36).

1.3.2. Siklooksigenaz-2 (Cox-2)

İlk olarak 1971 yılında John Vane aspirinin domuz akciğerinde siklooksigenaz enzimini invitro ortamda irreversibl olarak inhibe ettiğini gösterdi.

Daha sonra Smith ve Willis insan trombositlerinde benzer sonuçlar elde etti. Bu bulgular Non-steroid antiinflatuar ilaçların (NSA) antiinflatuar ve istenmeyen bazı yan etkilerinin, prostaglandin sentezinin baskılanması yoluyla olu tu u fikrini destekledi. Ancak bu klasik teori NSA 'ların tüm dozlarındaki etkilerini açıklamıyordu (10, 20, 37). zole hücrelerde inflamasyonun tedavisi için gereken terapötik ilaç konsantrasyonu, prostaglandin sentezini inhibe edecek ilaç konsantrasyonundan fazladır. Buna ek olarak ço u NSA 'ın antiinflatuar dozu, analjezik dozundan daha fazladır. Bu nedenlerle NSA 'ların etkilerinde ba ka mekanizmaların da rol oynuyor olabilece i dü ünüldü. Bir kısım çalı ma inflamatuar stimuluslarla de novo sentezlenen ikinci bir siklooksigenaz izoenziminin var oldu unu dü ündürdü (38, 39). 1992 yılında ikinci Cox izoformu moleküler olarak klonlandı. Cox-2 adı verilen bu izoformun moleküler özellikleri tanımlandı (38).

1.3.3. Cox-1 ve Cox-2'nin temel özellikleri

Bu iki tip enzim birçok açıdan farklılık gösterir (Tablo 5). Cox-1 prostasiklinden geli ir ve vücudun hemen her dokusunda sürekli salgılanır. Subepitelyal dokuların epitelyal ve stromal hücrelerinde anahtar rol oynar. Trombosit fonksiyonları, gastrik mukozanın bütünlü ünün sürdürülmesi, böbrek kan akı nın düzenlenmesi, vazokonstriksiyon gibi normal fizyolojik fonksiyonları kontrol eden prostaglandinlerin üretiminde rol alır (19, 40). Cox-1 salınımı çe itli stimuluslarla 2-4 kat artabilir, glikokortikoidlerle Cox-1 düzeyleri çok az etkilenir. Cox-2 ise ço u dokuda saptanamayacak kadar az miktardadır. Cox-2 salınımı inflamatuar sitokinlerle, büyüme faktörleriyle ve endotoksinlerle pek çok hücrede (makrofaj, fibroblast, kondrosit, epitel ve endotel hücreleri) 10–80 misli artabilir (41-43). Sonuç olarak Cox-2 patolojik ve inflamatuar olaylarda rol alan, üretim hızı arttırılabilen, regülasyonu sıkı olarak düzenlenen bir enzimdir. Onkogenler, büyüme faktörleri ve tümör promotörleri Cox-2 salınımını arttırır (20, 42, 43). Bunun dı nda Cox-2 bazı noninflammatuar dokularda da olu abilir (44).

1.3.4. Cox-1 ve Cox-2' nin biyolojik özellikleri

70-kDa büyüklü ündeki Cox izoformları farklı kromozomlarda yer alan genlerin ürünleridir (45,46). Cox-2 geninin promotor bölgeleri TATA sekansı ve inflamatuar araçılara duyarlı transkripsiyon faktörü ta ırlar (11). Cox-1 geninde TATA sekansı ve erken hızlı cevap elemanları yoktur. Cox-1 geninin düzenlenmesi

henüz net olarak açıklanamamıştır (17).

Tablo 5. Cox-1 ve Cox-2 'nin temel özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler	Cox-1	Cox-2
Salınma	Sürekli	Uyarı ile
Protein büyüklüğü	SDS-PAGE'de tek band, yaklaşık 72 kDa	SDS-PAGE'de çift band, moleküller ağırlıkları 72 ve 74 kDa
Gen büyüklüğü	22 kb	8,3 kb
Kromozom numarası	9	1
mRNA büyüklüğü	2,7 kb	4,5 kb
Yerleşim	Endoplazmik retikulum, çekirdek zarı	Endoplazmik retikulum, çekirdek zarı Beynin bazı bölgeleri, böbrek, aktive makrofajlar, inflamasyon sırasında sinoviyositler, malign epitel hücreleri,
Salındığı hücre ve dokular	Trombositler, mide, böbrek, kolon, pek çok doku	TNF , interlekin 1 , büyüme faktörleri (örn:EGF), tümör promotörleri (örn:safra asitleri) ile uyarı sonrası pek çok doku veya hücreden

SDS-PAGE: Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis
TNF : Tümör Nekroz Faktör Alfa , EGF: Epidermal Growth Factor.

Cox-1 ve Cox-2 enzimleri yapısal yönden birbirine oldukça benzeyen uzun ince bir kanal yapısına sahiptirler. Cox-1 ve Cox-2 proteinlerinin aktif bölgeleri birbirine çok benzer olmasına karşın Cox-2'nin selektif inhibisyonu sağlanabilir. Bu özellik iki enzim arasında anahtar rol oynayabilecek farklılıklardan kaynaklanır. Cox-1'in aminoasit dizisinde 120'nci sıradaki izolösinin yerini Cox-2'de daha küçük bir aminosit olan valin almakta, bu değişiklik Cox-2'deki merkezi kanalın etrafında kullanılmayan geniş hacimli "yan cep" olarak adlandırılan bir aktif alan yaratmaktadır. Bu ek alanı başlanmak üzere tasarlanan bileşikler potent ve selektif Cox-2 inhibitörleridir (47).

1.3.5. COX-2'nin karsinogeneze katkısı

1990'lı yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar romatoid artritli hastalarda gastrointestinal kanserlerin görülme sıklığının az olduğunu ortaya çıkarmıştır (10, 48). Bu hastaların ortak özellikleri NSAİ kullanmalarıdır. Bu yüzden NSAİ'lerin bu olgulardaki kolon kanseri insidansının düşüklüğünden sorumlu olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. NSAİ'lerin antineoplastik etkileri uzun süreli aspirin ve diğer bazı NSAİ'lerin kullanımının kolorektal kanser riskini % 40-50 düşürdüğünü gösteren gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, düzenli aspirin kullanımının özofagus ve mide kanseri insidansını azalttığı saptanmıştır (12-15).

NSAİ'ler ve aspirinin iyi bilinen ortak özellikleri Cox-1 ve Cox-2 enzimlerini bloke ederek arakidonik asidin inflamatuvar mediatörlere dönüşmesini engellemeleridir. Cox-1 fizyolojik süreçlerde rol alarak sürekli salgılanırken, Cox-2 salgısının pek çok premalign dokuda ve malign tümörlerde sıklıkla arttığı gösterilmiştir (12-15) (Tablo 6).

NSAİ'lerin kanser oluşumunu engellediği 1980'lerden beri bilinmektedir. Kolorektal kanser oluşturulan kemirgenlerde yapılan çalışmalarda bu sonuç ulaşılmıştır (40). Diğer bir kanıt familial adenomatöz polipozisli (FAP) hastalar ve FAP'ın deneysel hayvan modelleriyle yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (16, 49-52). FAP genetik geçi gösteren kolorektal kanser sendromudur. APC tümör supressör geninin kaybı veya inaktivasyonu sonucunda, bu hastalarda yaşamın 2'nci veya 3'üncü dekatında poliplerden kolorektal kanser gelişmektedir (53).

NSAİ bir ilaç olan sulindak FAP'lı olgularda kolorektal adenomları küçültür

ve sayısını %60 oranında azaltır. Son yıllarda gastrointestinal yan etkileri olmayan spesifik Cox-2 inhibitörü NSA 'lar üretilmiştir. Celecoxib adlı spesifik Cox-2 inhibitörünü kullanan FAP'lı hastalarda duodenal polip gelişme sıklığı % 30 azalır (6).

Tablo 6. Cox-2 Ekspresyonunun Bulundu u Premalign ve Malign Durumlar

Kolorektal adenom ve kanser,
Midede intestinal metaplazi ve kanser,
Barrett özofagusu ve özofagus kanseri,
Kronik hepatit ve hepatosellüler karsinom,
Pankreas kanseri,
Oral lökoplaki ve ba -boyun kanseri,
Atipik adenomatöz hiperplazi ve non-small cell akci er kanseri,
Duktal karsinoma in situ ve meme kanseri,
Prostatik intraepitelyal neoplazi ve prostat kanseri,
Mesane displazisi ve kanseri,
Servikal displazi ve kanser,
Endometriyum kanseri,
Aktinik keratoz ve deri kanseri,
Gliom

FAP'ın deneysel modeli olarak kullanılan ve APC geninde mutasyon bulunan Min faresi adlı denek hayvanında insanlardaki gibi intestinal adenomlar gelişir. Sulindak uygulanan farelerde tümör gelişimi belirgin olarak azalmıştır (7, 18 21, 54). Bunun yanında aspirin, piroksikam, rofecoxib (Cox-2 selektif inhibitörleri) gibi NSA 'lar da deneklerde tümör gelişimini azaltmışlardır. Kimyasal olarak kolon kanseri oluşturulan farelerde çeşitli NSA 'lar tümörögenezi engellemi ve tümörü dramatik olarak küçülmüşlerdir (55, 56). Cox-2 salınımının hücrelerde malign transfor-masyonun gerçekleşmesine nasıl katkıda bulundu u moleküler düzeyde henüz tam olarak bilinmemektedir. Cox-2 salınımının apoptozisi ve hücrelerarası adezyonu azaltan, anjiyogenezi ve proliferasyonu ise arttıran etkileri vardır (17, 23).

Cox-2'nin karsinogenezde etkiledi i bazı mekanizmalar unlardır:

Ksenobiyotik mekanizma: Cox, siklooksigenaz ve peroksidaz aktiviteleri olan bifonksiyonel bir enzimdir. Cox, siklooksigenaz aktivitesiyle ara idonik asidi PGG2'ye oksitler. Peroksidaz aktivitesiyle de PGG2'yi PGH2'ye çevirir. Cox-2 aynı zamanda peroksidaz aktivitesiyle, bazı prokarsinojenleri (örn: Benzopiren) karsinojenlere çevirebilir bu ekilde kanser geli imine yol açar (24).

Anjiyogenez: Cox-2'nin a ırı salınımı kolon kanser hücrelerinde anjiyogenik faktörleri arttırır (40). Tümör hücreleri sentezledikleri vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi faktörlerle kendi beslenmelerini kolaylaştırır. Kolon kanser hücrelerinde, Cox-2 a ırı salınımı vasküler endotel hücrelerinin kollajen matrikse göç etmelerini sağlar, bunun da in vitro ortamda kapiller yapıları arttırdı ı gözlenmiştir (57).

Apoptozis: Ratlarda yapılan çalı malarda, deneysel olarak intestinal epitel hücrelerinde Cox-2'nin artmasıyla birlikte apoptoza direnç oluşturd u belirlenmiştir (40). Cox-2'yi arttırmak için genetik olarak de i tirilmiş farelerin intestinal epitel hücrelerinde Cox-2 ile beraber antiapoptotik bir etken olan Bcl-2 düzeyi de kararlı bir ekilde artar. Bu hücreler bütiratla stimüle edilmiş apoptoza dirençli hale gelirler. Cox-2 a ırı salınımı transgenik farelerde meme karsinogenez için yeterli olmaktadır. Bu esnada tümörlü meme dokusunda Bcl-2 artarken, proapoptotik proteinler Bax ve Bclx azalmaktadır (58).

İnflamasyon ve immünsupresyon: Kronik inflamasyon epitelyal karsinogenez için önemli bir risk faktörüdür. Kronik inflamasyon olan bölgelerde sitokin kaynaklı Cox-2 indüksiyonu sonucu prostaglandinler artmaktadır. Bu durumun kronik inflamasyonda kanser riskinin artı nedenlerinden birisi olduğu düşünölmektedir. Tümörlerin büyümesi tipik olarak immün sistemin baskılanması ile ilişkilidir (59). Tümör hücrelerinden salgılanan koloni stimüle edici faktörler, monosit ve makrofajlardan prostaglandin E2 (PGE2) sentezini uyarır. PGE2; immüdüzenleyici lenfokinlerin üretimini, T ve B hücre proliferasyonunu, doğal katil hücrelerin sitotoksik aktivitelerini inhibe eder. PGE2 aynı zamanda tümör nekroz faktörü (TNF) inhibe ederken immünsupresif etkisi olan interlökin 10'u aktive eder (60). Selektif Cox-2 inhibisyonunun interlökin 10 ve interlökin 12 arasındaki dengeyi düzenleyerek antitümör aktivitesini arttırdı ı düşünölmektedir (25). Cox-2

inhibitörleri de bunlara paralel olarak tümör kaynaklı immunsupresyonun azalmasını sağlamaktadır (22, 61).

nvazyon: Cox-2 kanser hücrelerinin invaziv özelliklerini düzenlemede önemli bir proteindir. Cox-2 kanser hücrelerinde sabit olarak salındığında prostaglandin sentezi artmakta ve hücreler daha invaziv hale gelmektedir. nvazyonun artması ile membran metalloproteinaz-2 arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (5). Bu enzim bazal membranın kollajen matriksini sindirir. Böylece tümör hücrelerinin dokudaki invazivliği artırır. Yine Cox-2 aktivitesinin artması CD44 ile ilişkilidir (62).

1.4. Bcl-2 Yapısı ve Fonksiyonları

Bcl-2 antiapoptotik bir gen olup Bcl-2 gen ailesinin en önemli üyelerinden biridir. Bcl-2 gen ailesi proteinleri (bcl-2, bcl-x1, bax, bak, bad) apoptozun düzenlenmesinde belirleyici bir role sahiptir. Normalde fütüs ve yetimkin dokularından salınan Bcl-2, hücre proliferasyonuna neden olmadan hücrenin canlılığını sağlayan apoptoz inhibitörüdür (63-66). Aktivite salınımı radyasyon, ultraviyole, p53, kemoterapötik ilaçlar gibi dışarıdan gelen uyaranlar tarafından başlatılan hücre ölümünü engeller ya da belirgin biçimde azaltır. Bcl-2 normalde mitokondrial membranlarda ve sitoplazmada yer alır. Hücre, yaşam sinyallerinden yoksun kaldığında ya da strese maruz kaldığında Bcl-2 mitokondrial membrandan kaybolur ve yerini Bak, Bax ve Bcl-2 gibi ailenin pro-apoptotik elemanları alır. Bcl-2 düzeyleri azaldıkça zamanla mitokondrial membran geçirgenliği artar ve çeşitli proteinler hücreyi apoptoza götürebilir (67).

Bcl-2 ilk kez folliküler ve diffüz B hücreli lenfomalarda t(14;18) translokasyonunda tanımlanmıştır (68, 69). Bu translokasyon sonucunda 18'inci kromozomdaki Bcl-2 geni, 14'üncü kromozomdaki immünglobin ağır zincir geni ile yan yana gelir ve Bcl-2 artışı olur. Bcl-2 onkoprotein ekspresyonu t(14;18)'a spesifik değildir ve normal B ve T hücrelerinde bu translokasyona sahip olmayan diğer lenfoproliferatif hastalıklarda da saptanabilir. Bcl-2 ekspresyonunun mide, kolon, over, uterus gibi lenfoid olmayan proliferasyonların premalign glandüler lezyonlarında artması, karsinomlarında ise azaldığı bildirilmiştir. Sustet ve arkadaşlarının çalışmasında yumuşak doku, serozal yüzeyler ve G S'in çeşitli hücreli tümörlerinde Bcl-2 salınımı saptanmıştır. Bcl-2'nin tümör patogeneziindeki

muhtemel etkileri unlardır;

a. Bcl-2 ailesinin proteinlere homodimer ve heterodimer ekleme özelli i vardır. Dimerizasyon BH3 bölgesinde meydana gelir. Bcl-2 ailesinin pro ve antiapoptotik üyeleri arasındaki heterodimerizasyonun, pro-apoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri aktifle tirdi i dü ünülmektedir. Bu olayın gerçek mekanizması bilinmemektedir.

b. Bcl-2 sentetik lipid membranlarda iyon kanalları olu turur.

Bcl-2'nin en muhtemel etki mekanizması, sitokrom-C ve Alf gibi maddelerin mitokondriyal membrandan geçi permeabilitesini arttırmasıyla olmaktadır.

c. Bcl-2 süper ailesinin ba ka muhtemel bir mekanizmasıda, apoptoz aktive eden faktör (APAF-1) ve Bcl-xl'nin birle ik etkisiyle olur (68).

1.5. Bax Yapısı ve Fonksiyonları

Bcl-2 ile oldukça benzerlik gösterir (Bcl-2- associated x protein). Ancak proapoptotiktir. Bax a ırı salınımı heterodimerizasyon ile sonuçlanır ve Bcl-2 ile heterodimer formu olu turarak onu inaktive eder (70). Böylece Bcl-2 fonksiyonu engellendi inden apoptoz indüksiyonu ba lar (64, 66, 71). Bax BH1, BH2 ve BH3 domainleri içerir. Sa lıklı memeli hücrelerindeki Bax ço unlukla sitozolde bulunur. Ancak apoptotik sinyalin ba laması ile organel membranına ilk olarak da mitokondri membranına geçer. Bax'ın reaksiyona girerek mitokondrial voltaj ba ımlı iyon kanallarını açtı ı dü ünülür. Sitokrom C'nin serbestle mesiyle ve di er apoptotik faktörlerin mitokondriden çıkmasıyla, mitokondrial dı membranın geçirgenli i artar ve kaspaz aktivasyonu ile hücre apoptoza gider (70).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1988-2009 yılları arasında adenokarsinom tanısı alan 30 olguya ait kolektomi materyali (10 iyi diferansiye (DA), 10 orta derece diferansiye (ODA), 10 kötü diferansiye (KDA) adenokarsinom) ile 10 adenomatöz (tübüler) polip (AP) ve 10 adet nontümöral alandan seçilen normal kolon mukozasına (NM) ait toplam 50 adet olgu yeniden de erlendirildi ve tanıları do rulandı. Tümörün diferansiyasyonu WHO kriterlerine göre gruplandırıldı (32).

Olgulara ait bölgesel lenf dü ümlerindeki metastazları yeni kesitlerle de erlendirildi. Lenf dü ümü tutulumları tutulan lenf dü ümü sayısına göre; tutulum yoksa (0), 1-3 arası (1), 4 ve 4'ün üstü (2) olarak sınıflandırıldı.

Olguların ya aralı ı 33-84, ortalaması 59 bulundu. 29 olgu erkek, 21 olgu kadındı.

Adenokarsinom olgularına ait kolektomi materyallerinde tümör çapları en dü ük 3 cm, en büyük 12,5 cm. olup ortalama 7,75 cm. idi. Tümör çapları Park JR. ve ark.larının (26) çalı masındaki gibi 5 cm'nin altındakiler (1) ve 5.1 cm'nin üstündekileri ise (2) olarak gruplandırıldı.

2.1. mmünohistokimyasal nceleme

Kolektomi materyallerinde adenokarsinom tanısı alan olgulara ait tümör içeren bloklardan 4 mikron kalınlı ında elde edilen kesitler poly-l-lysine kaplı lam üzerine alındı. İlk olarak 37°C'de 15 dakika etüvde bekletilen lamlar daha sonra Bcl-2 (DBS anti Bcl-2 antibody, 1ml., clone 100/D5, 1/100) ve Bax (Invitrogen, anti-bax, 1 ml., clone 2D2, 1/100) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) boyandı. Primer antikorla i lemden sonra musluk suyunda yıkanarak Ultramount ile kapatıldı.

Cox-2 boyası için de 37 °C'de 15 dakika etüvde bekletildikten sonra 5'er dakika ksilol ve alkol serilerinden geçirildi. Distile suda 1 dakika yıkandı. Endojen enzim blokajı için %3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika bekletilen kesitler tekrar 1 dakika distile suda yıkandı. Daha sonra %10'luk sitrat buffera (ph 6.0) alındı. Mikrodalga fırında 5 dakika kaynatıldı. Solüsyon tamamlanarak ikinci kez 5 dakika kaynatıldı ve 20 dakika oda ısısında so umaya bırakıldı. Daha sonra PBS'de 5 dakika çalkalanarak yıkandı. Lamlar kurutularak dokuların etrafı pap-pen ile çizildi.

Protein blokajı için 10 dakika Blocking Reagent-Ultra V Blok damlatılarak benmaride bekletildi. Lamlar silkelenerek döküldü. Fazlalıklar kurularak alındı. Primer antikor (Cox-2, Novocastra, Monoclonal, 1 mililitre, 1/20) ile 4°C'de kuruması engellenecek şekilde bir gece inkübe edildi. PBS ile 5 dakika çalkalanarak yıkandı. Sekonder antikor (Biotinylated goat anti-polyvalent, Linker Reagent) ile 15 dakika benmaride inkübe edildi. PBS'de 5 dakika çalkalanarak yıkandı. Streptavidin Peroxidaz ile 15 dakika benmaride inkübe edildi. PBS'de 5 dakika çalkalanarak yıkandı. Kromojen (AEC Chromogen / Substrate Bulk Pack) 10 dakika benmaride inkübe edildi. Daha sonra çe me suyunda yıkandı. Mayers hematoksilen ile 2 dakika zemin boyası yapıldı. Çe me suyunda yıkanan lamlar kurutularak ultramount ile kapatıldı.

2.2. mmünreaktivitenin De erlendirilmesi

mmünohistokimyasal Cox-2, Bcl-2, Bax boyaları Olympus marka BX51 1 ık mikroskopunda de erlendirildi. De erlendirme tümör hücrelerinde boyanma yaygınlı ı ve boyanma iddeti derecesine göre yapıldı. Kontrol olarak normal mukoza epitel hücreleri kullanıldı. Her üç antikorda da boyanma neoplastik hücrelerde sitoplazmik boyanma ekinde gözlemlendi. Pozitif boyanan tümör hücrelerinin boyanma iddeti ve yaygınlı ı de erlendirilerek Cox-2, Bcl-2 ve Bax'ın her biri için boyanma iddeti; 0 (negatif), 1 (zayıf), 2 (orta), 3 (kuvvetli) olarak skorlandı. Boyanma yaygınlı ı pozitif boyanan tümör hücreleri için hücrelerin oranı toplam 0 (% 0), 1 (% 1-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75) ve 4 (% 76-100) ekinde skorlandı. Boyanma skoru 0-7 her üç i aretleyici için immünohistokimyasal boyanmanın iddeti ve yaygınlı ı birle tirilerek elde edildi (72). Boyanma skoru 2 ve 2'den büyük olanlar pozitif olarak kabul edildi (73).

2.3. statistiksel nceleme

Bu çalı mada elde edilen veriler SPSS 12 paket programı kullanılarak de erlendirilmi tir. Verilere ili kin frekans ve yüzde da ılımları elde edilmi tir. Gruplar arasında de er kar ıla tırmaları Benferoni düzeltmeli Kruskall-Wallis H testi ile de erlendirilmi tir. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmı olup, $p < 0,05$ olması durumunda farklılık anlamlı, $p > 0,05$ olması durumunda ise farklılık anlamlı kabul edilmedi. Cox-2, Bcl-2 ve Bax arasındaki ili ki ise spearman korelasyon analizi ile de erlendirildi.

Tablo 7. Olguların Gruplandırılması.

SIRA NO	YA	C NS YET	BOYUT (cm)	TUTULAN LENF DÜ ÜMÜ (adet)	Cox-2			Bcl-2			Bax		
					BOYANMA DDET	BOYANMA YAYGINLI I	BOYANMA SKORU	BOYANMA DDET	BOYANMA YAYGINLI I	BOYANMA SKORU	BOYANMA DDET	BOYANMA YAYGINLI I	BOYANMA SKORU
1	51	K	-	-	3	3	6	1	1	2	3	3	6
2	55	E	-	-	1	2	3	3	3	6	2	1	3
3	51	E	-	-	1	2	3	3	3	6	1	1	2
4	63	E	-	-	1	1	2	3	3	6	2	1	3
5	48	E	-	-	3	4	7	2	1	3	3	1	4
6	52	E	-	-	1	1	2	1	1	2	1	1	2
7	48	K	-	-	1	1	2	1	1	2	1	1	2
8	69	K	-	-	3	2	5	2	1	3	3	1	4
9	55	E	-	-	1	1	2	0	0	0	2	1	3
10	77	E	-	-	1	2	3	2	1	3	1	2	3
11	67	E	-	-	2	2	4	1	1	2	0	0	0
12	79	E	-	-	2	2	4	1	1	2	2	1	3
13	68	E	-	-	3	2	5	1	1	2	0	0	0
14	54	K	-	-	2	3	5	0	0	0	1	1	2
15	54	K	-	-	2	2	4	0	0	0	0	0	0
16	76	K	-	-	2	2	4	1	1	2	0	0	0
17	65	K	-	-	2	2	4	0	0	0	1	1	2
18	36	K	-	-	3	2	5	0	0	0	0	0	0
19	50	K	-	-	2	3	5	1	1	2	1	1	2
20	55	K	-	-	2	2	4	1	1	2	1	1	2
21	49	K	6	2	3	3	6	3	3	6	3	3	6
22	53	E	6	0	1	2	3	1	1	2	1	1	2
23	49	E	4	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0
24	61	E	10	0	1	1	2	1	1	2	3	2	5
25	50	E	12,5	0	3	4	7	1	1	2	3	2	5
26	54	E	5	0	0	0	0	1	1	2	2	2	4
27	51	E	5	0	1	1	2	1	1	2	1	1	2
28	71	K	4,5	0	2	2	4	1	1	2	3	2	5
29	57	K	3	0	3	3	6	0	0	0	1	1	2
30	51	E	8	0	2	3	5	1	1	2	2	1	3
31	72	E	7	0	3	3	6	2	1	3	3	3	6
32	66	K	3	5	2	3	5	2	3	5	3	3	6
33	67	E	6	0	3	4	7	0	0	0	1	1	2
34	46	K	3	0	3	4	7	0	0	0	0	0	0
35	52	E	8	0	2	4	6	1	1	2	2	2	4
36	54	K	4	0	2	2	4	1	1	2	0	0	0
37	42	K	10	0	2	3	5	0	0	0	0	0	0
38	71	K	3,5	4	1	1	2	1	1	2	2	1	3
39	67	E	5	0	2	2	4	0	0	0	1	1	2
40	33	K	9	0	3	3	6	1	1	2	1	1	2
41	74	E	6	1	0	0	0	0	0	0	1	1	2
42	35	E	5	15	1	2	3	0	0	0	0	0	0
43	78	E	10	11	3	2	5	1	1	2	2	2	4
44	67	K	5,5	5	1	2	3	1	1	2	3	3	6
45	84	E	20	0	1	4	5	1	1	2	1	1	2
46	65	E	3	1	2	4	6	0	0	0	2	1	3
47	57	E	7	1	1	4	5	0	0	0	0	0	0
48	64	E	3,5	1	1	1	2	1	1	2	0	0	0
49	73	K	5,5	4	1	2	3	0	0	0	1	1	2
50	48	E	9	5	2	2	4	0	0	0	2	1	3

1-10: Normal Mukoza, 11 -20: Adenomatöz Polip, 21-30: yi Diferansiye Adenokarsinom, 31-40: Orta Diferansiye Adenokarsinom, 41-50: Kötü Diferansiye Adenokarsinom

3. BULGULAR

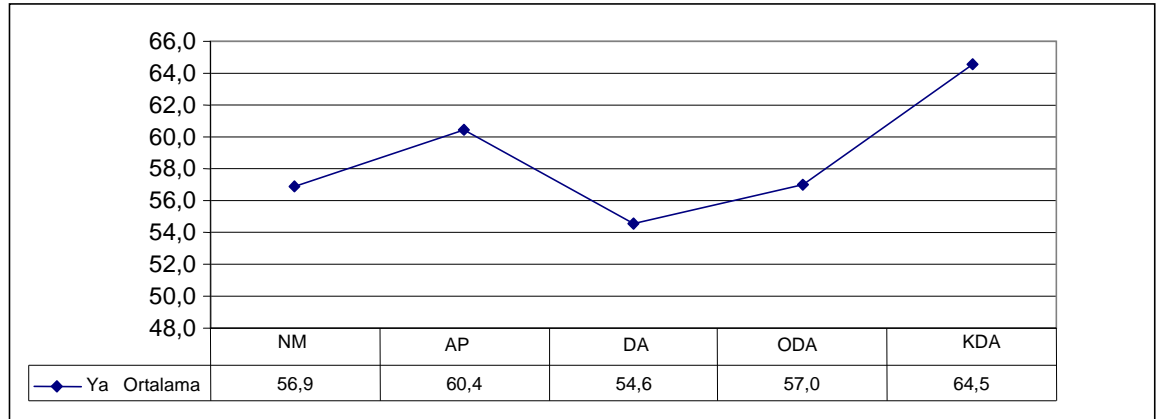
Normal kolon mukozası, tübüler tip adenomatöz polipler ve kolorektal adenokarsinomlardaki klinik ve histopatolojik parametreleri kendi aralarında gruplandırarak yaptığımız değerlendirilmede bulgular aşağıdaki gibiydi.

Yaş açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık rastlanmadı ($p>0,05$). Yaş açısından grupların homojen oldukları söylenebilir (Tablo 8) (ekil 3).

Tablo 8. Gruplara Göre Hastaların Yaş Dağılımı.

YA	n	Ortalama	Ortanca	Enk. *	Enb. *	SS *	Kruskal-Wallis H		
							Sıra Ort.*	Ki-Kare	p
NM	10	56,9	53,5	48,0	77,0	9,7	22,8		
AP	10	60,4	60,0	36,0	79,0	13,0	28,6		
DA	10	54,6	52,0	49,0	71,0	6,9	19,8	4,63	0,326
ODA	10	57,0	60,0	33,0	72,0	13,6	24,1		
KDA	10	64,5	66,0	35,0	84,0	14,6	32,4		

* Enk: En küçük, Enb: En büyük, SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama

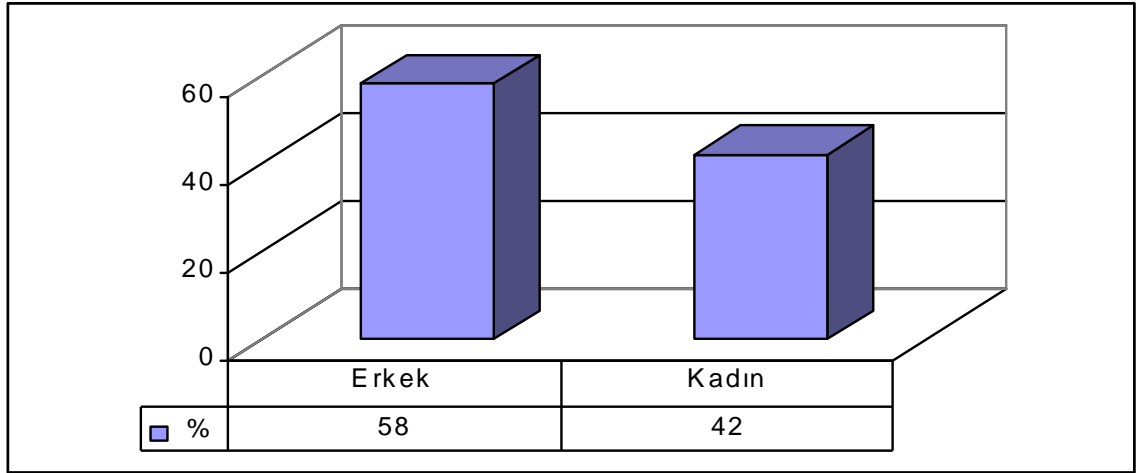


ekil 3. Yaş -Grup Grafiği.

Tablo 9. Cinsiyete Göre Hastaların Dağılımı.

	n	%
Erkek	29	58
Kadın	21	42
Toplam	50	100

Çalışmaya katılanların %58'i Erkek ve %42'si de kadındı (Tablo 9) (ekil 4).



ekil 4. Cinsiyete Göre Da ılım Grafi i.

Erkeklerde en sık kötü diferansiye adenokarsinom görülürken, kadınlar da ise tübüler tip adenomatöz polipler daha sık görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplara Göre Hastaların Cinsiyet Da ılımı.

	NM		AP		DA		ODA		KDA		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Erkek	7	24,1	3	10,3	7	24,1	4	13,8	8	27,6	29	100
Kadın	3	14,3	7	33,3	3	14,3	6	28,6	2	9,5	21	100
Toplam	10	20,0	10	20,0	10	20,0	10	20,0	10	20,0	50	100

yi diferansiye adenokarsinomların %70'i, orta diferansiye adenokarsinomların %60'ı ve kötü diferansiye adenokarsinomların ise % 80'i >5 cm lik tümör çapına sahiptiler (Tablo 11).

Tablo 11. Tümör Çapı-Grup li kişi.

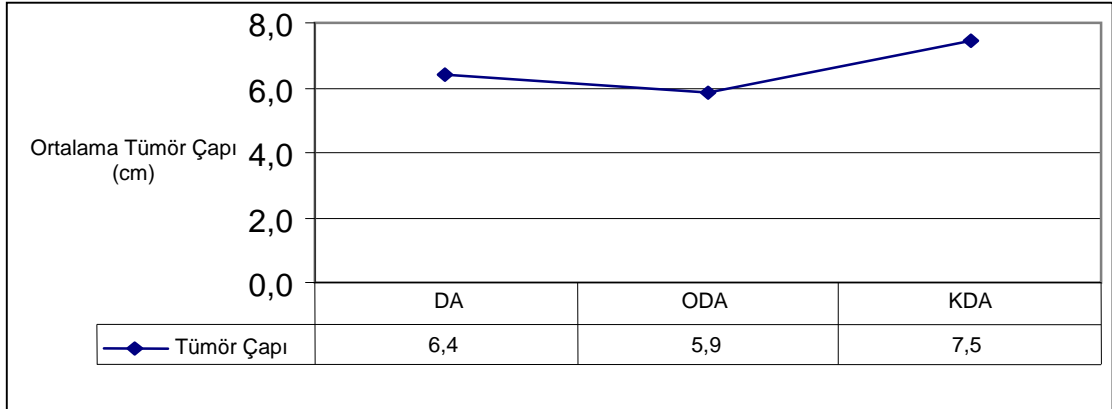
		DA		ODA		KDA		TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Tümör Çapı	<5 cm.	3	30,0	4	40,0	2	20,0	9	30,0
	>5 cm.	7	70,0	6	60,0	8	80,0	21	70,0
	Total	10	100,0	10	100,0	10	100,0	30	100,0

Gruplar arasında tümör çapı açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Statistikselsel olarak anlamlı olmamakla birlikte kötü diferansiye adenokarsinom grubunda tümör çapının daha yüksek oldu u belirlendi (Tablo 12)(ekil 5).

Tablo 12. Tümör Çapının Gruplara Göre Da ılımı.

		Kruskall-Wallis H									
		n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Ki-Kare	p	kili Kar ıla tırma
TÜMÖR ÇAPI	DA	10	6,4	5,5	3,0	12,5	2,9	15,55			
	ODA	10	5,9	5,5	3,0	10,0	2,6	14,15	0,457	0,795	-
	KDA	10	7,5	5,8	3,0	20,0	4,9	16,8			

Gruplarda Tümör Çapı



ekil 5. Tümör Çapı-Grup Grafi i.

Toplam lenf dü üümü sayıları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tutulan lenf dü üümü sayıları açısından gruplar arasında istatistikselsel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Kötü diferansiye adenokarsinom grubundaki tutulan lenf dü üümü sayısı, iyi ve orta diferansiye adenokarsinom gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Toplam-Tutulan Lenf D m  Sayısının Gruplara Göre Da ılımı.

	n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	ss	Sıra Ort	K - Kare	P	kili Kar ıla tırma	
TOPLAM LENF D�M� SAYISI	DA	10	14,0	11,5	6,0	32,0	8,4	15,35	0,063	0,969	-
	ODA	10	15,0	9,5	7,0	49,0	12,7	15,1			
	KDA	10	13,8	12,0	5,0	35,0	8,4	16,05			
	Toplam	30	14,3	10,5	5,0	49,0	9,7				
TUTULAN LENF D�M� SAYISI	DA	10	0,2	0,0	0,0	2,0	0,6	11,3	11,452	0,003	1-3 2-3
	ODA	10	0,9	0,0	0,0	5,0	1,9	13,15			
	KDA	10	4,3	2,5	0,0	15,0	5,1	22,05			
	Toplam	30	1,8	0,0	0,0	15,0	3,5				

Cox-2 ile iyi diferansiye adenokarsinom ve kötü diferansiye adenokarsinomlarda pozitif boyanma %90 oranında görülürken di er gruplarda bu oran %100'd r (Tablo 14).

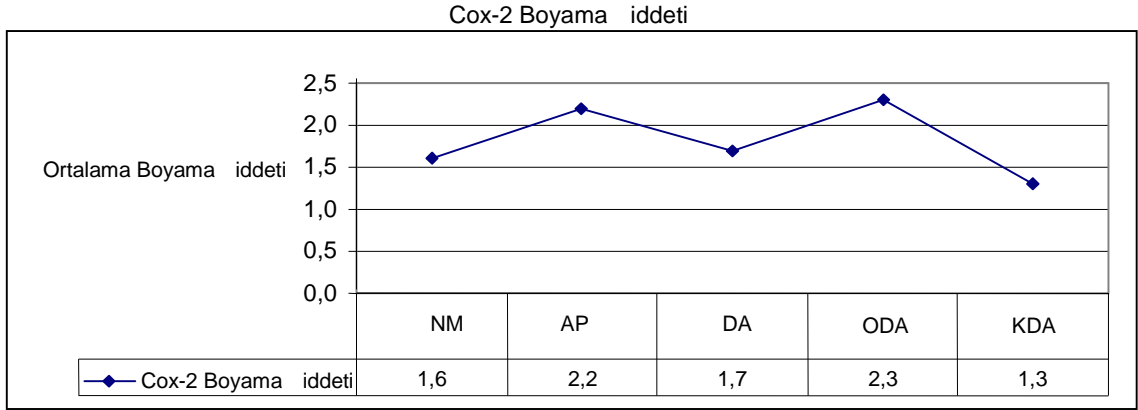
Tablo 14. Gruplara Göre Cox-2 Boyanma Oranı.

	NM		AP		DA		ODA		KDA		TOPLAM		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cox-2	Pozitif	10	100,0	10	100,0	9	90,0	10	100,0	9	90,0	48	96,0
	Negatif	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	10,0	2	4,0
	Toplam	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	50	100,0

Cox-2 boyanma iddeti kötü diferansiye adenokarsinomlarda di er gruplara göre anlamlı derecede d   kt  ($p < 0,05$) (Tablo 15)(ekil 6).

Tablo 15. Cox-2 Boyanma iddetinin Gruplara Göre Da ılımı.

Kruskall-Wallis H											
	n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Ki-Kare	P	kili Kar ıla tırma	
COX-2 BOYAMA DDET	NM	10	1,6	1,0	1,0	3,0	0,966	21,25	10,049	0,04	2-5 4-5
	AP	10	2,2	2,0	2,0	3,0	0,422	32			
	DA	10	1,7	1,5	0,0	3,0	1,059	23,75			
	ODA	10	2,3	2,0	1,0	3,0	0,675	33,25			
	KDA	10	1,3	1,0	0,0	3,0	0,823	17,25			



ekil 6. Cox-2 Boyanma iddeti-Grup Grafi i.

Cox-2 boyanma yaygınlı ı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yaygınlık kötü ve orta diferansiye adenokarsinom grubunda daha yüksekti (Tablo 16).

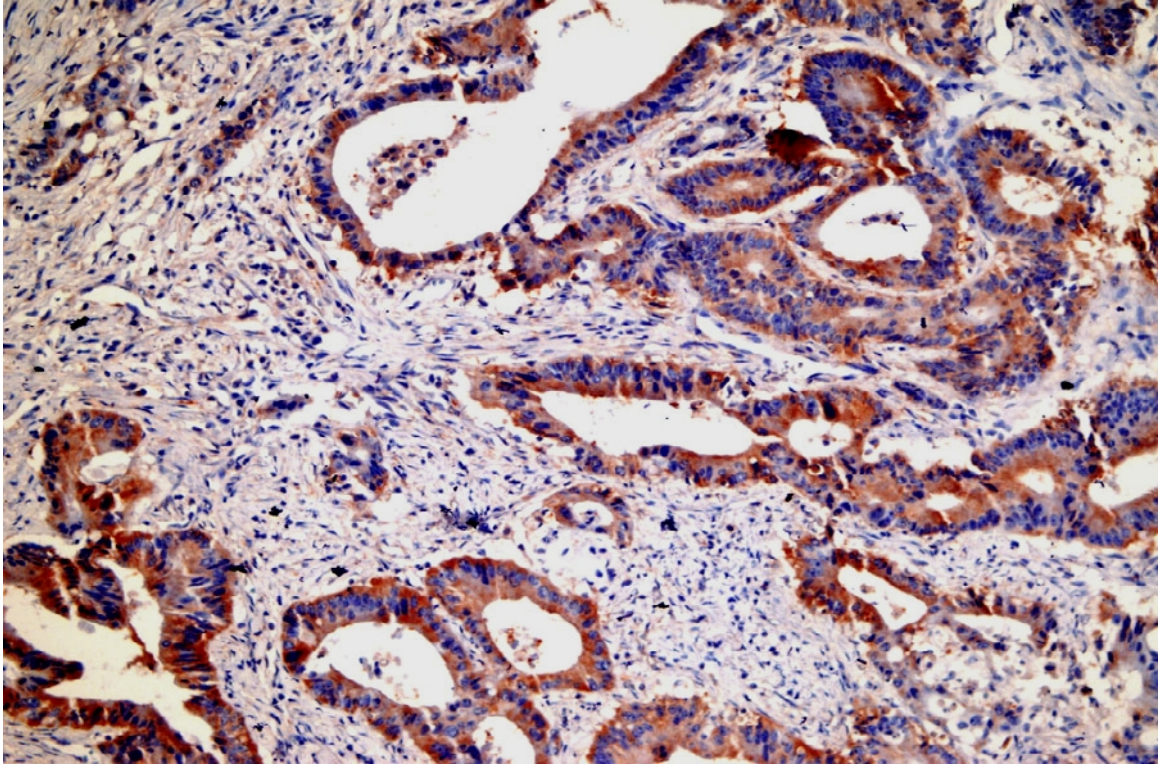
Tablo 16. Cox-2 Boyanma Yaygınlı ının Gruplara Göre Da ılımı.

		Kruskall-Wallis H									
		n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Ki-Kare	p	kili Karılaştırma
COX-2 YAYGINLI I	NM	10	1,9	2,0	1,0	4,0	0,994	19,6	5,701	0,223	-
	AP	10	2,2	2,0	2,0	3,0	0,422	24,7			
	DA	10	2,1	2,0	0,0	4,0	1,197	23,8			
	ODA	10	2,9	3,0	1,0	4,0	0,994	33,9			
	KDA	10	2,3	2,0	0,0	4,0	1,337	25,5			

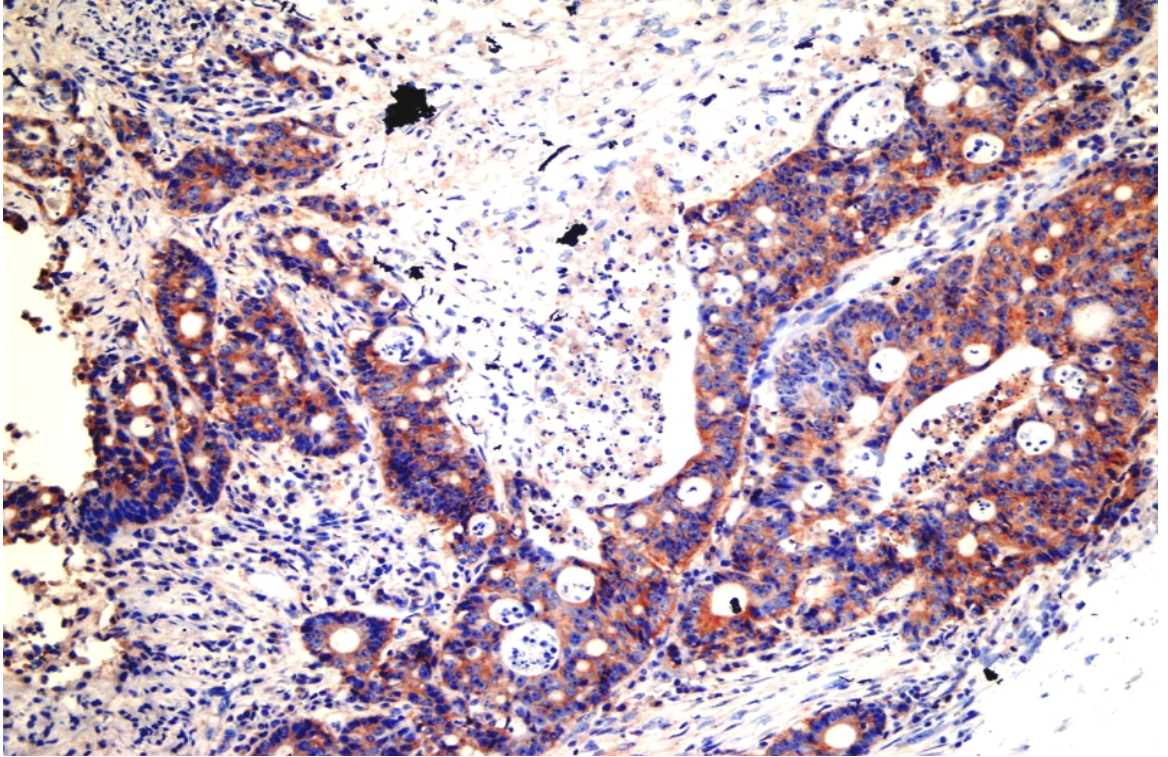
Cox-2 skoru açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek skor ODA'da görüldü (Tablo 17)(ekil 7-9).

Tablo 17. Cox-2 Boyanma Skorunun Gruplara Göre Da ılımı.

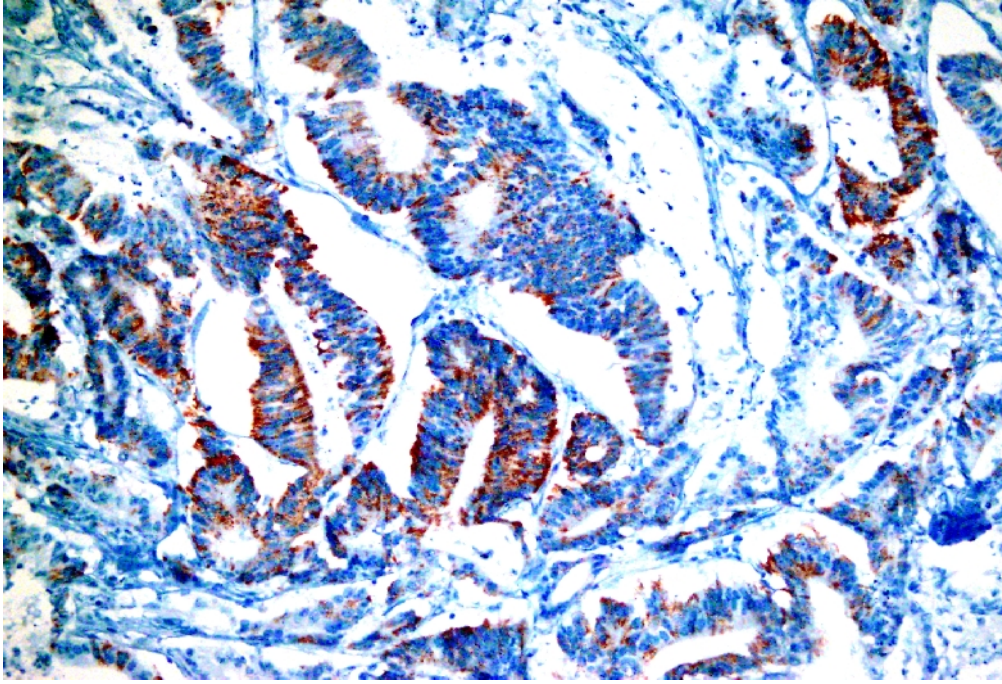
		Kruskall-Wallis H									
		n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Ki-Kare	p	kili Karılaştırma
COX-2 SKORU	NM	10	3,5	3,0	2,0	7,0	1,841	19,5	6,909	0,141	-
	AP	10	4,4	4,0	4,0	5,0	0,516	27,7			
	DA	10	3,8	3,5	0,0	7,0	2,201	23,55			
	ODA	10	5,2	5,5	2,0	7,0	1,549	34,75			
	KDA	10	3,6	3,5	0,0	6,0	1,776	22			



ekil 7. ODA'da Cox-2 boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz, X 200).



ekil 8. KDA'da Cox-2 boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz, X 200).



ekil 9. DA'da Cox-2 boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz, X 200).

Gruplarda Bcl-2 negatif-pozitif da ılımları tabloda görülmektedir (Tablo 18).

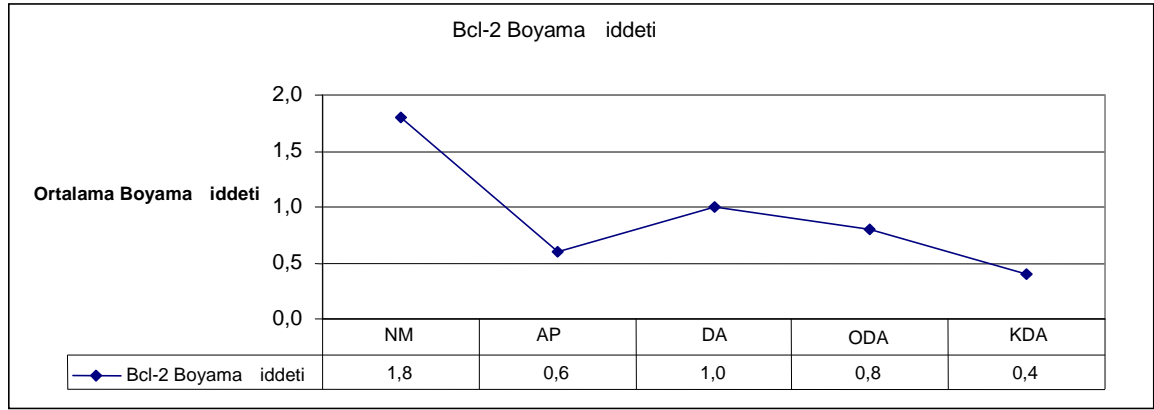
Tablo 18. Gruplara Göre Bcl-2 Boyanma Oranı.

	NM		AP		DA		ODA		KDA		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bcl-2 Pozitif	9	90,0	6	60,0	8	80,0	6	60,0	4	40,0	33	66,0
Bcl-2 Negatif	1	10,0	4	40,0	2	20,0	4	40,0	6	60,0	17	34,0
Toplam	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	50	100,0

Bcl-2 boyama iddeti açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmektedir. Normal mukozaya ait örneklerde Bcl-2 boyama iddeti polip ve kötü diferansiye adenokarsinom grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 19)(ekil 10).

Tablo 19. Bcl-2 Boyanma iddetinin Gruplara Göre Da ılımı.

		n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Kruskall-Wallis H			kili Kar ıla - tırma
									Ki-Kare	p		
BCL-2 BOYANMA	NM	10	1,8	2,0	0,0	3,0	1,033	37,5	13,052	0,011	1-2 1-5	
	AP	10	0,6	1,0	0,0	1,0	0,516	21,3				
	DA	10	1,0	1,0	0,0	3,0	0,816	27,3				
	ODA	10	0,8	1,0	0,0	2,0	0,789	24,2				
	KDA	10	0,4	0,0	0,0	1,0	0,516	17,2				



ekil 10. Bcl-2 Boyanma İddeti-Grup Grafiği.

Bcl-2 yaygınlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Statistiksiz olarak anlamlı olmamakla birlikte kötü diferansiyel adenokarsinom grubunda en düşük yaygınlık görüldü (Tablo 20).

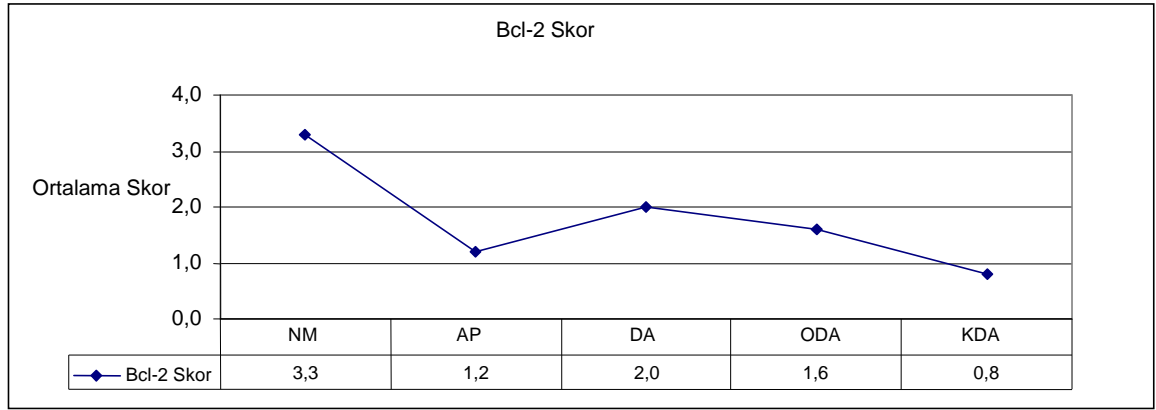
Tablo 20. Bcl-2 Boyanma Yaygınlığının Gruplara Göre Dağılımı.

		Kruskal-Wallis H									
	n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Ki-Kare	p	kili Karşılaştırma	
BCL-2 YAYGINLIĞI	NM	10	1,5	1,0	0,0	3,0	1,080	34,2			
	AP	10	0,6	1,0	0,0	1,0	0,516	22,5			
	DA	10	1,0	1,0	0,0	3,0	0,816	28,65	9,160	0,057	-
	ODA	10	0,8	1,0	0,0	3,0	0,919	24,15			
	KDA	10	0,4	0,0	0,0	1,0	0,516	18			

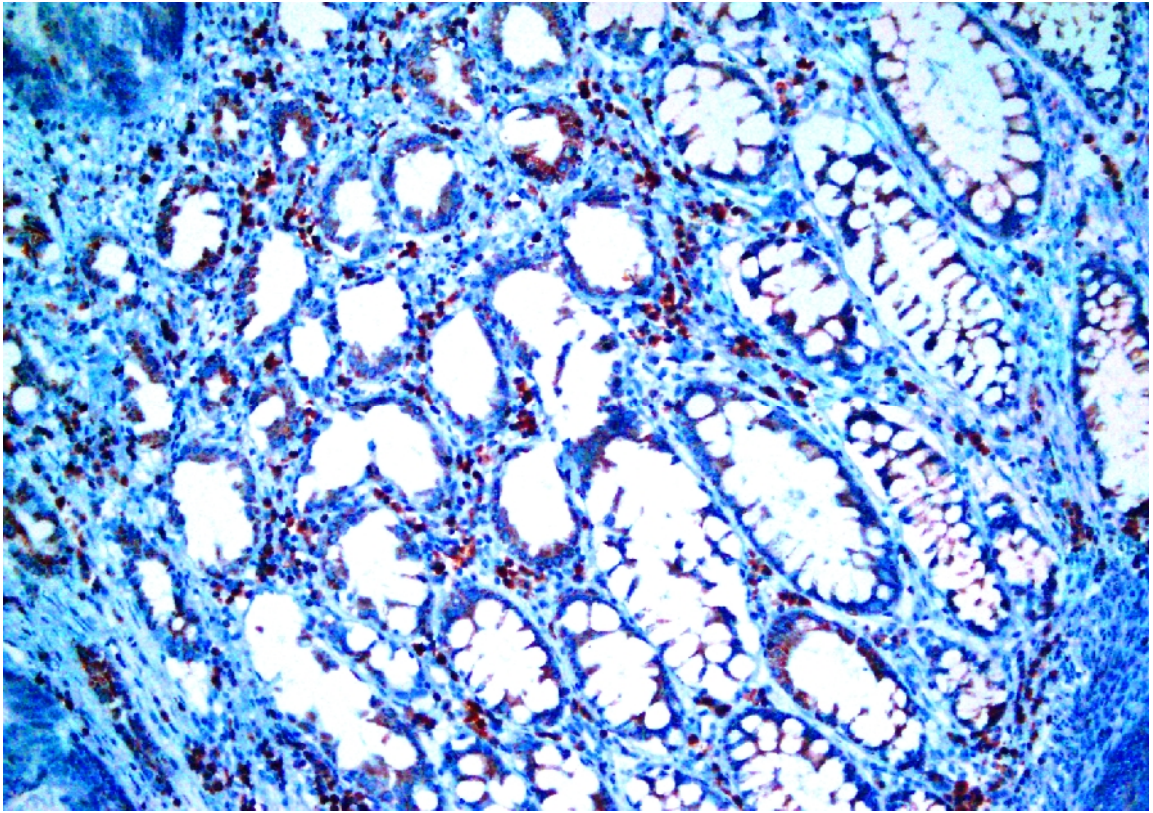
Bcl-2 skoru açısından normal mukoza grubunda de erler polip ve kötü diferansiyel adenokarsinom grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$) (ekil 11-13). En düşük skor kötü diferansiyel adenokarsinom grubunda görüldü (Tablo 21) (ekil 14).

Tablo 21. Bcl-2 Boyanma Skorunun Gruplara Göre Dağılımı.

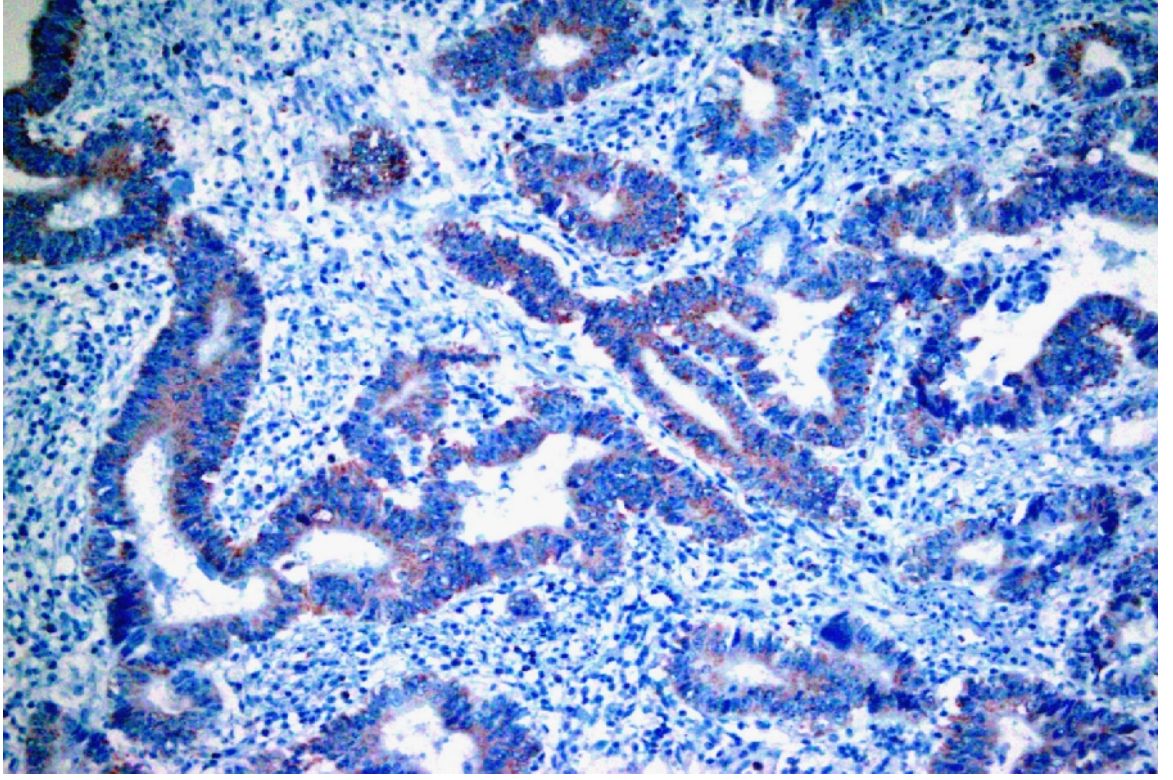
		Kruskal-Wallis H									
	n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Ki-Kare	p	kili Karşılaştırma	
BCL-2 SKORU	NM	10	3,3	3,0	0,0	6,0	2,058	37,35			
	AP	10	1,2	2,0	0,0	2,0	1,033	21,3			
	DA	10	2,0	2,0	0,0	6,0	1,633	27,3	12,826	0,012	1-2 1-5
	ODA	10	1,6	2,0	0,0	5,0	1,647	24,35			
	KDA	10	0,8	0,0	0,0	2,0	1,033	17,2			



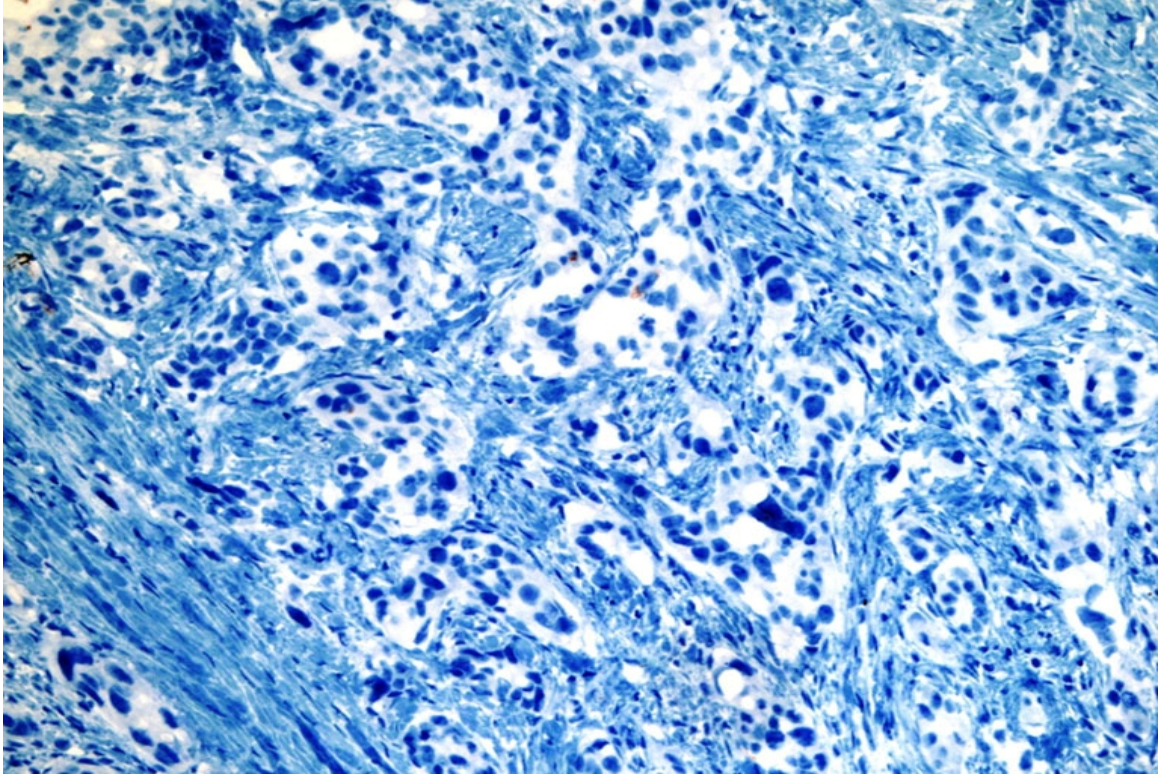
ekil 11. Bcl-2 Boyanma Skoru-Grup Grafi i.



ekil 12. NM'de Bcl-2 boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz, X 200).



ekil 13. DA'da Bcl-2 boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz, X 200).



ekil 14. KDA'da Bcl-2 (-) boyanma (immünoperoksidaz, X 200).

Gruplara göre Bax boyanma oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 22).

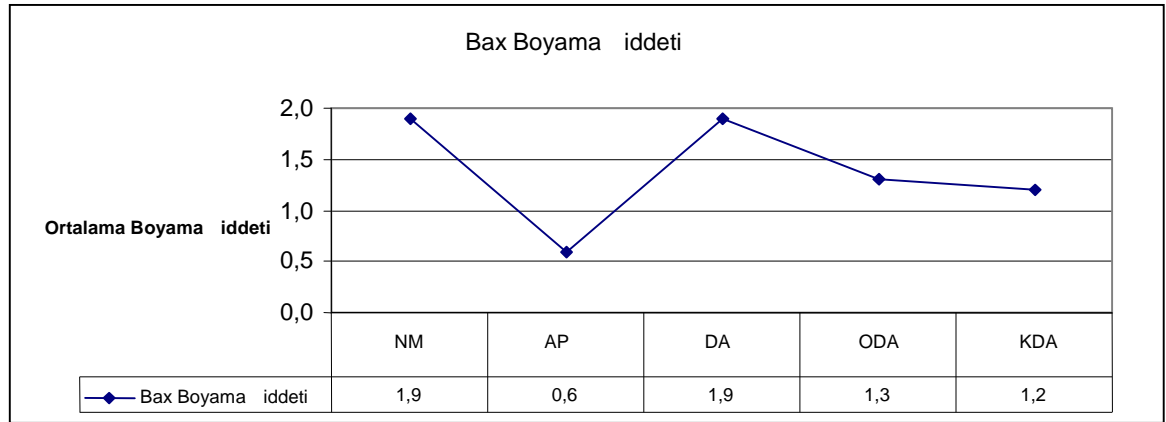
Tablo 22. Gruplara Göre Bax Boyanma Oranı.

	NM		AP		DA		ODA		KDA		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bax Pozitif	10	100,0	4	40,0	9	90,0	7	70,0	7	70,0	37	74,0
Bax Negatif	0	0,0	6	60,0	1	10,0	3	30,0	3	30,0	13	26,0
Total	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	50	100,0

Bax boyanma şiddeti açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). İyi diferansiye adenokarsinom grubunda boyanma şiddeti diğerleri anlamlı derecede yüksekti (Tablo23)(ekil 15).

Tablo 23. Bax Boyanma şiddetinin Gruplara Göre Dağılımı.

		n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Kruskall-Wallis H		kili Karşılaştırma
									Ki-Kare	p	
BAX BOYAMA ŞİDDETİ	NM	10	1,9	2,0	1,0	3,0	0,876	32,55	10,501	0,033	1-2 2-3
	AP	10	0,6	0,5	0,0	2,0	0,699	15,15			
	DA	10	1,9	2,0	0,0	3,0	1,101	32,15			
	ODA	10	1,3	1,0	0,0	3,0	1,160	24,35			
	KDA	10	1,2	1,0	0,0	3,0	1,033	23,3			



ekil 15. Bax Boyanma şiddeti-Grup Grafiği.

Bax yaygınlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en düşük değer polip grubunda, en yüksek değer iyi diferansiye adenokarsinom grubunda görüldü (Tablo 24).

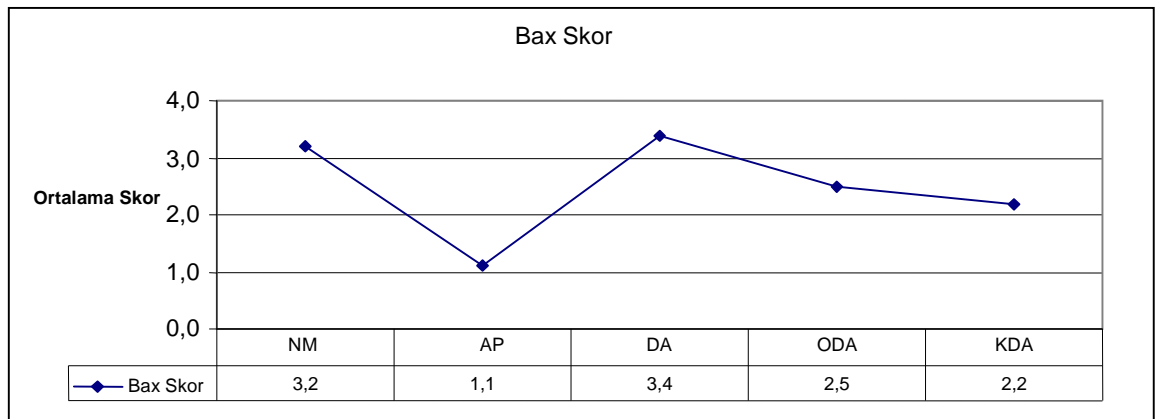
Tablo 24. Bax Boyanma Yaygınlı ının Gruplara Göre Da ılımı.

		Kruskall-Wallis H										
		n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Ki-Kare	p	kili Kar ıla tırma	
BAX YAYGINLI I	NM	10	1,3	1,0	1,0	3,0	0,675	29,4	8,784	0,067	-	
	AP	10	0,5	0,5	0,0	1,0	0,527	16				
	DA	10	1,5	1,5	0,0	3,0	0,850	32,45				
	ODA	10	1,2	1,0	0,0	3,0	1,135	25,95				
	KDA	10	1,0	1,0	0,0	3,0	0,943	23,7				

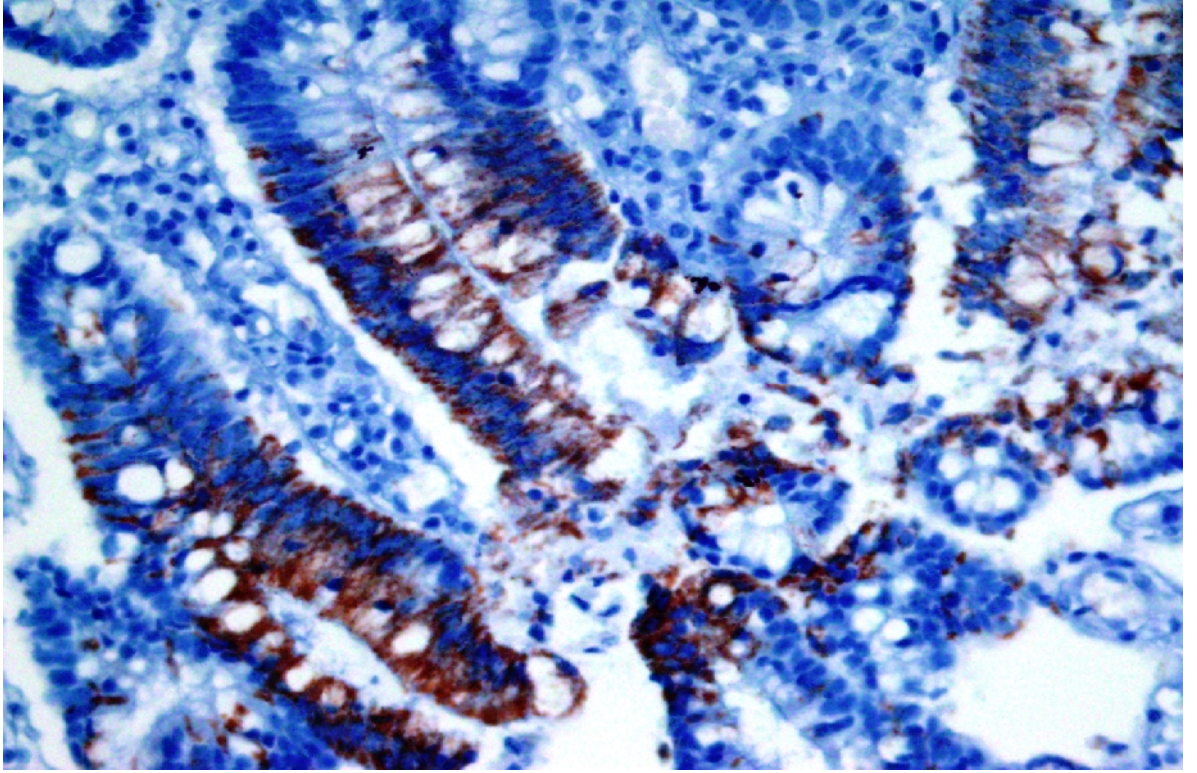
Bax skor de erleri açısından gruplar arasında farklılık anlamlıydı ($p < 0,05$). Skor de erleri normal mukoza ve iyi diferansiye adenokarsinom grubunda anlamlı derecede yüksekti (Tablo 25) (ekil 16-18).

Tablo 25. Bax Boyanma Skorunun Gruplara Göre Da ılımı.

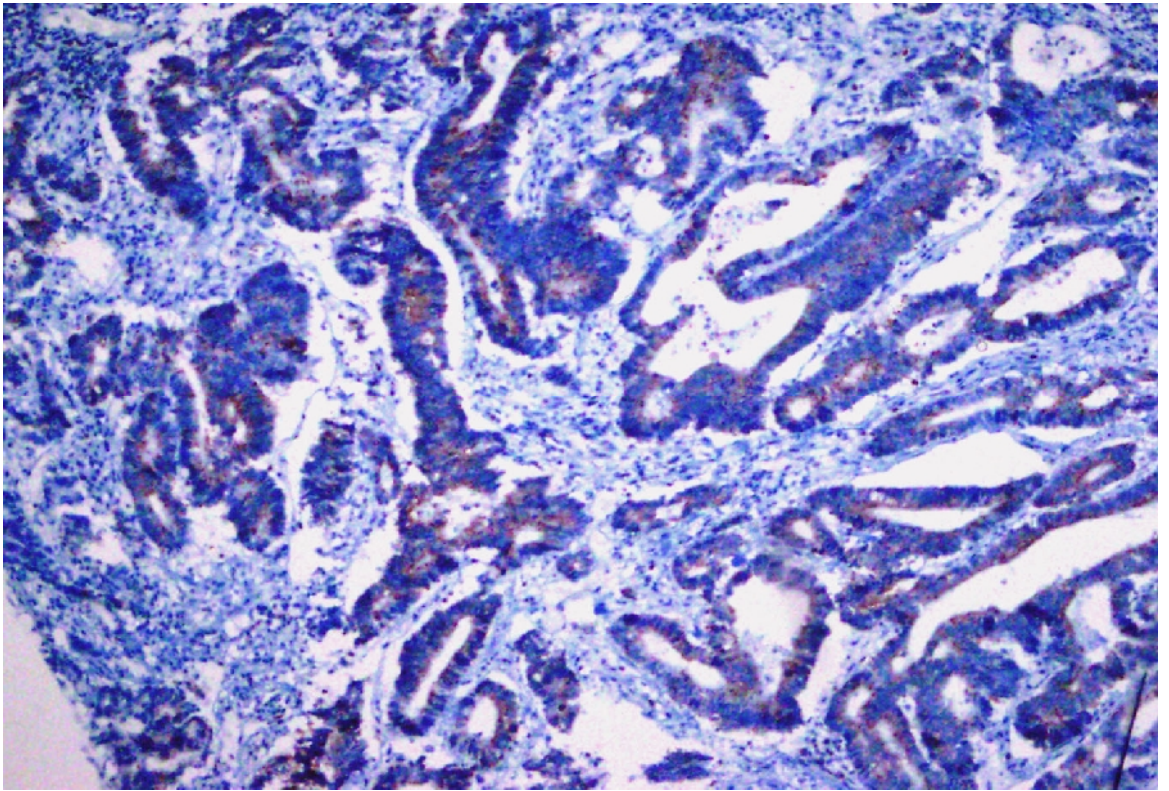
		Kruskall-Wallis H										
		n	Ortalama	Ortanca	Enk.	Enb.	SS	Sıra Ort.	Ki-Kare	p	kili Kar ıla tırma	
BAX SKORU	NM	10	3,2	3,0	2,0	6,0	1,229	32,15	10,330	0,035	1-2 2-3	
	AP	10	1,1	1,0	0,0	3,0	1,197	14,75				
	DA	10	3,4	3,5	0,0	6,0	1,897	32,1				
	ODA	10	2,5	2,0	0,0	6,0	2,273	25				
	KDA	10	2,2	2,0	0,0	6,0	1,932	23,5				



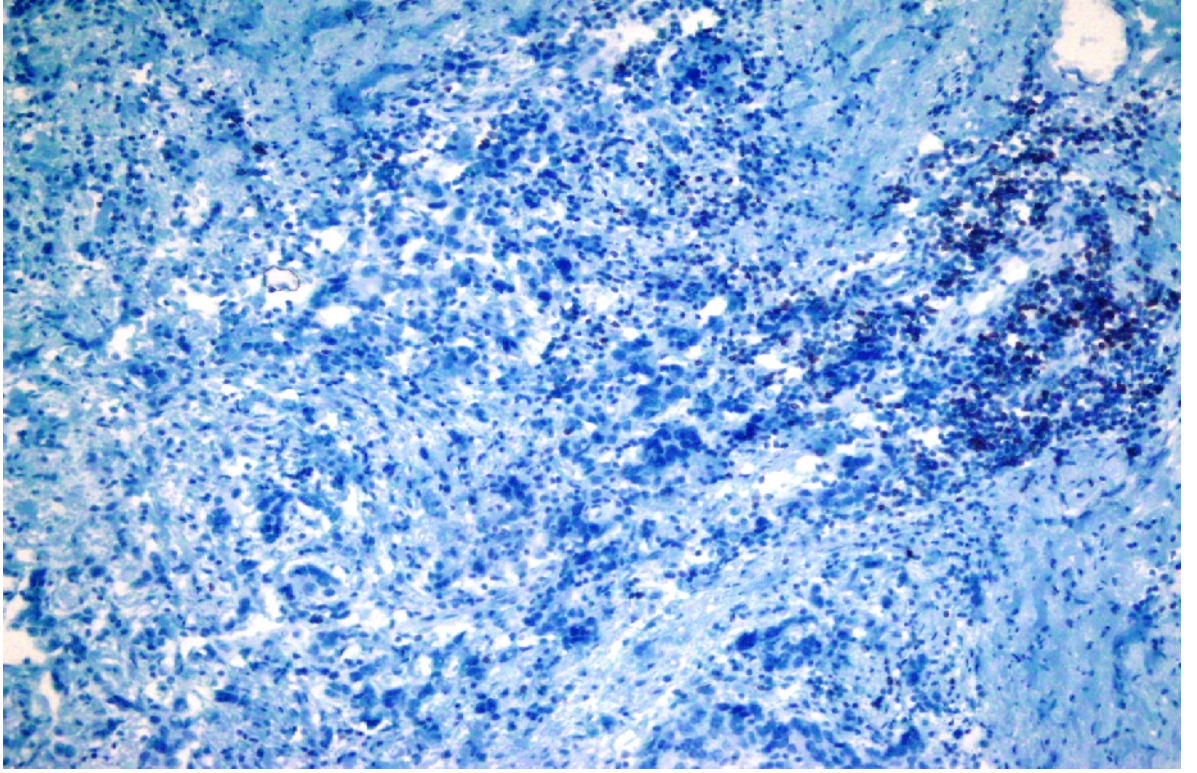
ekil 16. Bax Boyanma Skoru-Grup Grafi i.



ekil 17. NM'de Bax boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz, X 400).



ekil 18. DA'da Bax boyanmasının görünümü (immünoperoksidaz, X 100).



ekil 19. KDA'da Bax (-) boyanma (immünoperoksidaz, X 200).

Cox-2 boyama iddeti, yaygınlı ı ve skoru arttıkça tutulan lenf dü üm sayısının arttı ı görüldü ($p<0,05$; $r=0,645$) (Tablo 26).

Tablo 26. Cox-2-Tutulan Lenf Dü ümü Sayısı li kişi.

		TUTULAN LENF DÜ ÜMÜ SAYISI	
COX-2 BOYAMA DDET	r	0,645	
	p	0,044	
	N	10	
COX-2 YAYGINLI I	r	0,645	
	p	0,044	
	N	10	
COX-2 SKORU	r	0,645	
	p	0,044	
	N	10	

Bcl-2 ve Bax de erleri ile tutulan lenf dü ümü ve toplam lenf dü ümü sayıları arasında anlamlı bir ili ki görülmedi ($p>0,05$).

Cox-2 boyanma skoru ile Bcl-2 ve Bax boyanma skorları arasında anlamlı bir ili ki gözlenmedi ($p>0,05$) ($r= -0,062$, $r=0,123$).

Bcl-2 boyanma skoru arttıkça Bax boyanma skorunun da anlamlı derecede arttı ı bulundu ($p<0,05$). Bcl-2 ile Bax boyanma skorları arasında pozitif yönlü do rusal bir ili ki oldu u görüldü (Tablo 27).

Tablo 27. Cox-2-Bcl-2-Bax li kisi.

		KAR ILIKLI L K	
		BCL-2 SKORU	BAX SKORU
COX-2 SKORU	r	-0,062	0,123
	p	0,671	0,394
	N	50	50
BCL-2 SKORU	r		0,461
	p		0,001
	N		50

4. TARTI MA

Her kanserin öncü bir lezyondan geli ti i fikri kolon karsinomları için de geçerlidir. Kolon karsinomlarında belirlenebildi i kadarıyla öncü bir lezyon olan adenomatöz poliplerden geli mektedir. Ancak öncü lezyonlar olan adenomatöz poliplerin ortaya çıkı ı ve karsinom olu umuna kadar geçen süre önemli derecede farklılık göstermektedir. Burada vurgulanması gereken her adenomatöz polipin karsinoma dönü meyece idir. Adenom-karsinom ili kisini belirleyen faktörler adenomatöz polipin tipi, sayısı, boyutu gibi özelliklerdir. Nitekim villöz tip adenomların, FAP'lardaki gibi adenom sayısı 100'den fazla olanların ve adenom çapı 2 cm yi geçenlerin karsinom geli imi açısından daha büyük riske sahip oldukları bilinmektedir (4).

Karsinomların önemli özelliklerinden biri de metastaz yapmalarıdır. Kolon karsinomları metastazlarını genellikle en önce bölgesel lenf dü ümlerine yaparlar (2, 3). Bölgesel lenf dü ümlerinde metastaz varlı ı karsinomun prognozunu kötü yönde etkilerken metastatik lenf dü ümü sayısı da önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Tümörlerin de erlendirilmesinde son yıllarda önemli kullanım alanı bulan bir yöntem de immünohistokimyasal belirteçlerdir. Bunlar içerisinde ara tırılan Cox-2 ve apopitozun belirlenmesinde kullanılan Bcl-2 ve Bax'ın kolon karsinomu ile ili kisi birçok çalı maya konu olmu tur. Mevcut çalı mada da bu belirteçlerin kolon karsinomu ve adenomatöz poliplerle ili kisi ara tırılırken birbirlerine kar ı ili kileri de belirlenmeye çalı ıldı. Çalı ma için kullanılan her bir lezyon grubuna ait 10'ar olgu amaçlanan çalı ma konusunda belki kesinlik kabul edilebilecek sonuçların elde edilebilmesi için yeterli olmayabilir. Ancak çalı mada kullanılan üç belirtecin birlikte kullanıldı ı ve birbirleriyle olan ili kilerini inceleyen bir çalı ma literatürde bulunmadı ndan bu yönüyle öncü bir ara tırma niteli i kazanmaktadır.

Birçok çalı mada kolorektal kanserli hastaların ya ortalaması 62, risk ya ı ise 50-75 arasında verilmi tir. Ya ı ilerledikçe risk artmaktadır (1-3). Ayrıca kolorektal kanserlerin erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görüldü ü bildirilmi tir (12, 74).

Çalı mamızda örnekler rast gele seçildi. Hastaların ya ları 33-84 arasında de i mekteydi. Grupların ya ortalaması 58.7 olarak bulundu. Ya grupları ile

çalı ma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Adenomatöz poliplerin ya ortalamasının iyi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlardan daha yüksek bulunması adenomların tümünün ileri ya lara kadar karsinomlara dönü göstermedi ini ve belki de karsinomların bir kısmının adenomlardan geli medi ini dü ündürebilir. Ancak literatürde risk ya mın 50-75 arasında bulunmu olması çalı mamızdaki adenomlara ait 60.4 ya ortalamasının anormal bir bulgu olmadı nı göstermektedir (2, 3).

Olgularımızın %58'i erkek, %42'si kadın olup, erkek olgularda %27,6 ile kötü diferansiye adenokarsinomlar en sık görülürken adenomatöz polipler %10.3 ile en az görüldü. Kadınlarda ise %33,3 ile polipler daha sık görülür iken, %9.5 ile kötü diferansiye adenokarsinomlar en az görüldü.

Çalı mamızda tümör boyutunu 5 cm ve daha küçük boyutta olanlar ile 5,1 cm ve daha büyük tümörler olmak üzere iki grupta inceledik (26). Olguların %30'unda tümör boyutu 5 cm altında, %70'inde ise 5,1 cm ve daha büyük olarak bulundu. yi diferansiye adenokarsinomlarda tümörün ortalama çapı 6.4 cm, orta diferansiye adenokarsinomlarda 5.9 cm ve kötü diferansiye adenokarsinomlarda 7.5 cm olarak bulundu. Tümör çapı ortalaması kötü diferansiye adenokarsinomlarda en yüksek görüldü. Genel olarak incelendi inde, iyi diferansiye adenokarsinomların % 70'inin, orta diferansiye adenokarsinomların % 60'ının ve kötü diferansiye adenokarsinomların ise % 80'inin 5 cm'den büyük çapa sahip oldukları bulundu.

Beyin, böbrek, kolon gibi dokularda Cox-2 normalde de bulunan bir protein olarak bilinmektedir. Sitokinler, safra asitleri, ksenobiyotik ve UVB gibi nedenlerle uyarılabilirler. Uyarıldı nda neoplazi olu umunda rol oynar ve a ırı salınımı görülür (1,24,40). Olgularımızda Cox-2 pozitifli i normal mukoza, tübüler tip adenomatöz polip ve orta diferansiye adenokarsinom grubunda %100, iyi ve kötü diferansiye adenokarsinom grubunda ise %90 bulundu. Cox-2 boyanma iddetinin orta diferansiye adenokarsinomlarda en fazla, kötü diferansiye adenokarsinomda en az oldu u görüldü. Cox-2 boyanma iddetinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Yaygınlık ve boyanma skoru açısından en dü ük de er normal mukozada, en yüksek de er ise orta diferansiye adenokarsinomlarda bulundu. Boyanma yaygınlı na göre gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Çalı mamızda tüm gruplar yaygınlık ve iddetin

boyanma özelliklerini kapsayan skor açısından de erlendirildi inde yine gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Xiong ve ark.(75) ları yaptıkları bir çalı mada çalı mamızdaki sonuçlara benzer ekilde farklı diferansiyasyonlardaki kolon adenokarsinomlarında Cox-2 boyanma skorları arasındaki farklılı ı istatistiksel olarak anlamlı bulamamı tır. Ancak Eberhart ve ark.(76) larının yaptı ı bir çalı mada Cox-2 pozitifli inin adenomatöz polipler (tübüler tip) ve adenokarsinoma göre normal mukozada da daha dü ük de erlere sahip oldu unu bulmu lardır. Di er bir çalı mada ise Cox-2 pozitifli i normal mukozada %66,6, adenomlarda %88,8, adenokarsinomlarda %95 oranında pozitif bulunmu tur (74). Yine bir çalı mada Brown JR ve ark.(1) ları premalign lezyonlar (adenomatöz polip) ile kolorektal karsinomlarda Cox-2 pozitifli inin normal mukozaya göre daha yüksek oldu unu göstermi lerdir. Soumaoro ve ark.(77) ları ise farklı diferansiyasyonlardaki kolon adenokarsinomlarında Cox-2 salınımindaki farklılı ı istatistiksel olarak anlamlı bulmu lardır. Yani diferansiyasyon kötüle tikçe Cox-2 salınımı artmaktadır. Zhan ve ark.(78) larının yaptı ı bir çalı mada ise farklı evrelerdeki kolorektal karsinomların klinikopatolojik bulgularla ili kisi de erlendirilmi tir. Cox-2 salınımının normal hücreden primer tümöre ve metastaza ilerledikçe arttı ı gösterilmi tir. Çalı malar arasındaki bu farklılık kolorektal karsinogenezisde yanlı e le me onarım genlerindeki mutasyonlar sonucu mikrosatellitlerde de i ikli e yol açarak mikrosatellit instabilite (kararsızlı ı) varlı na ve bunun Cox-2 ile ili kisine ba lanabilir. Çalı mamızdaki olgularda mikrosatellit instabilite de erlendirilemedi i için bu konuda daha ileri bir yorum yapmamız pek mümkün de ildir.

Çalı mamızda lenf dü ümü tutulumu ile kolonun yi, orta ve kötü diferansiye adenokarsinomlarında Cox-2 boyanma özellikleri kar ıla tırıldı. Metastatik lenf dü ümü en yüksek kötü diferansiye adenokarsinom grubunda bulunurken en dü ük, iyi diferansiye adenokarsinom grubunda görüldü. Farklı diferansiyasyondaki tümör grupları arasında lenf dü ümü tutulum farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Cox-2 boyanma iddeti, ($r=0,645$; $p<0,05$) yaygınlı ı ($r=0,645$; $p<0,05$) ve boyanma skoru ($r=0,645$; $p<0,05$) arttıkça tutulan lenf dü ümleri arasındaki ili ki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Dikkati çeken, Cox-2 skoru arttıkça lenf dü ümü tutulumunun da artmasıydı. Xiong B. ve ark.(76) ları Cox-2

salınımı ile invazyon, evre ve lenf dü üümü metastazı arasındaki ili kiyi istatistiksel olarak anlamlı bularak Cox-2 salınımı ile lenf dü üümü metastazının arttı nı göstermi lerdir. Yao ve ark. (79) ise Cox-2 salınımı ile lenf dü üümü metastazı arasında ili ki bulamamı lardır. Cox-2 pozitif tümörlerde lenf dü üümü metastazının olması tümör hücrelerinin klonal seçimini göstermektedir. Buradan Cox-2 pozitifli inin lenf dü üümü metastazını belirlemedeki rolü önem kazanmaktadır. Öncelikle kolon biyopsilerinden konulan tümör tanılarında Cox-2 pozitifli i lenf dü üümü metastazı konusunda bilgi verebilir.

Tümörün büyümesi, proliferasyon ve apopitoz arasındaki dengeye ba lıdır. Hücre proliferasyonunun azalması, kolon kanserlerinde tümörün büyümesini tek ba ına durduramaz. Sinicope ve ark.(80) ları çalı malarında insan kolon tümörü örneklerinde adenom-karsinom sekansı sırasında proliferatif ve apopitotik indeksleri ara tırarak apopitozun tümör geli imi sırasında azaldı nı bulmu lardır. Apopitoz genetik olarak kontrol edilebilen bir mekanizmadır. Kontrol apopitotik ve proapopitotik gen ailesi tarafından yapılmaktadır. Bu gen ailesinde en önemli iki protein Bcl-2 ve Bax'tır (63, 64, 74). Kolon kanserlerinde apopitozun düzenlenmesinde sorun vardır. Bcl-2 kolorektal kanser geli iminde önemli bir role sahiptir (63, 66). Bax ise tümör hücrelerinin apopitozunu arttırmaktadır (64).

Olgularımızda Bcl-2 pozitifli i normal mukozada %90, tübüler tip adenomatöz poliplerde %60, iyi diferansiye adenokarsinomda %80, orta diferansiye adenokarsinomda %60 ve kötü diferansiye adenokarsinomda ise %40 bulundu.

Bcl-2'nin immünohistokimyasal boyanma özellikleri incelendi inde, boyanma yaygınlı ı en yüksek normal mukozada, en dü ük kötü diferansiye adenokarsinomda görüldü. Boyanma yaygınlı ı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Boyanma iddeti ve skoru açısından en yüksek de erler normal mukoza grubunda, en dü ük de erler ise kötü diferansiye adenokarsinom grubunda bulundu. Boyanma skoru ve iddetinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ($p<0,05$). Çalı mamızda normal mukozadan tümöre gidildikçe Bcl-2 skoru azalmaktaydı. Ancak tübüler tip adenomatöz poliplerde de de erler dü ük bulundu. Yapılan çalı malarda Bcl-2 salınımının kolon karsinomlarında diferansiyasyonun kötüle mesiyle azaldı ı gösterilmi tir (65, 68). Yang ve ark. (81) ise Bcl-2 salınımının adenom-karsinom

sekansının erken evresinde görüldü ünü ve kanser geli iminde rol oynadı nı belirtmi lerdir. Bcl-2 salınımının bu paterni henüz kesin de ildir. Bcl-2 kolon hasarlarında apopitozu düzenleyen bir protein olarak bilinir. Ancak apopitotik aktivite tek ba ına Bcl-2 salınımına ba lı de ildir. p53, myc ve fos gibi di er genler de apopitozu düzenler. Bcl-2'nin adenom-karsinom sekansında azalması Bcl-2 mRNA'sındaki artı a ve karsinogenezisde Bcl-2'nin post transkripsiyonel seviyedeki düzenleme eksikli ine ba lanabilir (65, 82).

Çalı mamızda kolon tümör gruplarındaki lenf dü üümü tutulumu ile Bcl-2 skorları arasındaki ili ki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Baretton ve ark. (83) yaptıkları bir çalı mada çalı mamızdaki sonuca benzer ekilde Bcl-2 boyanması ile lenf dü üümü metastazı arasında ili ki bulamamı lardır. Yine yapılan bir çok çalı mada kolon adenokarsinomlarında Bcl-2 pozitifli i ile lenf dü üümü metastazları kar ıla tırılarak farklı diferansiyasyon gruplarındaki tümörlerdeki lenf dü üümü metastazları ile Bcl-2 pozitifli i arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır (65, 84). Bcl-2'nin kanser geli mesi ve ilerlemesindeki rolü tam olarak açıklanamamı olmakla birlikte etkisi apopitozdaki rolüne ba lanabilir (81). Bcl-2 onkojenik proteini kolon tümörogenezinde adenom- karsinom sekansının erken a amalarında rol aldı ı bilinen bir proteindir. Bu açıdan de erlendirildi inde lenf dü üümü metastazı üzerinde etkin rol almadı ı sonucuna varılabilir.

Yaptı ımız çalı mada Bax''ın boyanma pozitifli i oranları normal mukozada %100, adenomatöz poliplerde (tübüler tip) %40, iyi diferansiye adenokarsinomda %90, orta diferansiye adenokarsinomda ve kötü diferansiye adenokarsinomda ise %70 bulundu.

Bax'ın boyanma yaygınlı ı adenomatöz polip grubunda en dü ük, iyi diferansiye adenokarsinom grubunda en yüksek olarak görüldü. Bax proteinin boyanma yaygınlı ı açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Boyanma iddeti normal mukoza ve iyi diferansiye adenokarsinomda oldukça yüksek iken, polip grubunda en dü ük seyretmektedir. Boyanma skoru ise polip grubunda oldukça dü ük, normal mukoza ve iyi diferansiye adenokarsinom grubunda ise en yüksek de erde görülmektedir. Boyanma iddeti ve skorundaki farklılık tüm gruplar arasında anlamlı bulundu ($p<0,05$). Burada adenom grubunda Bax salınımında belirgin bir azalma oldu u söylenebilir (66). Bu bulgu

Sturm ve ark.(85) ları tarafından benzer bir çalı mayla ortaya konmu tur. Bu çalı mada; normal mukozaya göre poliplerdeki Bax salınımindaki azalma, kolorektal tümörogenezin erken a amalarındaki bir dizi karma ık ve henüz açık olmayan genetik de i ikliklere ba lanabilir. Bax geni 21 kd. a ırlı ındadır ve tüm dokularda sitoplazmada yaygın olarak bulunur. Apopitotik sinyal ile Bax proteini harekete geçer. Ancak Bax apopitozda p53'den ba ımsız di er hücreyel yollarla etki gösterir. Normalde Bax'ın karsinoma ilerledikçe azalması beklenir. Çünkü kolorektal karsinogenezde rol alan MSI ile Bax arasında bir ili ki vardır. MSI'deki frameshift mutasyonu ile Bax salınımı azalmaktadır (66). Tübüler tip adenomatöz polip grubunda Bax skorundaki dü ü apopitozun azalmı oldu unun göstergesidir. yi diferansiye adenokarsinom grubunda skordaki artı ise apopitozdaki artı ı gösterir. Bu durumda adenom döneminde hücre artı ının apopitozun azalması sonucu ortaya çıkan hücre birikimine ba lı oldu u ancak invaziv karsinoma geçi sürecinde hızlı bir proliferasyonun gerçekleşti i söylenebilir.

Gruplar arasında lenf dü üümü metastazı ile Bax pozitifli i arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ili ki bulunmadı ($p>0,05$). İmmünohistokimyasal yöntemlere ek olarak mikrosatellit analizinin birlikte yapıldı ı bir çalı mada Bax salınımı ile ya ı, cinsiyet, lokalizasyon ve lenf dü üümü metastazı arasında kuvvetli bir ili ki bulunmu tur. Bölgesel lenf dü üümü metastazı olan olgularda Bax salınıminın önemli ölçüde azaldı ı gösterilmi tir (66). Bu etkinin metastatik fenotipin ortaya çıkmasıyla olu tu u dü ünülebilir.

İmmünohistokimyasal olarak Cox-2 boyanma skoru ile Bcl-2 boyanma skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ili ki bulunmadı ($r= -0.062$; $p>0,05$). Ayrıca yine Cox-2 ile Bax boyanma skorları arasında da anlamlı ili ki mevcut de ildi ($r=0.123$; $p>0,05$). Cox-2 kolorektal tümörogenezde rol alan önemli bir protein olup farklı ve karma ık etki mekanizmalarına sahiptir. Birçok çalı ma yapılmasına rağmen bu etki mekanizmaları halen açık de ildir (9, 16). Bu durumda Cox-2'nin apopitozdaki rolü Bcl-2 ve Bax gibi p53 ba lantılı mekanizma dı ında di er yollarla da olabilir.

Çalı mamızda Bcl-2 ile Bax skorları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon oldu u gözlemlendi ($p<0,05$). Çalı mamızda buldu umuz Bcl-2 ile Bax arasındaki bu ili ki beklentimiz dı ındaydı. Bu tümörlerde proliferasyonun fazla oldu unu

proapoptotik Bax'ın arttığını ancak neoplastik gelişimin artmasıyla Bcl-2'nin de arttığını düşündürmektedir. Ancak bu mekanizma ile ilgili kesin bir şey söylemek mümkün değildir.

Sonuç olarak;

1. Kolon adenokarsinomlarında Cox-2 pozitifliği olan olgularda lenf düğümü metastazının arttığı görüldü. Bu nedenle tümör biyopsi örneklerinde Cox-2 skoru lenf düğümü metastazı konusunda bilgi verebilir.

2. Cox-2 boyanma skoru ile tümör diferansiyasyonu ayrıca tübüler tip adenomatöz polipler ve bunların karsinoma ilerlemesi konusunda yardımcı olamayacağı söylenebilir.

3. Cox-2'nin aksine Bcl-2 skoru ile tümör diferansiyasyonu arasında negatif korelasyon izlendi. Yani Bcl-2 skoru azaldıkça tümör diferansiyasyonu kötüleşmektedir. Bu bulgu bize Bcl-2 skorunun diferansiyasyonu belirlemede yardımcı olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Ancak gruplar arasındaki farklılıklar nedeniyle bu yardımın sınırlı olacaktır.

4. Buna karşılık Bcl-2 boyanma skoru göz önüne alınarak lenf düğümü metastazı konusunda yorum yapılamayacağı kanısına varıldı.

5. Bax skoru ile tümör diferansiyasyonu arasında negatif korelasyon bulundu. Bax skoru ile tümör diferansiyasyonu konusunda yorum yapılabileceği söylenebilir.

6. Bax skoru ile lenf düğümü metastazı arasında ilişki bulunamadığı için bu belirtecin lenf düğümü metastazını gösterme açısından yararlı olmayacağı sonucuna varıldı.

Bütün bu değerler olgu sayısı sınırlı bir çalışmanın özelliklerini yansıtmaktadır. Daha kesin ve prognostik amaçla kullanılacak verilerin elde edilebilmesi için çok sayıda olgu içeren ve immünohistokimya dışında genetik baktarımlar olmak üzere diğer yöntemlere de yer verilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Brown JR, DuBois RN. COX-2: A molecular target for colorectal cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 2840-2851.
2. Rosai J. *Gastrointestinal Tract Large Bowel*. Houston M. (editor) Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. 9'th ed, China, Mosby Company, 2004; 776- 823.
3. Mills S.E, Carter D, Oberman H.A, Reuter V, Stoler M. *Intestinal Neoplasm*. Cooper HS.(editor) *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1543-1595.
4. Liu C, Crawford JM. *Gastrointestinal Sistem*. Göksel S (çeviren). Kumar V, Fausto N, Abbas A. *Hastalı in Patolojik Temeli*. Sav A, Özdamar O. 7'nci baskı, Ankara, Güne Tıp Kitabevleri, 2009; 828-870.
5. Tsujii M, Kawano s, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3336-3340.
6. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-1952.
7. Mahmoud NN, Boolbol SK, Dannenberg AJ, Mestre JR, Bilinski RT, Martucci C, et al. The sulfide metabolite of sulindac prevents tumors and restores enterocyte apoptosis in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis* 1998; 19: 87-91.
8. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FD. *Carcinomas and Other Epithelial and Neuroendocrine Tumours of the Large Intestine*. *Gastrointestinal Pathology an Atlas and Text*. 2'nd ed, Lippincott-Raven publishers, New York, 1998; 909-1037.
9. Wendum D, Masliah J, Trugnan G, Flejou JF. Cyclooxygenase-2 and its role in colorectal cancer development. *Virchows Arch* 2004; 445: 327-333.

10. Gridley G, McLaughlin J.K, Ekblom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, Hoover R, Fraumeni JF. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85: 307-311.
11. Copeland RA, Williams JM, Giannaras J, Nurnberg S, Covington M, Pinto D, et al. Mechanism of selective inhibition of the inducible isoform of prostaglandin G/H synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 11202–11206.
12. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1322-1327.
13. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Aspirin protects against gastric cancer: Results of a case control study from Moscow, Russia. *Int J Cancer* 1999; 82: 473-476.
14. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000; 9: 119-123.
15. Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, Lancashire RJ. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *BMJ* 2000; 320: 1642-1646.
16. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313-1316.
17. Zhang Z, DuBois RN. Detection of differentially expressed genes in human colon carcinoma cells treated with a selective COX-2 inhibitor. *Oncogene* 2001; 20: 4450-4456.
18. Beazer-Barclay Y, Levy DB, Moser AR, Dove WF, Hamilton SR, Vogelstein B, et al. Sulindac suppresses tumorigenesis in the Min mouse. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1757-1760.

19. Smith WL, Meade EA, DeWitt DL. Pharmacology of prostaglandin endoperoxide synthase isozymes-1 and -2. *Ann NY Acad Sci* 1994; 714: 136-142.
20. Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, Araki R, DeVito B, Weksler BB, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1996; 56: 4424-4429.
21. Boolbol SK, Dannenberg AJ, Chadburn A, Martucci C, Guo XJ, Ramonetti JT, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1996; 56: 2556-2560.
22. Sheng H, Shao J, Dixon DA, Williams CS, Prescott SM, DuBois RN, et al. Transforming growth factor-beta1 enhances Ha-ras-induced expression of cyclooxygenase-2 in intestinal epithelial cells via stabilization of mRNA. *J Biol Chem* 2000; 275: 6628-6635.
23. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-501.
24. Wiese FW, Thompson PA, Kadlubar FF. Carcinogen substrate specificity of human COX-1 and COX-2. *Carcinogenesis* 2001; 22: 5-10.
25. Stolina M, Sharma S, Lin Y, Dohadwala M, Gardner B, Luo J, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *J Immunol* 2000; 164: 361-370.
26. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: Analysis of consecutively operated cases. *World Journal of Surgery* 1999; 23:721-726.
27. Mills SE. Colon. Dahl J, Greenson JK.(editors) *Histology for Pathologist*. 3rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 627-643.
28. Sadler TW. (editor) *Gastrointestinal Embriyoloji*. Ba aklar AC (çeviren). *Medikal Embriyoloji*. 9^{uncu} baskı, Ankara, Palme Yayınevi, 2007;364-371.

29. Kodner JJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Cerrahinin İnkeleri. Geçim .E (çeviren). 7'inci baskı, stanbul, Güne Tıp Kitapevleri, 2004; 1283-1394.
30. Ensari A. nce ve Kalın Barsak Hastalıkları. Kuzey GM. (editör) 1'inci baskı, Ankara, Güne Kitabevi, 2007; 427-441.
31. Guyton A.C, Hall J.E. (editors) Gastrointestinal Fizyoloji. Dikmeno lu NH (çeviren). Tıbbi Fizyoloji. Çavu o lu H (çeviren). 10'uncu baskı, stanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2001; 718-763.
32. Hamilton RS, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S. at al. Carcinoma of the Colon and Rectum. Hamilton RS, Aaltoren LA.(editors) Pathology and Genetics Tumours of the Digestive System. France, IARC Press, 2000:103-137.
33. Li SC, Burgart L. Histopathology of serrated adenoma its variants and differantiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps. Arch Pathol Lab. Med. 2007; 131: 440-445.
34. Yang X, Lippman ME. BRCA-1 and BRCA-2 in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 1999; 54:1-10.
35. nce AT, Övünç O. Cyclooxygenase-2 ve karsinogenez. Güncel Gastroenteroloji. 2005; 9: 70-76.
36. Sheng H, Shao J, DuBois RN. K-Ras mediated increase in cyclooxygenase-2 m RNA stability involves activation of the protein kinase B1. Cancer Res 2001; 61: 2670-2675.
37. Inoue H, Yokoyama C, Hara S, Tone Y, Tanabe T. Transcriptional regulation of human prostaglandin-endoperoxide synthase-2 gene by lipopolysaccharide and phorbol ester in vascular endothelial cells. Involvement of both nuclear factor for interleukin-6 expression site and cAMP response element. J Biol Chem 1995; 270: 24965-24971.

38. Raz A, Wyche A, Needleman P. Temporal and pharmacological division of fibroblast cyclooxygenase expression into transcriptional and translational phases. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 1657–1661.
39. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737–16740.
40. Wang D, DuBois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006; 55:115–122.
41. Habib A, Creminon C, Frobert Y, Grassi J, Pradelles. P, Maclouf J. Demonstration of an inducible cyclooxygenase in human endothelial cells using antibodies raised against the carboxyl-terminal region of the cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 1993; 268: 23448–234454.
42. O'Sullivan MG, Chilton FH, Huggins EM Jr, McCall CE. Lipopolysaccharide priming of alveolar macrophages for enhanced synthesis of prostanoids involves induction of a novel prostaglandin H synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 14547-14550.
43. O'Sullivan MG, Huggins EM Jr, Meade EA, DeWitt DL, McCall CE. Lipopolysaccharide induces prostaglandin H synthase-2 in alveolar macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 1123-1127.
44. Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, Dang C, Howe LR, Weksler BB, Subbaramaiah K. Cyclo-oxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 544-551.
45. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol Suppl* 1997; 49: 15-19.
46. Goppelt - Struebe M. Regulation of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozyme expression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 52: 213-222.

47. Williams CS, Du Bois RN. Prostaglandin endoperoxide synthase: why two isoforms? *Am J Physiol* 1996; 270: 393-400.
48. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, Fitzgerald GA. Human platelet / Erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression and gene chromosomal assignment. *FASEB J* 1991; 5: 2304-2312.
49. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635-639.
50. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Randomized Controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80: 1618–1619.
51. Rigau J, Pique J M, Rubio E, Planas R, Tarrech J M, Bordas J M. Effects of long-term sulindac therapy on colonic polyposis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 952-954.
52. Thorson A G, Lynch H T, Smyrk T C. Rectal cancer in FAP patient after sulindac. *Lancet* 1994; 343: 180.
53. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661-665.
54. Chiu C H, Mc Entee M F, Whelan J. Sulindac causes rapid regression of preexisting tumors in Min/+ mice independent of prostaglandin biosynthesis. *Cancer Res* 1997; 57: 4267-4273.
55. Skinner S A, Penney AG, O' Brien PE. Sulindac inhibits the rate of growth and appearance of colon tumors in the rat. *Arch Surg* 1991; 126: 1094–1096.
56. Moorghen M, Ince P, Finney KJ, Sunter JP, Appleton DR, Watson AJ. A protective effect of sulindac against chemically-induced primary colonic tumours in mice. *J Pathol*

1988; 156: 341-347.

57. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705- 716.
58. Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 18563-18569.
59. Balch CM, Dougherty PA, Cloud GA, Tilden AB. Prostaglandin E2 mediated suppression of cellular immunity in colon cancer patients. *Surgery* 1984; 95: 71-77.
60. Kambayashi T, Alexander HR, Fong M, Strassmann G. Potential involvement of IL10 in suppressing tumor-associated macrophages. Colon-2 derived prostaglandin E2 inhibits TNF-alpha release via a mechanism involving IL-10. *J Immunol* 1995; 154: 3383-3390.
61. Plescia OJ, Smith AH, Grinwich K. Subversion of immune system by tumor cells and role of prostaglandins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:1848-1851.
62. Dohadwala M, Luo J, Zhu L, Lin Y, Dougherty GJ, Sharma S, et al. Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2- dependent invasion is mediated by CD44. *J Biol Chem*, 2001; 276: 208-209.
63. Samojedny MP, Kokocinska D, Samojendy A, Mazurek U, Partyka R, Lorenz Z, et al. Expression of cell survival/death genes: Bcl-2 and Bax at the rate of the colon cancer prognosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005, 1741: 25-29.
64. Bukholm IK, Nesland JM. Protein expression of p53, p21 (WAF1/CIP1), bcl-2 Bax, cyclin D 1 and pRb in human colo carcinomas. *Virchows Arch* 2000; 436: 224-28.
65. Poincloux L, Durando X, Seitz JF, Thivat E, Bardou VJ, Giovannini MH et al. Loss of Bcl-2 expression in colon cancer: A prognostic factor for recurrence in stage II colon cancer. *Surgical Oncology* 2008; 1-9.

66. Jansson A, Sun XF. Bax expression decreases significantly from primary tumor to metastasis in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 20: 811–816.
67. O'Reily LA, Huang DCS, Strasser A. The cell death inhibitor Bcl-2 and its homologues influence control of cell cycle entry. *The EMBO Journal* 1996; 15(24): 6679–6690.
68. Flohrl CC, Janssen PA, Bomsan FT. Expression of Bcl-2 protein in hyperplastic polyps, adenomas and carcinomas of the colon. *Journal of Patology* 1996, 178: 393–397.
69. Hoetelmans RWM, Slooten HJV, Keijzer R, Erkeland S, Van de Velde CJH, Van Dierendonck JH. Bcl-2 and Bax proteins are present in interphase nuclei of mammalian cells. *Cell Death and Differentiation* 2000; 7: 384-392.
70. Ionov Y, Yamamoto H, Krajewski S, Reed JC, Perucho M. Mutational inactivation of the proapoptotic gene BAX confers selective advantage during tumor clonal evolution. *PNAS* 2000; 97(20):10872–10877.
71. Hayashi R, Luk H, Horio D, Dashwood R. Inhibition of Apoptosis in colon tumors induced in the rat by 2- Amino- 3- methylimidazol (4,5-f) guinoline. *Cancer Research* 1996; 56: 4307-4310.
72. Güçer H, Şahan E, Özdemir A.A, Tetikkurt Ü.S, Erdoğan N. Renal hücreli (Berrak Hücreli Tip) karsinomlarda Cox-2 ekspresyonu ve mikrodamar yoğunluğu. *Türk Patoloji Dergisi* 2009 Mayıs; 2:13-19.
73. Zhao DP, Ding XW, Peng JP, Zheng YX, Zhang SZ. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. *Journal of Zhejiang University Science B* 2005; 6: 1163-1169.
74. Chen WC, Lin MS, Zhang BF, Fang J, Zhou Q, Hu Y, et al. Survey of Molecular profiling during human colon cancer development and progression by immunohistochemical staining on tissue microarray. *World Journal of Gastroenterology*

2007 Feb; 13: 699-708.

75. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of Cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107:207-223.
76. Xiong B, Sun TJ, Hu WD, Chang FL, Mao M, Zhou YF. Expression of Cyclooxygenase-2 in colorectal cancer and its clinical significance. *World Journal of Gastroenterology* 2005; 11:1105-1108.
77. Soumaoro LT, Uetake H, Higuchi T, Takagi Y, Enomoto M, Sugihara K. Cyclooxygenase-2 expression: A significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8465-8471.
78. Zhan J, Liu JP, Zhu ZH, Yao HR, Chen CY. Relationship between Cox-2 expression and clinicopathological features of colorectal cancers. *Chin Med J* 2004; 117: 1151-54.
79. Yao HB, Wu AG, Chen YJ, Tang BH. Expression of Cox-2 Protein in colorectal carcinoma and the clinical implication. *Di Yi Jun Yi Da Xue Bao*. 2005; 25: 1524-28.
80. Sinicrope FA, Rodday G, McDonnell TJ. Increasing apoptosis accompanies neoplastic development in the human colorectum. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1999-2006.
81. Yang HB, Chow NH, Sheu BS, Chan SH, Chien CH, Su IJ. The role of Bcl-2 in the progression of the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Anticancer Res* 1999; 19:727-730.
82. Kikuchi Y, Dinjens WVM, Bosman FT. Proliferation and apoptosis in proliferative lesions of the colon and rectum. *Virchows Arch* 1997; 431: 111-117.
83. Baretton GB, Diebold J, Christofaris G, Vogt M, Müller C, Dopfer K et al. Apoptosis and immunohistochemical Bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. *American Cancer Society* 1996; 77: 255-264.
84. Bukholm IK, Nesland JM. Protein Expression of p53, p21(WAF1/CIP1), Bcl-2, Bax,

Cyclin D1 and pRb in human colon carcinomas. *Virchows Arch* 2000; 436: 224–228.

- 85.** Sturm I, Köhne CH, Wolff G, Petrowsky H, Hillebrand T, Hauptmann S et al. Analysis of the p53/Bax pathway in colorectal cancer: Low Bax is a negative prognostic factor in patients with resected liver metastases. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 1364–1374.

6. ÖZGEÇM

1971 yılında Eski ehir’de do dum. İlk, orta ve lise e itimimi Eski ehir’de tamamladım. 1989 yılında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne ba ladım ve 1995 yılında mezun oldum. Pratisyen hekim olarak yurdumuzun çe itli ilçelerinde yaklaşık 10 yıl görev yaptım. 2005 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında e itimime ba ladım. Halen e itimime devam etmekteyim. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.