



T.C.

**AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**KOLON TUBULER ADENOM VAKALARINDA, P53, BAX,
BCL-2, KASPAZ 3 ANTİKORLARI İLE APOPTOZ'UN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Osman KARAER

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Neslihan TEKİN KARACAER

AKSARAY, 2023

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 212330004 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Osman KARAER tarafından hazırlanan “**KOLON TUBULER ADENOM VAKALARINDA, P53, BAX, BCL-2, KASPAZ 3 ANTİKORLARI İLE APOPTOZ’UN İNCELENMESİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan TEKİN KARACAER

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe KARADUMAN

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Doç. Dr. Cansu ÖZBAYER

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 15/05/2023

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinalliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Osman KARAER

TEŞEKKÜR

Dr. Öğr. Üyesi Melike ORDU, Doç. Dr. Zeynep TOSUNER, Dr. Mehmet Fatih RAMAZANOĞLU, Prof. Dr. Murat SARUÇ, Prof. Dr. Süha GÖKSEL, Prof. Dr. Gökhan ÇAKIROĞLU'na;

Çalışmamın tüm aşamalarında yol göstericiliği ve ışığı ile yanımda olan kıymetli hocam, Dr. Öğr. Üyesi Neslihan Tekin KARACAER'e

Sevgili annem, babam ve kardeşime;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Osman KARAER
AKSARAY, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Kolonun Yapısı	4
2.1.1 Embriyoloji	5
2.1.2 Anatomi	7
2.1.3 Histoloji	9
2.1.4 Fizyoloji	11
2.2 Kolorektal Polipler	11
2.2.1 Kolorektal poliplerin histopatolojik sınıflandırılması	15
2.2.1.1 Serrated displastik polipler	16
2.2.1.1.1 Hiperplastik polip, mikroveziküler tip	17
2.2.1.1.2 Hiperplastik polip, goblet hücreli tip	18
2.2.2 Adenomatöz polipler	18
2.2.2.1 Tubuler adenom	19
2.2.2.2 Villöz adenom	20
2.2.2.3 Tübülovillöz adenom	22
2.2.2.4 Gelişmiş adenom	23
2.2.3 Glandular intraepitelyal neoplazi	24
2.3 Apoptoz	24
2.3.1 Apoptozun morfolojisi	28
2.3.2 Apoptoz kontrol mekanizmaları	29
2.3.3 Apoptozun immünohistokimyasal belirleyicileri	31
2.4.3.1 Bcl-2	33
2.4.3.2 p53	35
2.4.3.3 Bax	36
3. MATERYAL METOD	41
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ	80
KAYNAKLAR	82
ÖZGEÇMİŞ	90

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KOLON TUBULER ADENOM VAKALARINDA, P53, BAX, BCL-2, KASPAZ-3 ANTİKORLARI İLE APOPTOZ'UN İNCELENMESİ

Osman KARAER

**Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı**

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan TEKİN KARACAER

ÖZET

Vücudumuzda hücre sayısının belirli bir denge içerisinde olabilmesi için yeni oluşan hücrelerin yanında, görevini tamamlayan hücrelerin saf dışı bırakılarak, yaşam döngülerinin sonlandırılması gerekmektedir. Belirli basamaklardan oluşan kompleks yapı sayesinde vücudumuzda homeostaz sağlanmaktadır.

Apoptoz, kontrollü hücre ölümüdür. Vücudun doğal yaşam akışını, organizmanın hayatta kalmasını sağlayan bir mekanizmadır. Apoptoz mekanizmasında ortaya çıkacak herhangi bir aksaklık ya da defekt nedeniyle hücre ölümünün azalması, düzensizleşmesi veya apoptozun gerçekleşmemesi durumunda nörodejeneratif bozukluklar ve kanser gibi patolojik rahatsızlıklar ortaya çıkar. Kanserde tedavisi süreci, ilaçlara karşı direnç gelişimini, terapötik yaklaşımların daha detaylı şekilde yapılması ihtiyacını ve hedefe yönelik tedavilerin yapılması ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışmada, Aksaray Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji arşivinde bulunan, Ocak 2021-Ocak 2022 yılları arasında tubuler adenom tanısı almış 55 hastaya ait kolon polipi içeren parafin bloklardaki 176 kolon polipe ait patoloji raporları ve 10 hastaya ait normal kolon mukozası retrospektif olarak taranarak çalışma kapsamına alındı.

Apoptotik belirleyiciler olan Bcl-2, p53, Bax, Kaspaz 3 ekspresyonlarının immünohistokimyasal olarak değerlendirilerek, tanısal değerinin olup olmadığı ve birbirlerine olan üstünlüklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Tubuler adenom, Bcl 2, p53, Bax, Kaspaz 3.

Mayıs, 2023; 90 sayfa

M.Sc. THESIS

**INVESTIGATION OF APOPTOSIS WITH P53, BAX, BCL-2, CASPAZ-3
ANTIBODIES IN CASE OF COLON TUBULAR ADENOMA**

Osman KARAER

**Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biotechnology and Molecular Biology**

Supervisor: Assistant Professor Neslihan TEKİN KARACAER

ABSTRACT

Since they contain a certain environment in our cells in our body, their life cycles must be terminated by eliminating the duty officers as well as the newly formed cells. Homeostasis buildings for passengers thanks to the complex structure consisting of building steps.

Apoptosis is controlled cell death. The body's natural way of life is a mechanism that ensures the survival of the organism. Neurodegenerative and pathological disorders such as cancer occur if cell death is delayed, growth or apoptosis does not occur due to a defect in any cell that may occur in apoptosis cells. The treatment process in cancer reveals the development of drug resistance, the application of therapeutic approaches in more detail and the application of targeted therapies.

In this hospital, the air pathology reports of 55 cases with tubular adenoma between January 2021 and January 2022 in the Aksaray University Hospital Medical Pathology archive and 10 colon polyps containing paraffin block containing normal colon lining were retrospectively scanned and included in the study.

Immunohistochemical evaluation of Bcl-2, p53, Bax, Caspase 3 viruses, which are apoptotic blades, are the enemies that cannot be predicted by their inaccessible superiors.

Keywords: Apoptosis, Tubular adenom, Bcl-2, p53, Bax, Caspase 3

May, 2023; 90 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Türkiye’de kolorektal kanserlerin yaşa göre dağılımı	2
Şekil 2.1. Embriyolojik yapı	6
Şekil 2.2. Kolonun histolojik yapısı	10
Şekil 2.3. Çekum ve Haustra	12
Şekil 2.4. Şekillerine göre polipler	13
Şekil 2.5. Amerikan ortak kanser komitesine göre polip-kanser derinliği sınıflandırması.	14
Şekil 2.6. Kolorektal kanserin evreleri	15
Şekil 2.7. Adenomatöz polip.....	18
Şekil 2.8. Tubuler adenom.....	19
Şekil 2.9. Tubuler adenom.....	19
Şekil 2.10. Tubuler adenom.....	20
Şekil 2.11. Villöz adenom.....	21
Şekil 2.12. Villöz adenom.....	21
Şekil 2.13. Villöz adenom.....	21
Şekil 2.14. Tubulovillöz adenom	22
Şekil 2.15. Tubulovillöz adenom	23
Şekil 2.16. Tubulovillöz adenom	23
Şekil 2.17. Hücre hasarı ve nedenleri	25
Şekil 2.18. Apoptoz ve otofaji etkileşimleri	27
Şekil 2.19. Apoptozun iki ana yolu	30
Şekil 2.20. Apoptozun dışsal ve içsel yolu	32
Şekil 2.21. Bcl-2 ailesi anoksi kaynaklı hücre ölümünü düzenlemesi	34
Şekil 2.22. Apoptoz’da rol olan protein ler.	34
Şekil 2.23. P53 aktivitesi	37
Şekil 2.24. P53 ve Bax aktivitesi	37
Şekil 2.25. Bax ve Bak mitokondri etki mekanizması	39
Şekil 4.1. Çalışmadaki hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	45
Şekil 4.2. Çalışmadaki hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	45
Şekil 4.3. Çalışmadaki hastaların yaş aralığı.	46
Şekil 4.4. Kolon poliplerinin tanısal olarak dağılımı	47
Şekil 4.5. Cinsiyet ile polip boyutunun karşılaştırılması	48
Şekil 4.6. Yaş ile polip sayısı ve polip boyutunun karşılaştırılması.	49
Şekil 4.7. Polip boyutu ve polip yerleşimi.	51
Şekil 4.8. Kolon yerleşimli poliplerin analizi.	52
Şekil 4.9. Yaş gruplarına göre polip tutulum yerlerinin analizi.....	54
Şekil 4.10. Cinsiyete göre poliplerin P53 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	55
Şekil 4.11. P53 antikoru %10 Boyanma	55
Şekil 4.12. P53 antikoru %10-30 Boyanma.....	56
Şekil 4.13. P53 antikoru %50 Boyanma	56
Şekil 4.14. Yaş aralığına göre p53 antikoru ile immünohistokimyasal boyanma.	57
Şekil 4.15. Cinsiyete göre poliplerin Bax antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	58
Şekil 4.16. Bax antikoru %10 Boyanma.....	59
Şekil 4.17. Bax antikoru %10-30 Boyanma	59
Şekil 4.18. Bax antikoru %50 Boyanma.....	60

Şekil 4.19. Yaş aralığına göre poliplerin Bax antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	61
Şekil 4.20. Cinsiyete göre poliplerin Bcl-2 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	62
Şekil 4.21. Bcl-2 antikoru %10 Boyanma	62
Şekil 4.22. Bcl-2 antikoru %10-30 Boyanma	63
Şekil 4.23. Yaş aralığına göre poliplerin Bcl-2 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	64
Şekil 4.24. Cinsiyete göre poliplerin Kaspaz 3 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	65
Şekil 4.25. Kaspaz 3 antikoru %10 Boyanma.....	66
Şekil 4.26. Kaspaz 3 antikoru %10-30 Boyanma	66
Şekil 4.27. Kaspaz 3 antikoru %50 Boyanma.....	66
Şekil 4.28. Yaş aralığına göre poliplerin Kaspaz 3 antikoru ile immünohisto kimyasal boyanması.	68
Şekil 4.29. Tubuler adenom vakalarının P53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorları ile immünohistokimyasal yöntemle boyanması.	69
Şekil 4.30. P53 antikoru ile kolon mukozası boyanması	70
Şekil 4.31. Bax antikoru ile kolon mukozası boyanması.....	71
Şekil 4.32. Bcl-2 antikoru ile kolon mukozası boyanması	71
Şekil 4.33. Kaspaz 3 antikoru ile kolon mukozası boyanması	71

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Kolon ve rektum tümörlerinin dsö göre sınıflandırılması	16
Çizelge 2.2. Kolon ve rektum tümörlerinin dsö göre sınıflandırılması	17
Çizelge 2.3. 1 cm'den küçük adanomatöz polipler ve malign potansiyelleri	22
Çizelge 2.4. Apoptozda görevli Kaspazlar	40
Çizelge 4.1. Çalışmadaki hastaların cinsiyet ve yaş aralığına göre dağılımı.....	46
Çizelge 4.2. Kolon poliplerinin tanısal olarak dağılımı.....	47
Çizelge 4.3. Cinsiyet ile polip sayısı ve polip boyutunun karşılaştırılması.....	48
Çizelge 4.4. Yaş ile polip sayısı ve polip boyutunun karşılaştırılması.....	48
Çizelge 4.5. Polip boyutu ve polip yerleşiminin karşılaştırılması.....	50
Çizelge 4.6. Cinsiyet ile polip tutulum yerlerinin analizi.....	51
Çizelge 4.7. Yaş gruplarına göre polip tutulum yerlerinin analizi.....	53
Çizelge 4.8. Cinsiyete göre poliplerin P53 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	54
Çizelge 4.9. Yaş aralığına göre p53 antikoru ile immünohistokimyasal boyanma. ..	57
Çizelge 4.10. Cinsiyete göre poliplerin Bax antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	58
Çizelge 4.11. Yaş aralığına göre poliplerin Bax antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	60
Çizelge 4.12. Cinsiyete göre poliplerin Bcl-2 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	61
Çizelge 4.13. Yaş aralığına göre poliplerin Bcl-2 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	63
Çizelge 4.14. Cinsiyete göre poliplerin Kaspaz 3 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	64
Çizelge 4.15. Yaş aralığına göre poliplerin Kaspaz 3 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.....	67
Çizelge 4.16. Cinsiyete göre tubuler adenom vakalarının p53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikollarının immünohistokimyasal boyanma sayıları.....	68
Çizelge 4.17. Yaş gruplarına göre tubuler adenom vakalarının P53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikolları ile immünohistokimyasal yöntemle boyanma sayıları.....	69
Çizelge 4.18. Kolon mukozası p53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikolları ile immünohistokimyasal yöntemle boyanma sayıları.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
APAF-I	Apoptotik Proteaz Aktive Etme Faktörü
BH	Bcl-2 Homolojisi
CAD	Kaspaz 3 Aktif Edici DNaz
Casp-9	Kaspaz 9
Chisquare	Ki-kare
CLAC	Cytochrome c Liberation Associated Conformation
CLIC	Cytosolic Locked In Conformation
cm	Santimetre
cyt c	Sitokrom c
DISC	Death Inducing Signaling Complex
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
DR	Death Receptor
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
Endo-G	Endonükleaz-G
FADD	Fas Associated Death Domain
fasR	Fas Reseptörü
HNPCC	Kalıtsal Polipsiz Kolorektal Kanser
IAF	İndüklenmiş Apoptoz Faktörü
İCAD	İnaktif Kaspaz Aktive Edici DNaz
İCD-O	Onkoloji Hastalıklarının Uluslararası Sınıflandırması
kDa	Kilo Dalton
MİNEN	Karışık Noroendokrin, Noroendokrin Olmayan Neoplazm
MLH-1	MutL Homolog 1
mm	Milimetre
MR	Manyetik Rezonans
mtDNA	Mitokondriyal Deoksiribo Nükleik Asit
NOS	İnvaziv Duktal Karsinoma
PCD	Programlı Hücre Ölümü
pTİS	Yüksek Dereceli Displazi
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
Smac	İkinci Mitokondri Kaynaklı Kaspaz Aktivatörü
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
TdT	Terminal Deoksinükleotidil Transferaz
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TNM	Tümör Lenf Nodu Uzak Yayılım
TRAIL	Tümör Apoptoz İndükleyici Reseptör
TUNEL	Deoxyuridine Triphosphate İşaret ve Etiketleme

1. GİRİŞ

Kalın bağırsak nedenli hastalıklarda, 2018 yılında kolorektal kanser tanılı 1,8 milyon insanın bulunduğu ve bu hastalardan 880.000'inin kolon kanseri nedeniyle yaşamını yitirdiği rapor edilmiştir. Kolorektal kanser tanılı hastaların onda birinin bu hastalık nedeniyle kaybedildiği bilinmekte olup, insidans olarak üçüncü, mortalite olarak ise ikinci sırada yer almaktadır (Bray vd., 2018).

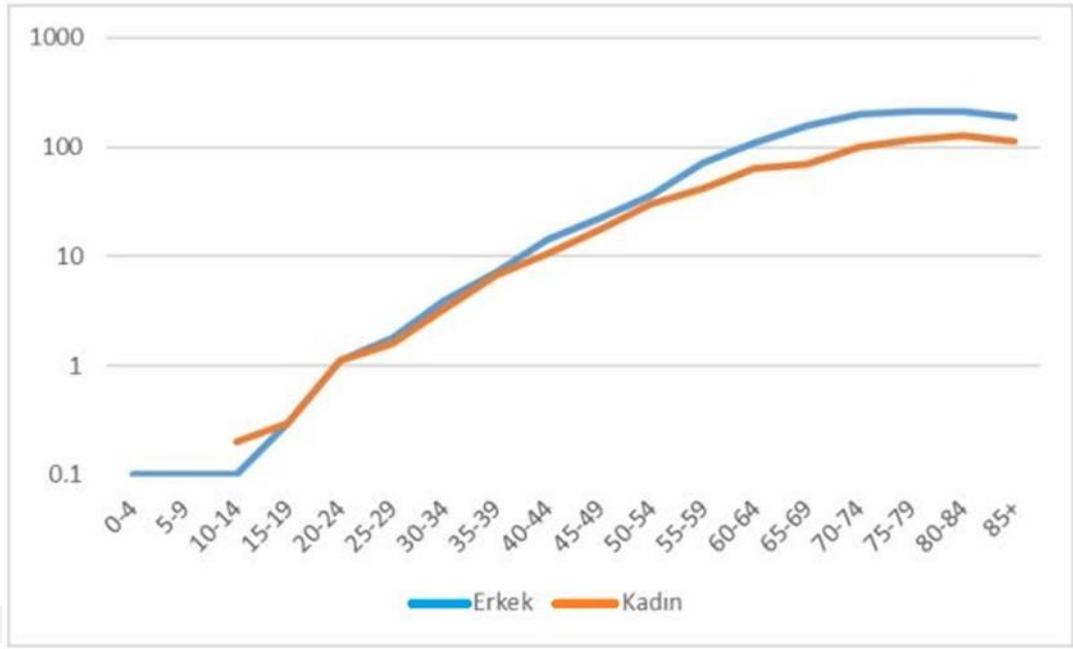
Dünyada, Avrupa ülkelerinde ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerin kanser insidanslarının ortalamaları Türkiye'ye göre yüksektir. Ülkemize göre Batı Asya toplumlarının kanser insidansları daha düşük seviyededir.

Ölüm nedenleri arasında kanser dünyadaki her 6 ölümden birinin nedeni olarak görülürken, Türkiye'de her 5 ölümden birinin kanser nedeniyle gerçekleştiği görülmektedir.

Şekil 1.1'de görüldüğü üzere, Sağlık Bakanlığı tarafından, 2017 yılında hazırlanan kanser istatistikleri verilerine göre, Türkiye'de tüm yaş gruplarında, tüm kanser vakaları arasında, erkeklerde kolorektal kanser görülme sıklığı %25,1, kadınlarda kolorektal kanser görülme sıklığı %14,7 oran ile 3. sırada yer almaktadır. 25-49 yaş arasındaki erkeklerde %11,7 ile kolorektal kanser 1. sırada, kadınlarda %4,6 oran ile 3. sırada yer almaktadır (Kara vd., 2021).

Tarama testleri ve koruyucu kolonoskopi işlemlerinde kullanılan, endoskopik ve kolonoskopik görüntüleme teknolojisinin gelişmesi tanısal doğruluk ve erken tanı açısından büyük faydalar sağlamıştır. Detaylı şekilde gerçekleştirilen bu işlemler sayesinde kolorektal kanser nedeniyle gerçekleşen ölüm oranlarında azalma gözlemlenmiştir. Kolorektal kanser dünya çapında en yaygın ikinci kanser tipi olup, mortaliteye neden olan kanserler arasında dördüncü sırada yer almaktadır (Abraha vd., 2016).

Kolorektal kanser tanısı ve malign neoplazm teşhisi, biyopsinin ve tümörün detaylı şekilde incelenmesi belirli standartlara bağlıdır. Doku homeostazındaki farklılıklar, klinik bulgular, yaş, cinsiyet, tümörün çapı, olası metastaz durumu, moleküler, morfolojik değişikliklerin tümü kapsamlı olarak değerlendirilir. Histolojik yöntemler



Şekil 1.1. Türkiye’de kolorektal kanserlerin yaşa göre dağılımı (Kara vd., 2021).

Kolon kanseri, erken evrelerde tespit edildiğinde, gerekli cerrahi müdahaleler ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Kolon içerisinde ilerleyen malignite durumu ve kanser genellikle ölümcül şekilde seyir etmektedir. Bu süreç içerisinde metastaz denilen farklı doku ve organlara hastalığın ilerlemesi en yaygın şekilde görülen ölüm çeşididir. Kolon kanseri ilerleme sürecinde sıklıkla karaciğere metastaz yaptığı durumlar görülmektedir.

Histolojik özellikleri ve tanısal yönelim açısından, kolon polipleri malignite bulgusu saptanması için önemli veriler arasında olduğu kabul edilmektedir. Literatürde genel olarak, kolon mukozasında yerleşik olarak bulunan, tubuler adenom, villöz adenom, tubulovillöz adenom gibi adenomatöz poliplerin, hiperplastik poliplere göre daha fazla görüldüğü bilinmektedir (Şahintürk vd., 2018).

Hücresinin hayatına devam etmesi veya ömrünün sonlanması için apoptotik sinyaller belirleyici rol oynamaktadır. Uygun apoptoz sinyalleri sayesinde hücre ölüm sürecine girecek veya hücre stres ortamından uzaklaşarak hayatta kalma durumu gerçekleşecektir. Genel olarak apoptotik yolun çalışmaması, aksaması ile bazı kanser türlerinin ortaya çıkışı arasında paralel bir durum söz konusudur. Bağırsak epitel hücrelerinin bozunmasında, hücre büyümesi ve apoptoz oranları arasındaki bağlantı giderek bozulur. Epitel hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol eden genlerdeki

ardışık mutasyon kolorektal kanser gelişimi ile ilişkilidir. Oldukça seçici bir süreç olan apoptoz, hem normal hem de patolojik süreçlerde hayati öneme sahiptir.

Apoptoz, kolorektal kanserlerin gelişiminin baskılanması için belirleyici nitelikteki özelliklere sahiptir. Kolorektal epitelyumun karsinomlara dönüşümü, progresif apoptoz inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Kolorektal kanserlerde apoptozun inhibe edilmesi neticesinde tümör oluşumunun ve tümör boyutundaki gelişimin arttığı gözlemlenmiştir (Abraha vd., 2016).

Kanser insidansı, prevalansı, mortalite oranları toplumlar arası farklılık göstermektedir. Kanser tedavisi için uygulanan, ilaç tedavileri, bütünsel yaklaşımlarla oluşturulan akıllı ilaçlar, immünoterapi, radyoterapi ve kemoterapi gibi süreçlerle desteklenen tedavi seçenekleri, kanserin evrelerine göre planlanmaktadır. Tüm bu tedavi yöntemlerine rağmen, beklenilenden daha az iyileşme oranları görüldüğünden, erken tanının önemi giderek artmaktadır.

Kolorektal kanser tedavisinde, iyileşme açısından başarılı tedavi süreçlerini planlayabilmek için erken tanı hayati önem taşımaktadır. Kolorektal kanserin ilk safhalarında tanısal olarak net bir şekilde ifade edilmesi hastanın tedavi sürecinin planlamasında büyük katkı sağlamaktadır. Erken Kanser evrelemesinin yapılan tetkiler ve çeşitli laboratuvar testleri sonrasında doğru şekilde yapılması ile tedavi sürecinin basamakları planlanır. Erken tanı açısından, kolonoskopi işlemlerinde çıkarılan kolon poliplerinin, yerleşim yerleri, boyutları, histopatolojik ve tanısal olarak değerlendirilmeleri gerekmektedir. Yapılan çalışmalara göre, kolonoskopi esnasında alınan kolon yerleşimli polipler, kanser insidansını %76 ile %90 oranında azalttığı görülmüştür (Ben vd., 2012).

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kolonun Yapısı

Kolon, ince bağırsağın halkalarını kemer şeklinde çevreleyen geniş tüp şeklinde yapıdır. Çekumdan anal kanala uzanan gastrointestinal sistemin distal kısmıdır. Kolonun uzunluğu değişken olup, yaklaşık 150 cm olarak kabul edilmektedir. Çapı gerdirme ile önemli ölçüde artabilir. Çekumda 7,5 cm, sigmoidde 2,5 cm olarak kademeli şekilde azalabilir. İnsan kolonu uzun keseli, geniş bir çekuma sahiptir (Fernandez, 1983).

Kolon yapısı itibariyle farklı bölümlerden oluşmaktadır. Anal kanal dentat çizgiden başlayıp uca doğru uzanan anal sınır, “cerrahi” anal kanal, ilk olarak Milligan ve Morgan tarafından tanımlandığı şekliyle anorektal halkadan anal sınıra kadar uzanan yapılardan meydana gelmektedir.

Kolon genel olarak 4 bölüme ayrılır. Proksimalden distale doğru, çıkan kolon, enine kolon, inen kolon ve sigmoid kolon olarak isimlendirilir.

Çıkan kolon, retroperitoneal çekumdan yukarı doğru yükselen yapıdır. Karaciğer’in sağ lobuyla temas ettiği noktada 90 derece dönerek sağ kolik bükülme şeklinde yatay hareket eder (Fernandez, 1983).

Enine, transver kolon, sağ kolik fleksuradan dalağa kadar uzanan, bu pozisyonundan aşağı kısma doğru 90 derecelik açı ile dönerek sol kolik bükülme ile diyaframa bağlanan, pozisyonu değişken enine mezokolon ile tarafından çevrili yapıdır.

İnen kolon, keskin açılı sol kolik bükülme kısmından aşağı pozisyonda pelvise kadar uzanan yapıdır. Sol böbreğin anterior kısmında lateral sınırından geçerek konumlanan retroperitoneal yapıdadır. Medial kısma doğru kolonun dönüşü ile sigmoid kolon olarak tanımlanır (Fernandez, 1983).

Sigmoid kolon, karnın sol alt tarafında ve yaklaşık olarak 40 cm uzunluğunda, sol iliak fossadan S3 vertebraya kadar uzanan, karakteristik olarak ‘S’ şeklindeki yapıdır. Kolon bu kısmının hareketli olmasını sağlayan, arka pelvik duvara mezenter sigmoid mezokolon ile bağlanır.

Cerrahi anal kanal, iç anal sfinkter tarafından oluşturulur, dış anal sfinkter ve puborektalis dijital muayene ve ultrasonda görüntülemelerinde kolayca tanımlanır. Ortalama olarak, cerrahi anal kanal erkeklerde kadınlardan daha uzundur. İntraoperatif ölçümler posterior anal kanal, cerrahi anal kanalın erkeklerde 4,4 cm, kadınlarda 4,0 cm olduğunu göstermektedir. Anal kanalın benzersiz bir kas birimi olduğu, uzunluğunun yaşla birlikte değişmediği görülmüştür (Fernandez, 1983, Romolo vd., 1996).

Anal kanalın anatomisi manyetik rezonans görüntüleme kullanarak karakterize edilmiştir. MR görüntülemelerinde arka anal kanalın uzunluğu erkekler ve kadınlar bir fark gösterir, ancak ön ve arka dış anal sfinkter uzunluğu (puborektalis dahil değil) kadınlarda anlamlı olarak daha kısadır. Anal kanal, pelvik boşluk yoluyla ve puborektalis ile birleşen kas yapısı rektumun geçtiği yerde proksimalde oluşur. Kaslı anal kanal “tüp içinde tüp” olarak düşünülebilir.

İç boru ise iç anal sfinkterin visseral düz kası ve otonom sinir tarafından innerve edilen uzunlamasına tabaka puborektalis bileşenlerini içeren kaslar ve dış anal sfinkter sistemi dış kas tüpü somatik organlardan oluşur. Bu dış kas tüpüdür. Kegal egzersizleri sırasında kontinans üzerinde bilinçli kontrol sağlar ve güçlenir. Dış anal sfinkter iç anal sfinkter ve anal kanalın distalinde uzanır. Dış anal sfinkterin bölümleri birleşir. Yüzeyel deri altının olduğu ana sınırdaki sona erer (Fernandez, 1983, Romolo vd., 1996).

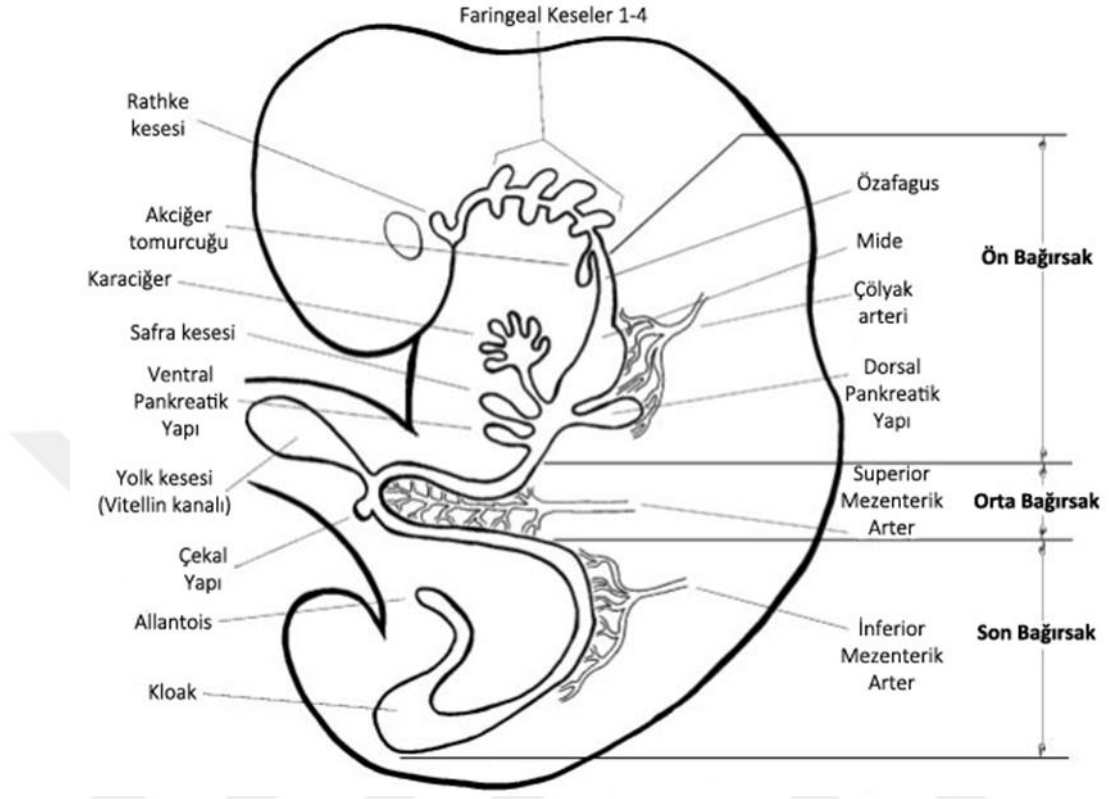
2.1.1 Embriyoloji

İlk evrede bağırsak tüpü, yumurta sarısını andıran görünümüyle 3. ve 4. haftalarda geliştiği gözlemlenir.

Şekil 2.1’de görüldüğü üzere, bağırsak yapısı, embriyonun kraniyo-kaudal ve lateral katlanmasıyla, ön bağırsak, orta bağırsak ve son bağırsak olmak üzere 3 ayrı bölüme ayrılır.

Ön bağırsak, yemek borusu, mide, karaciğer, safra kesesi, safra kanalları, pankreas ve proksimal oniki parmak bağırsağı olarak ayrılır. Orta bağırsak distal duodenum, jejunum, ileum, çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal

/3'ünden oluşmaktadır. Son bağırsak, enine kolonun distal 1/3'ü olup, inen kolon sigmoid kolon ve üst anal kanaldan meydana gelir.



Şekil 2.1. Embriyolojik yapı (URL-1).

Bağırsak epitel yapısının çoğalması 6. haftada lümenin ve vücuttaki boşlukların dolması ile meydana gelir. Merkezi hücreler dejenerasyona uğrayarak, bağırsak tüpü 8. haftada yeniden kanalize olur. Bu süreçte stenoz, atrezi, duplikasyon gibi olaylar meydana gelir.

Distal duodenum, jejunum, ileum, çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3'ü orta bağırsaktan 6. ve 10. haftalar arasında gelişir. Orta bağırsak halkası, 6. haftada göbek fıtığı sırasında ilkel göbek halkası boyunca fıtıklaşır. Gelişimin 10. haftasında karın, orta bağırsağın tüm uzunluğunu barındırabilecek şekilde genişlemiştir. Superior mezenterik arter etrafında saat yönünün tersine 270 derecelik bir dönüşün ardından bağırsak karın boşluğuna geri döner. Kalın bağırsak, ince bağırsağın ardından geri döner, Şekil 2.1'de görüldüğü gibi saat yönünün tersine 180 derecelik ek bir dönüş yapar (Kostouorus vd., 2020).

Enine kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, arka bağırsağın kraniyal ucundan gelişir.

Üst anal kanal aynı zamanda arka bağırsağın terminal ucundan gelişir ve ürorektal septum, 6. karına döndükten sonra kolon fiksasyonu oluşur.

Çekum ve apendiks 6. hafta civarında divertikül olarak başlar. Eşit olmayan çekal büyüme yaprakları ürorektal septum kloakal membran ile birleşerek anal membran ve ürogenital membranı oluşturur. Anal membran 8 hafta civarında yırtılır. Apendiks çekumun medialindedir (Moore vd., 2002).

2.1.2 Anatomi

Kolon, kaslardan oluşan uzun tubüler bir organdır. İç mukoza tabakası bağ dokusu kolonun hangi segment olduğuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Kolonun iç kısımlarına doğru çapının azaldığı görülmektedir (Drake vd., 2008).

Distale proksimal (çekum yaklaşık 7 cm ve sigmoid kolon yaklaşık 2,5 cm çapında) ortalama uzunluk yaklaşık 150 cm iken toplam uzunluk değişkenlik göstermektedir. Sağ ve sol kolonun yanları posterior retroperitona kaynaşır (ikincil olarak retroperitonealize) enine kolon ise ve sigmoid kolon periton içinde nispeten serbest olarak bulunmaktadır. Enine kolon, ekleri aracılığıyla yerinde tutulur. Hareket ve bükülmelerde sağ sol kolon (karaciğer ve dalak, sırasıyla) ve omentuma daha fazla kaynaşacak şekilde pozisyon alır.

Genel olarak ince bağırsak ile kolon periferik olarak karın içinde bulunur ve merkezi olarak yerleştirilmiş üç önemli anatomik farklılaşma noktası vardır. Kolon ve ince bağırsak arasında: ekler epiploicae, taeniae coli ve haustra olarak isimlendirilir. Apendiks kolonun serozal yüzeyinden epiploikalar denilen mezenterik olmayan yağ çıkıntılarıdır. Muhtemelen embriyolojik bağırsağın antimezenterik yağından kalıntılardır (Romolo vd.,1996).

Çekum

Kolonun aşağıya doğru çıkıntı şeklinde, keseli yapısıyla, en proksimal kısmı çekum olarak adlandırılır. Çekumun boyutu değişkendir, yaklaşık olarak 6-8 cm uzunluğunda

ve 7 cm çapında boyutlarda olduğu görülür. Çekumun posteromedial bölgesinin sonu terminal ileum (ileoçekal valf) olarak isimlendirilir. Çekum genellikle visseral periton ile kaplıdır. Yükselen kolona geçiş (st veya distal çekum) ekumun endoskopik değerlendirilmesinde İleoçekal valf, dairesel bir kas sfinkteridir, üzerinde not edilen yarık benzeri (“balık ağzı”) bir açıklık olarak görünür (Drake vd., 2008).

Apendiks

Vermiformis apendiks, çekumun posteromedial yüzünden ileoçekal bileşkenin yaklaşık olarak 3 cm altından çıkan uzunlamasına divertiklden kaynaklanan yapıdır. Çekumun tabanı apendiks ağzı genellikle ileoçekal valfden yaklaşık 3-4 cm uzaklıktadır. Apendiks değişken uzunlukta (2-20 cm) ve yaklaşık 5 mm çapında yapışık durumdadır. Apendikse, mezoapendiks içinde bulunan apendiks damarları yoluyla kan verilir (Standring vd., 2016).

ıkan kolon

Karaciğerin sağ lobunun visseral yüzeyinde ve safra kesesinin lateralinde, çıkan kolon keskin bir şekilde medial ve hafif kaudat ve ventral olarak sağ kolik bükülmeyi oluşturmak üzere döner. Sağ böbreğin alt kısmının ventralinde ve inen duodenumun üzerinde yer alır.

ıkan kolon, ileoçekal valfdeki başlangıcından en son noktasına kadar olmak üzere keskin bir şekilde mediale döndüğü hepatik fleksura enine kolon, yükselen kolon ortalama olarak 15-18 cm ölçülerdedir. n yüzeyi i organlarla kaplıdır. Periton arka yüzeyi retroperiton ile kaynaşmış olup yanal periton yansıması olarak görülebilir (Drake vd., 2008).

Transvers kolon

Transvers kolon st karın bölgesinden geçerek sağ kısmında hepatik fleksura sol kısmında splenik fleksiyona kadar uzanan yapıdır. 45-50 cm uzunluğu ile kolonun en uzun kısmıdır. Karnın üzerinden geçerken aşağı doğru pozisyonudadır. Enine kolonun tamamı visseral periton ile kaplıdır, ancak büyük omentum anterosuperior ile kaynaşmıştır (Drake vd., 2008).

İnen kolon

İnen kolon dalaktan aşağıya doğru hareket eder. Yaklaşık 25 cm'lik bir bükülme ile Retroperitona kaynaşmıştır. Ön ve yan yüzeyleri iç organlarla kaplıdır (Standring vd., 2016).

Sigmoid kolon

Kişiden kişiye değişkenlik gösterebilen kolon segmentidir. Uzunluk ve çap olarak farklılıklar gösterse de 35 ile 45 cm arasında uzunlukta olabilir. Visseral periton, ile kaplıdır. “Omega şekilli” olarak kabul edilir, ancak konfigürasyonu ve ekleri değişkendir. Mezenterinin uzunluğu değişkendir, ancak ters “V” şeklinde pelvik duvarlara kaynaşmış girinti inter-sigmoid fossa olarak adlandırılır.

Rektosigmoid Yapı

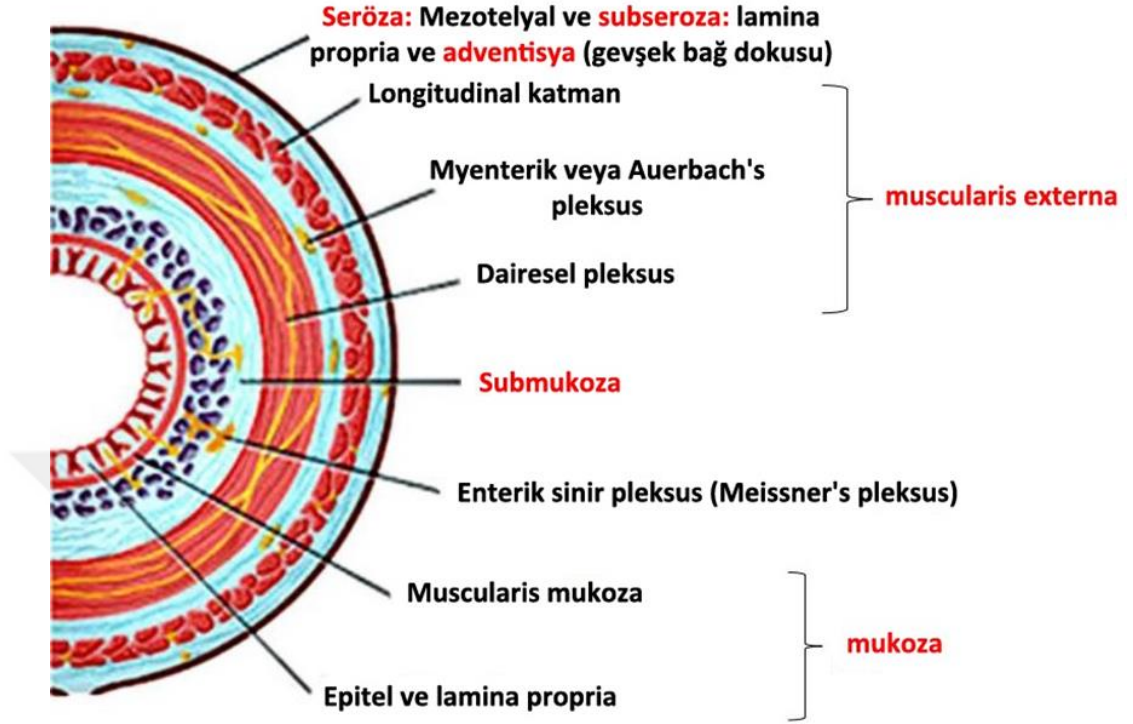
Sigmoid kolonun son kısmındaki 5-8 cm ve rektumun üst 5 cm'lik kısmına rektosigmoid bileşke denir. Endoskopik olarak dar ve dar açılı bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir. Haustra ve mezokolonun sonlandığı yerde, sakral burnun 6-7 cm altında, uzunlamasına, kıvrımlı kas lifleri arasında belirgin sınırlarda yer alır. (Cecilia vd., 2008).

2.1.3 Histoloji

Şekil 2.2’de görüldüğü gibi mukoza tabakası, epitel, lamina propria ve muscularis mukoza tabakalarından meydana gelir. Mukoza yapısı içerisinde villuslar, uzun yapılı intestinal glandlar, emici hücreler, goblet hücreleri, endokrin, paneth, immatur ve andiferansiye hücre yapıları bulunmaktadır. Proksimal ve distal kolon içerisinde kolona ait endokrin hücreler bulunmaktadır. Lamina propria kısmında, damar ve fibroblast yapılar, sinirler, düz kas yapıları ayrıca inflamatuvar hücreler yer almaktadır. Muscularis mukoza tabakası, longitudinal kas tabakası ve iç kısmında sirküler kas bulunmaktadır (Goldblum vd., 2017).

Şekil 2.2’de görüldüğü gibi mukoza tabakası, epitel, lamina propria ve muscularis mukoza tabakalarından meydana gelir. Mukoza yapısı içerisinde villuslar, uzun yapılı intestinal glandlar, emici hücreler, goblet hücreleri, endokrin, paneth, immatur ve

andiferansiye hücre yapıları bulunmaktadır. Proksimal ve distal kolon içerisinde kolona ait endokrin hücreler bulunmaktadır.



Şekil 2.2. Kolonun histolojik yapısı (URL-2).

Lamina propria kısmında, damar ve fibroblast yapılar, sinirler, düz kas yapıları ayrıca inflamatuvar hücreler yer almaktadır. Muscularis mukoza tabakası, longitudinal kas tabakası ve iç kısmında sirküler kas bulunmaktadır (Goldblum vd., 2017).

Submukoza tabakası lenfatik ve büyük kan damarlarının yer aldığı sinirler ve düzensiz bağ dokusundan meydana gelmektedir. Submukozada bulunan ganglion hücreleri ve sinir liflerinin birleşmesiyle Meissner pleksusları oluşur. Değişik boyutlarda diffüz lenfoid doku ve lenfatik nodüller bulunmaktadır (Chandan vd., 2019).

Muscularis externa, dış kısımda bulunan longitudinal kas tabakası üçlü kalın bant halindedir.

İç kısma doğru Myenterik ve Auerbach pleksusları ve dairesel pleksus yapılarından meydana gelmektedir.

Seröza, tek kat mezotelyal hücre tabakasından meydana gelen dış kısımdır. Mezotelyal yapının alt kısmında subseroza denilen fibroelastik doku ve yağ doku tabakasından oluşan yapı bulunmaktadır (Mills vd., 2019).

2.1.4 Fizyoloji

Kolon sindirim sisteminin son kısmıdır. Sindirilen gıdalar kalın bağırsağa ulaştığında besinlerin emilimi yapılmış olur. Kalın bağırsağın birinci görevi sindirilen besinlerin atık olarak dışkıya dönüştürülmesini sağlamaktır.

Kolonun uzunluğunun 150 cm çapının 5 cm civarında olup, emici yüzey alanının 0,5 cm villusu olmayan bir yapı olduğu bilinmektedir. Şekil 2.3’de görüldüğü üzere kolon, yükselen, enine, azalan, sigmoid kolon, rektum ve anal kanal olarak farklı kısımlardan oluşmaktadır. Besinlerin sindirilerek kolona ulaşması, kolondan geçişi yaklaşık 36-48 saat sürmektedir.

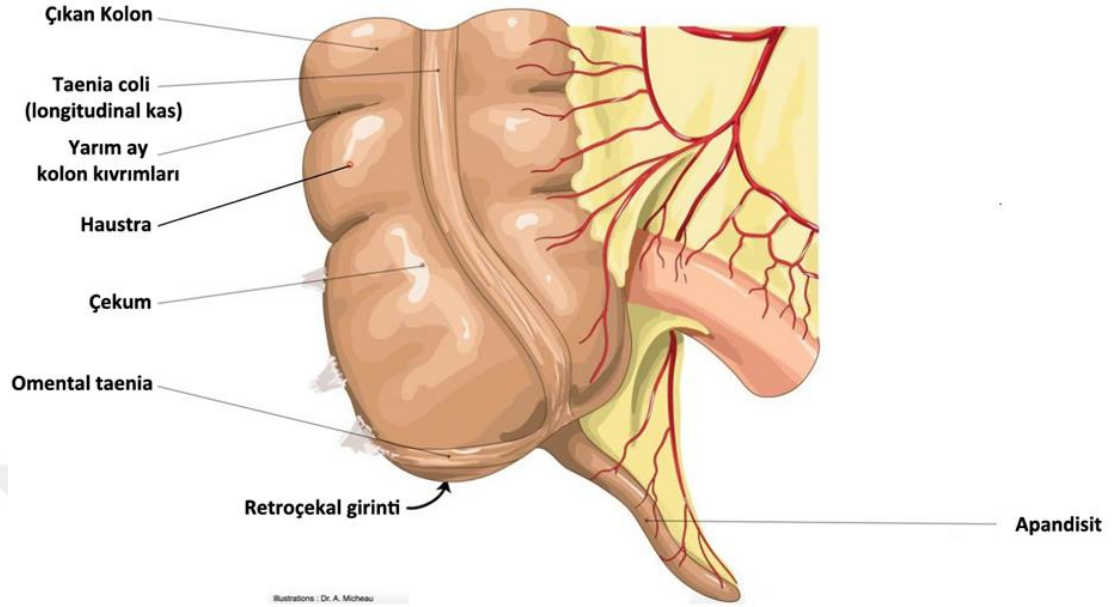
Kolon iç mukoza tabakasının absorpsiyon ve sekresyon sağlayan bir yapıda olduğu bilinmektedir. Kalın bağırsak emici ve depolama kısmı olarak iki kısımdan oluşur. Emici kısım proksimal yarısı olarak da bilinir. Bu kısımlar çekum, çıkan kolon ve transvers kolondur. Depolama kısmı kalın bağırsağın uzak yarısı olarak bilinir. Enine kolonun anüse kadar olan kısmıdır (Zudema vd., 1996).

Kolon mukoza zarı villustan yoksundur. Birçok Lieberkühn kriptasına sahiptir. Mukus salgılayan goblet hücreleriyle kaplı basit kısa bezlerden oluşan kriptler, yapışık ortam sağlayarak dışkı maddesinin bir arada durmasını sağlar. Epitel hücrelerinde sindirim enzimlerine rastlanmaz. Kolon mukozası ince bağırsak gibi, Na (Sodyum), Cl (Klor), H₂O (Su)’yun, yüksek kapasitesi sayesinde emilimini sağlar. Kolonun dış kısmı uzunlamasına kas tabakası, üç uzunlamasına bant oluşturacak şekildedir. Bu kas bantları, kolonun uzunluğundan daha kısa olup kolon duvarı sakkülasyon yaparak, Haustra oluşturur (Van vd., 2017).

2.2 Kolorektal Polipler

Çıkıntı ve fazlalığı tanımlayan polip kelimesinin kökeni Yunanca olup, mukoza zarına pedikül ile bağlı olarak ortaya çıkmasından kaynak almaktadır. Peristaltik aktivite

sonucunda, gevşek submukozal dokuda pedikül üzerinde gelişen polipler, önemli boyutlarda çıkıntılar olarak görülmektedir.



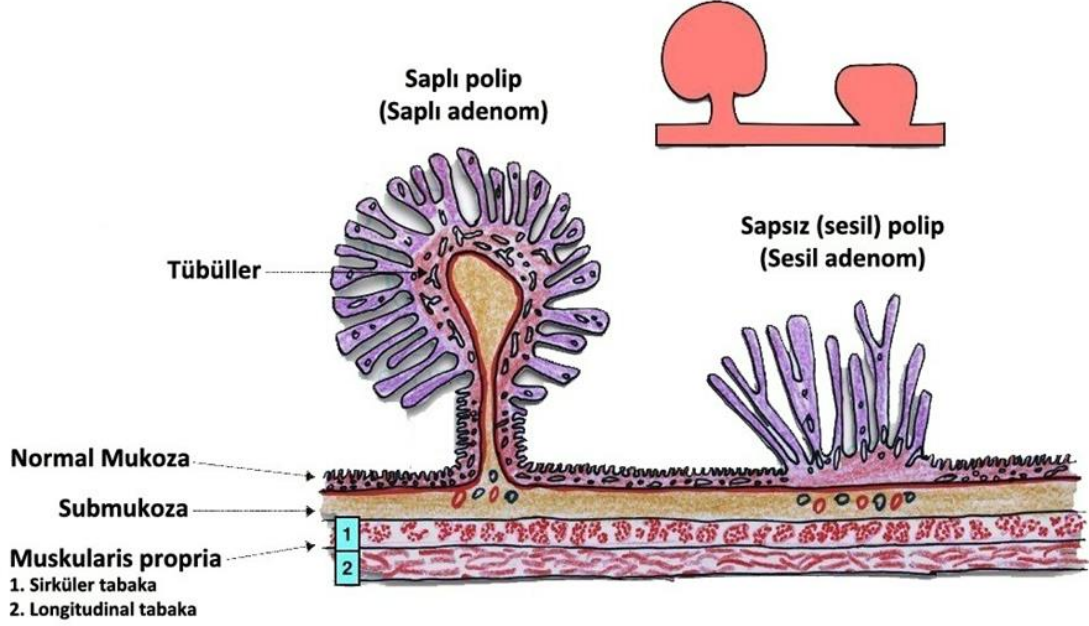
Şekil 2.3. Çekum ve Haustra (URL-3).

Değişik büyüklüklerde olabileceği gibi tutunma yapılarına göre, saplı ve sapsız polipler olarak görülebilir. Şekillerine göre polipler tutunma yapılarına göre farklılık göstermektedir. Saplı ve sapsız polipler olarak iki tiptir. Saplı polipler (pedunculated), pediküllü tubüller yapıda, mukoza ve submukozadan itibaren tutunma alanları bulunan poliplerdir. Sapsız polipler sesil polipler olarak da isimlendirilir. Şekil 2.4’de görüldüğü üzere mukoza tabakasından köken alan, lezyon ile lezyon tabanının aynı çaplı olduğu kabartılar olup, papiller, dilsel çıkıntılardır. Flat, düz lezyonlar, lezyon çapının lezyonun yüksekliğinin yarısından kısa olan lezyonlardır. Depressed, çukur lezyonlar diğer lezyonlara göre daha az %1 görülme sıklığı ile en az görülen malignite riskinin yüksek olduğu lezyonlardır (Wang vd., 2004).

Genetik yatkınlıklar sonucunda ortaya çıkan polipler daha çok genç insanlarda görülürken, yaşa bağlı olarak poliplerin çoğalması sıklıkla görülmesi mümkündür (Rubio vd. 2002). Yaygın olarak bulunan kolorektal polipler histopatolojik sınıflandırılmaları ile sürveyans planlamasında kullanılır (Moin vd. 2021).

Kolorektal kanser, kolon veya rektum içerisindeki hücre ve doku yapısında köklü değişiklikler yapabilir. Mortalite ve yüksek insidans oranları dolayısıyla, fark edildiğinde insan yaşamı için önemli bir dönüm noktası oluşturmaktadır. Kansere bağlı

ölümler içerisinde kolorektal kanser ikinci sıradadır. Kolorektal kanserler malign patoloji vakaları içerisinde dünya genelinde üçüncü sırada yer alırken, kanser dolayısıyla ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır. Malign patoloji vakaları içerisinde dünya genelinde üçüncü sırada yer alırken, kanser dolayısıyla ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır (Dulf vd., 2021).



Şekil 2.4. Şekillerine göre polipler (URL-4).

Kolon kanseri, Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC), hastaların primer tümörü invazyon derecesini tanımlamak için T-Tümör, N-Lenf nodu, M-Uzak yayılım (TNM) sistemine göre pTis, T1, T2, T3, T4 şeklinde sınıflandırmıştır. T, tümörün boyutunun belirlenmesini kanserin yakın dokuya yayılımını ifade eder; N, kanserin dokunun yakınındaki lenf düğümlerine yayılmasını; M, metastazı kanserin vücudun diğer bölgelerindeki dokulara yayılmasını ifade eder. Prognostik yapısını belirlemek için P ifadesi kullanılmaktadır.

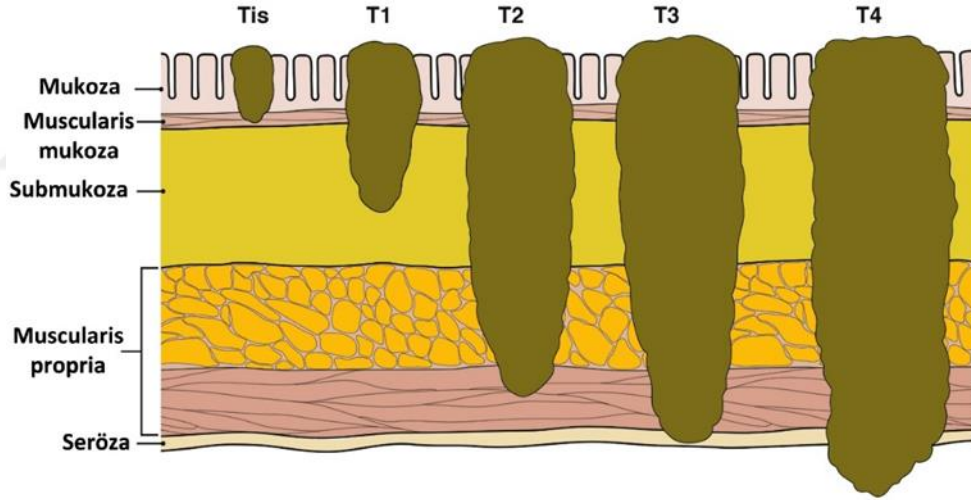
Metastaza neden olmayan polipler, pTis olarak sınıflandırılır. Tümör TNM evreleme sisteminde ise Evre 0 olarak, submukozayı etkileyen tümörler T1, tümör TNM evreleme sisteminde Evre 1 olarak malign polip sınıflandırılmasında submukozal karsinom olarak sınıflandırılır (Schembler vd., 2000).

T1 yalancı invazyon olarak, kolorektal kanserin aksine iyi huylu metastatik olmayan bir oluşumdur. Teşhis aşamasında iyi ayırt edilemediği durumlarda, aşırı tedavi riskiyle karşı karşıya kalma durumları mevcut olur.

T2 tümör, kalın bir kas tabakası olan muskularis propriaya invaze durumdadır. Bu tabakaya kadar girmiş olduğu durumdur.

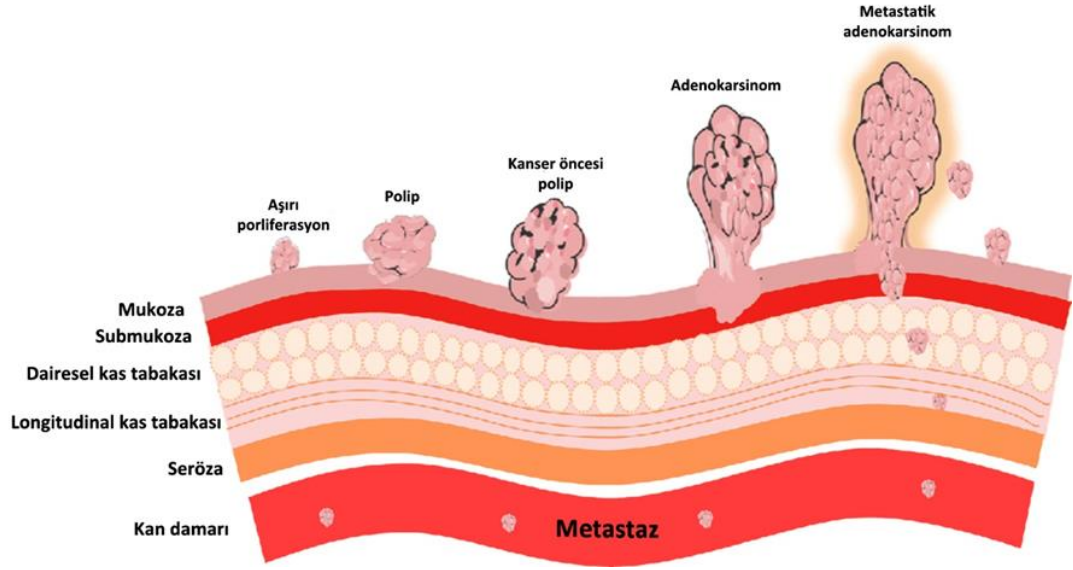
T3 Tümör, muskularis propriadan ve kalın bağırsağın bazı bölümlerinin dış tabakasının altındaki ince bir bağ doku tabakası olan subserozaya doğru büyümüşdür veya kolonu rektumu çevreleyen dokulara doğru büyümüşdür.

Şekil 2.5’de görüldüğü gibi, T4 Tümör visseral peritonun yüzeyine nüfuz eder. Tümörün kolonun tüm katmanları boyunca büyümesidir. Bu durumun devamında tümörün aşırı büyümesi ile diğer organlara ve yapılara kadar uzanmasıdır (Henson vd., 2017).



Şekil 2.5. Amerikan ortak kanser komitesine göre polip-kanser derinliği sınıflandırması (Şevket vd., 2020).

Kolorektal poliplerin kanserin öncüleri olduğu savunulmasına rağmen, bazı poliplerin çaplarında büyüme olmaması ve sesil olarak bulunması bu fikri doğrulamadığı görülmüştür. Bazı serrated poliplerin kanserojen yapılara dönüşmesi birkaç yılı alabileceği, histopatolojik olarak karakterize edilmesi yapılan kolonoskopi işlemi sonrasında netlik kazanacağı bilinmektedir. Yüksek ve düşük kanserojen riskli poliplerin ayırt edilmesi için en geçerli yöntemdir (Korbar vd., 2017).



Şekil 2.6. Kolorektal kanserin evreleri (Dalal vd., 2020).

Şekil 2.6’da görüldüğü gibi displastik yapıların mukoza içerisinden submukozaya invazyonu geçişi, kolorektal kanserin klinik olarak tanımlanmasında etkin bir yoldur. Kolon polipleri, malignite riski bulunmasından dolayı, kolonoskopi işlemi esnasında tespit edildiği durumlarda hem morfolojik olarak tanımlanır hem de kolon poliplerinin eksize edilerek patolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Amin vd., 2017).

Kadınlarda ikinci en sık görülen kanser türü olan kolorektal kanser, erkeklerde ise en sık görülen kanser tipi olarak yılda 700000 civarı ölüme neden olduğu bilinmektedir. Genellikle bu tip kanser %70-80 oranında ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Farklı sendromların neden olduğu tiplerinin az görüldüğü bilinmektedir. %1-2 gibi kolorektal kanser inflamatuvar barsak hastalıklarının neden olduğu tiptedir (Ferlay vd., 2013).

2.2.1 Kolorektal poliplerin histopatolojik sınıflandırılması

Kolorektal polipler epitelyal yapılarına göre sınıflandırma yapılır (Çizelge 2.1). Bu sınıflandırmada Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün sınıflandırılması baz alınmaktadır.

Çizelge 2.1. Kolon ve rektum tümörlerinin dsö göre sınıflandırılması (URL-5).

Benign Epitelyal Tümörler ve Öncüleri	ICD-O Kodları
• Serrated Düşük Dereceli Displazi	8213/0
• Serrated Yüksek Dereceli Displazi ○ Hiperplastik Polip, Mikroveziküler Tip ○ Hiperplastik Polip, Goblet Hücreli Tip	8213/2 8213/2
• Adenomatöz Polip, Düşük Dereceli	8210/0
• Adenomatöz Polip, Yüksek Dereceli ○ Tubuler Adenom, Düşük Dereceli ○ Tubuler Adenom, Yüksek Dereceli ○ Villöz Adenom, Düşük Dereceli ○ Villöz Adenom, Yüksek Dereceli ○ Tubulovillöz Adenom, Düşük Dereceli ○ Tubulovillöz Adenom, Yüksek Dereceli ○ Gelişmiş Adenom	8210/2 8211/0 8211/2 8261/0 8261/2 8263/0 8263/2
• Glandüler İntraepitelyal Neoplazi, Düşük Dereceli	8148/0
• Glandüler İntraepitelyal Neoplazi, Yüksek Dereceli	8148/2

2.2.1.1 Serrated displastik polipler

Kolon mukozasında ortaya çıkmaları, kökenleri, oluşumları tam olarak bilinmemekle birlikte, gelişimlerinin devamında displastik özellikler göstermeleri mümkündür. Endoskopik muayenelerde farklı şekillerde saplı ve sapsız polipler, tırtıklı, tırtıksız ve tübüller yapılarında oldukları görülmektedirler. Ortalama çapları 2-10 mm arasında olup hazırlanan preparatlarda mikroskopta incelendiğinde testere dişi benzeri görünümündedirler. Hastalık ilerleme evresi olarak daha üst seviyede invaziv karsinoma geçişi mümkündür.

Bu tip oluşumların kolon mukozasından kolonoskopi ile alınması işleminde, kesinlikle tamamının rezeke edilmesi gereklidir. (Çizelge 2.2). Serrated displastik polipler farklı biyolojik davranışlar, farklı histolojik görünümde ve farklı moleküler profillerde görüntülenebilir (O'Brien vd., 2014).

Çizelge 2.2. Kolon ve rektum tümörlerinin DSÖ göre sınıflandırılması (URL-5).

Malign Epitelyal Tümörler ve Öncüleri	ICD-O Kodları
• Adenokarsinom, NOS ○ Adenom benzeri adenokarsinom ○ Mikropapiller adenokarsinom ○ Müsinöz adenokarsinom ○ Zayıf kohesiv karsinom ○ Taşlı yüzük hücreli karsinom ○ Medüller adenokarsinom ○ Adenoskuamöz karsinom ○ Karsinom farklılaşmış, NOS ○ Sarkomatoid bileşenli karsinom	8140/3 8213/3 8262/3 8480/3 8490/3 8490/3 8510/3 8560/3 8020/3 8033/3
• Nöroendokrin Tümör, NOS ○ Nöroendokrin tümör, derece 1 ○ Nöroendokrin tümör, derece 2 ○ Nöroendokrin tümör, derece 3 ○ L hücreli tümör ○ Glukagon benzeri peptid üreten tümör ○ PP/PYY üreten tümör ○ Enterokromafin hücreli karsinoid ○ Serotonin üreten karsinoid	8240/3 8240/3 8249/3 8249/3 8152/3 8152/3 8152/3 8241/3 8241/3
• Nöroendokrin karsinom, NOS ○ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ○ Küçük hücreli nöroendokrin karsinom	8246/3 8013/3 8041/3
• Karışık nöroendokrin–nöroendokrin olmayan neoplazm (MİNEN)	8154/3

2.2.1.1.1 Hiperplastik polip, mikroveziküler tip

Genellikle kolon ve rektumda bulunan, boyutları 5 mm ve 5 mm’den daha az olan poliplerdir. Hiperplastik polipler malignite unsuru oluşturmayan ve lokalizasyon olarak sağ kolonda sıklıkla rastlanan poliplerdir (Kumar vd., 2003).

Hiperplastik poliplerin farklı ülkelerde farklı moleküler özelliklerle ayırt edilebilmesi bu moleküler anormalliklerin, yaşam şekli ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (Kim vd., 2011).

2.2.1.1.2 Hiperplastik polip, goblet hücreli tip

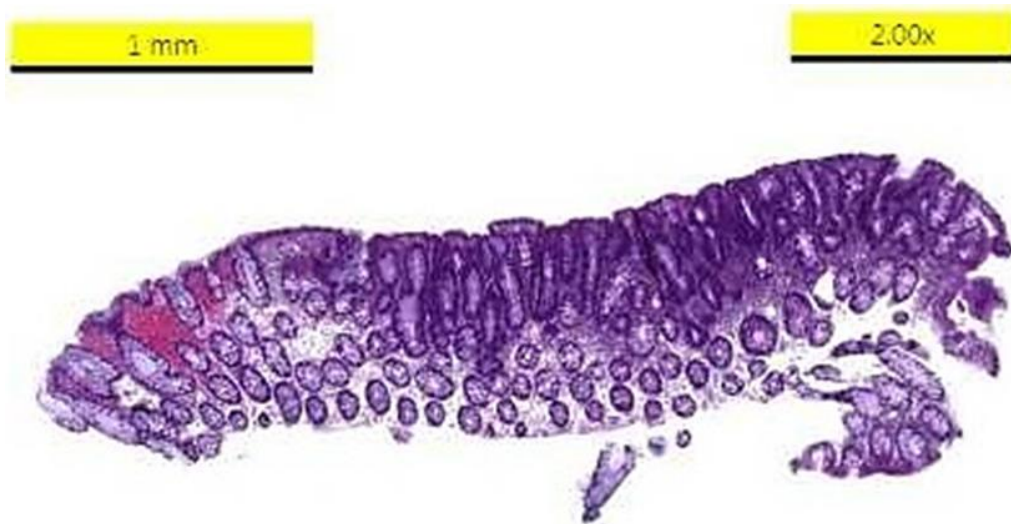
Bu polip tipleri, rekto sigmoid bölgede bulunan, yaşlanma ile çoğalan, malign özellik göstermeyen polip tipleridir. Mukozal hücre sayısı artışının sonucunda ortaya çıkan, 5 mm'den daha küçük boyutlardaki sıklıkla görülen kanserojen olmayan poliplerdir.

Hiperplastik poliplerin genel özellikleri itibariyle, büyüyen Goblet hücrelerinin etkisiyle apikal mukus tabakasındaki değişimlere neden olmasıyla ayırt edilirler (Jass vd., 2007).

2.2.2 Adenomatöz polipler

Kolon mukozasında bulunan, glandular doku tarafından oluşturulan iyi huylu tümörler adenom olarak isimlendirilir. İyi huylu tümörler olarak bilinirler fakat kansere yol açan malign yapılara dönüşüm gösterebilir. Şekil 2.7'de görüldüğü üzere displastik epitelden köken alan, premalign proliferasyon olarak bilinmektedir. %60-70 sıklığında gözlemlenen Adenomatöz polipler, en sık rastlanan poliplerdir (Marginean vd., 2016).

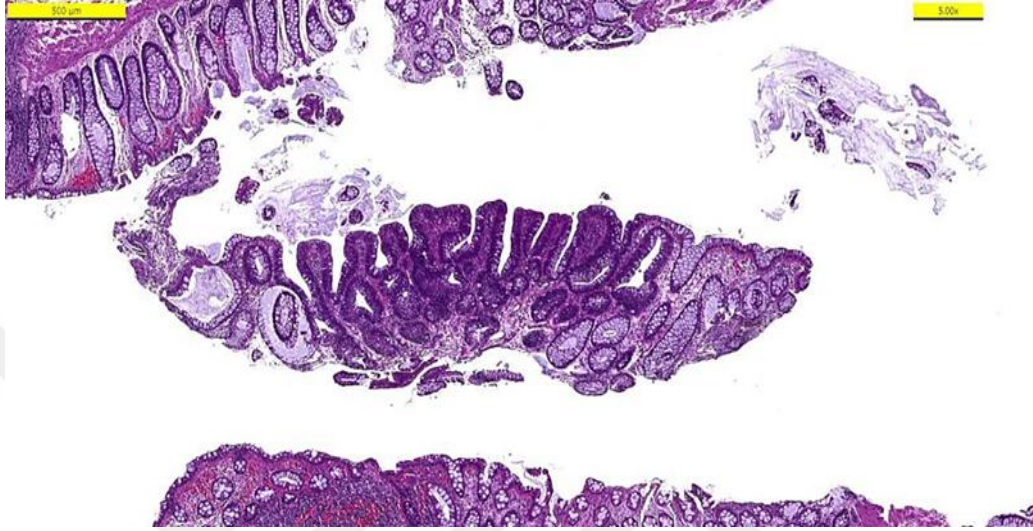
Adenomlar farklı displazi özellikleri göstererek, hafif displazi, orta displazi ve şiddetli displazi yapısı gösterebilirler. Adenomlar büyüme şekil ve özelliklerine göre, morfolojik yapılarına göre sınıflandırılmaktadır. Adenomlar 3 tip olarak, tubüler adenom, villöz adenom ve tübülovilloz adenomlar şeklinde sınıflandırılarak (Myers vd., 2020).



Şekil 2.7. Adenomatöz polip (2X büyütme 3D Histech).

2.2.2.1 Tubuler adenom

Mukoza benzeri glandlardan meydana gelen, tubüller yapılardır. Genellikle küçük ve saplı görünümlüdürler. Şekil 2.8, 2.9, 2.10’da görüldüğü gibi makroskopik ölçüleri 1 cm’nin altında olan polip yapılarında gözlemlenmektedir.

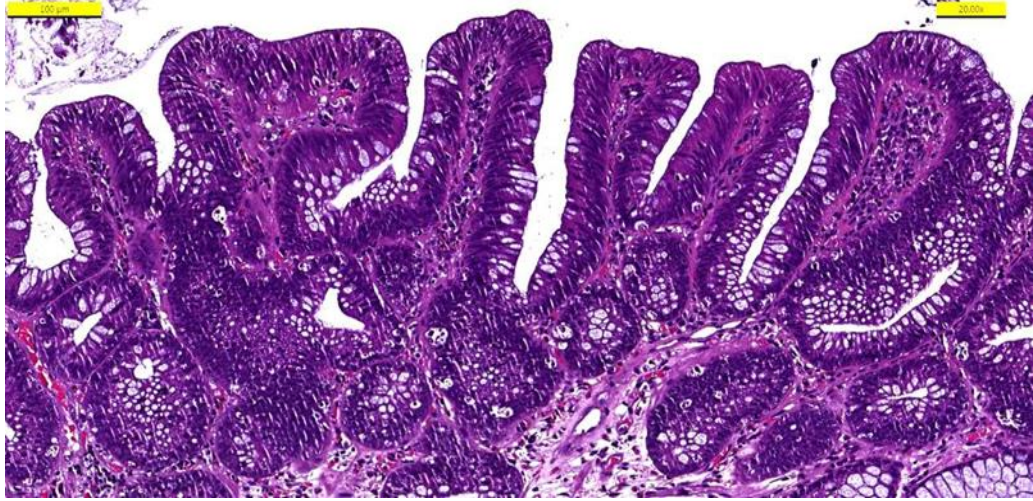


Şekil 2.8. Tubuler adenom (2X büyütme 3D Hitech).

Sıklıkla kolon, mide ve ince bağırsakta da bulunan yapılardır. Genel olarak tubuler adenomların yerleşimleri değerlendirildiğinde, kolonda %40, %20 oranında ise rektumda yerleşim gösterdiği görülmüştür (Rembacken vd., 2000).



Şekil 2.9. Tubuler adenom (10X büyütme 3D Hitech).



Şekil 2.10. Tubuler adenom (20X büyütme 3D Hitech)

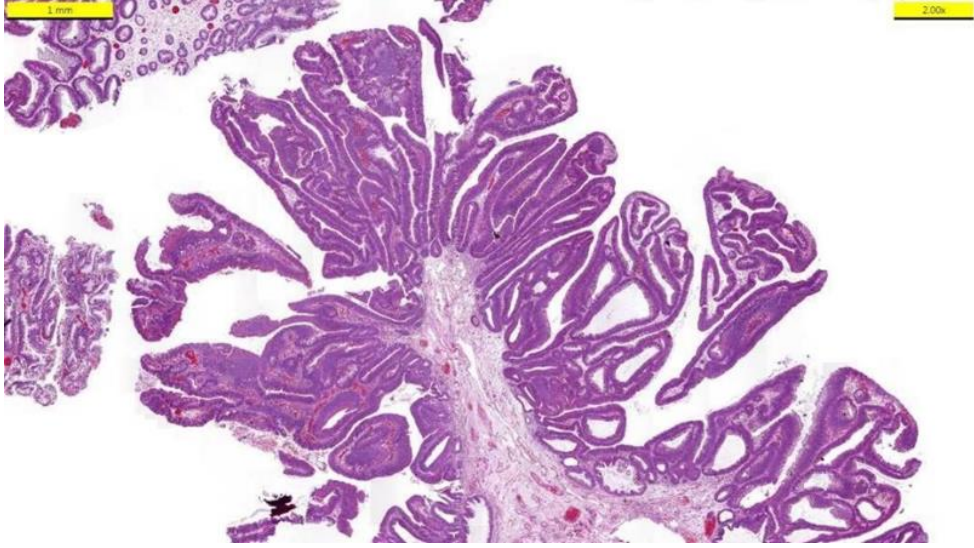
Villöz ve tubulovilloz adenom tipleri ile karşılaştırıldığında, malignite riski daha düşük olan polip türüdür. Adenomlarda polip büyüklüğü arttıkça malignite bulgusu da arttığı görülmüştür. Tubuler adenom, diğer adenom tiplerine göre daha düzgün kontürlere sahiptir. Boyut olarak da daha küçük olduğu görülmüştür (Jass vd., 2007). Tubuler adenomlar, kolon mukozasından köken alan poliplerdir. Mikroskop altında bakıldığında, koyu nükleer hiperkromatizm örneği olarak mor çekirdekler hücreler eliptik-puro, şeklinde ve topluluk halinde bulunduğu gözlemlenir.

Bazı farklı polip yapıları olarak ortaya çıkan tubuler adenomlar, displastik özellik gösterecek şekilde hücreler gözlemlenir (Bujanda vd., 2010).

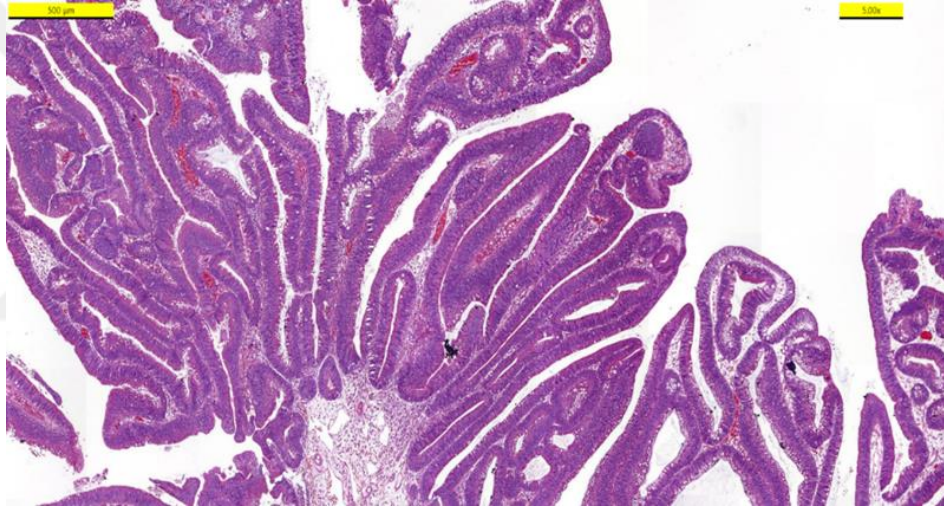
2.2.2.2 Villöz adenom

Morfolojik olarak karnabaharimsı, kadifemsi görünümündedirler. İleri yaşlı hastalarda farklı bölgelerde lokalize olsa da, yerleşim bölgeleri olarak rektum, rektosigmoid kolonda sap ve gövde kısmı olmayan sesil polipler şeklinde rastlanmaktadır.

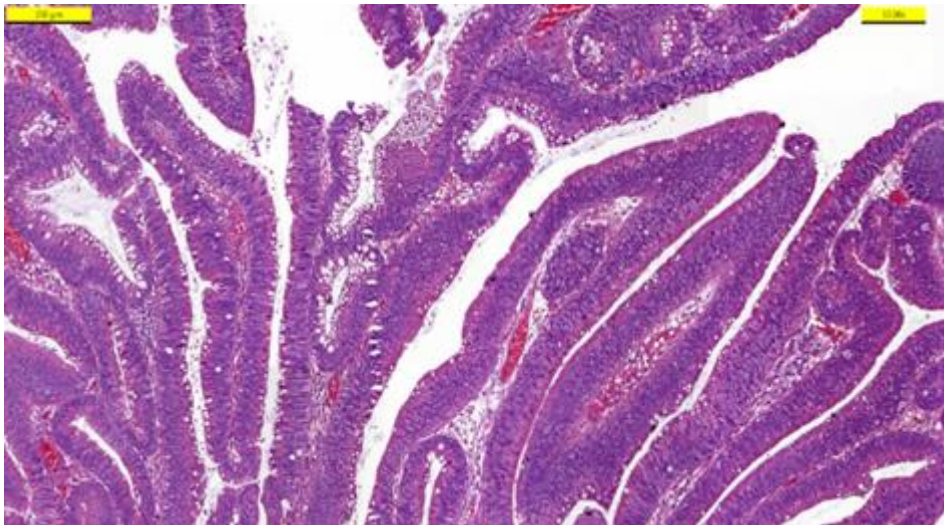
Villöz adenomlar en az görülen adenom tipidir. Diğer adenomatöz poliplere göre boyut ve çapı arttıkça karsinom riski en yüksek polip tipidir. Şekil 2.11, 2.12, 2.13’de görüldüğü gibi Adenomların %1’lik kısmı villöz adenom şeklinde görülür. Sıklıkla semptom göstermesi ile diğer poliplerden ayrılmasıyla birlikte, rektal kanamaya sebebiyet verir. Villöz yapısının kapladığı alan büyüklüğü genişliğinden dolayı, yüzey alanı geniş diğer polipler gibi kansere dönüşme riski daha yüksektir (Bosman vd., 2010).



Şekil 2.11. Villöz adenom (2X büyütme 3D Hitech).



Şekil 2.12. Villöz adenom (5X büyütme 3D Hitech).



Şekil 2.13. Villöz adenom (10X büyütme 3D Hitech).

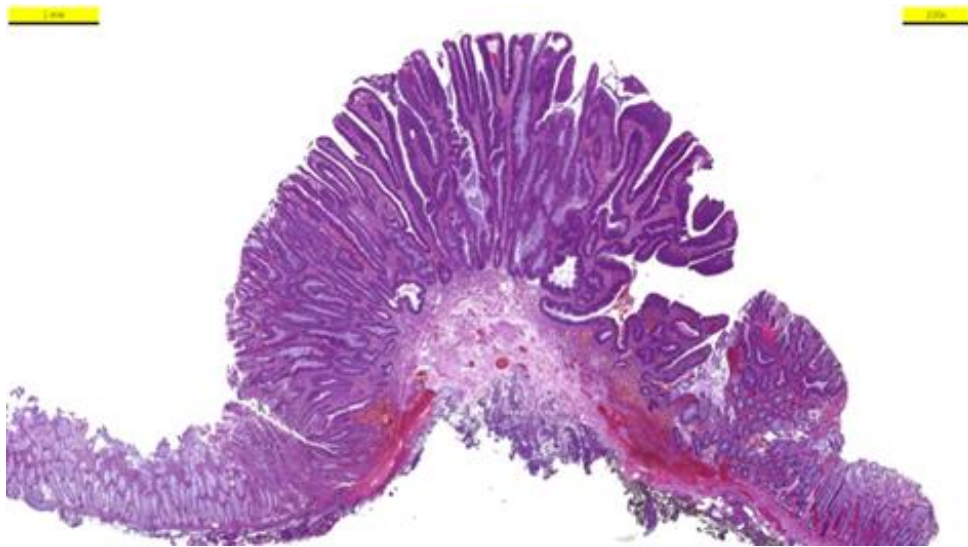
2.2.2.3 Tübülovillöz adenom

Yapısal olarak tubuler ve villöz yapıları beraber olarak bulunduran, Şekil 2.14, 2.15, 2.16'da görülen polip yapılarıdır. Eğer tubuler yapıların oranı, %75'ten büyükse tubuler adenom şeklinde değerlendirilir. Villöz yapının %75'ten büyük olması villöz adenom, eğer %25-75 aralığında villöz yapı mevcut ise tubulovillöz adenom olarak isimlendirilmektedir. Yoğun olarak öncelikle proksimal kolonda, ikincil olarak distal kolonda rastlanmaktadır. Hastalık etkeni olarak Tubuler adenom ile Villöz adenom arası şiddette etkiye sahiptirler (İtzkowitz vd., 2006).

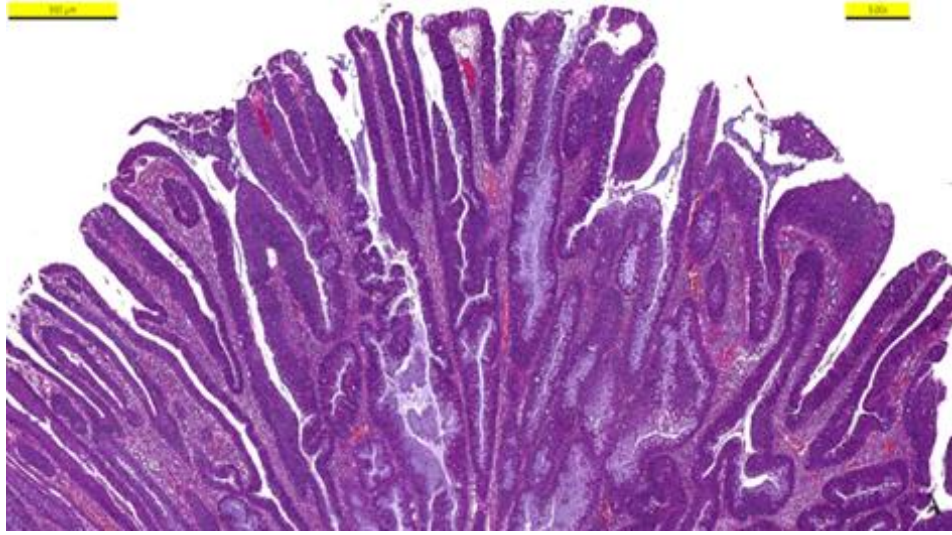
Çizelge 2.3. 1 cm'den küçük adanomatöz polipler ve malign potansiyelleri (İtzkowitz vd., 2006).

Polip Tipi	Tübüler Adenom	Tübülovillöz Adenom	Villöz Adenom
Göreceli yaygınlık (%)	83	12	5
Malignite potansiyeli (%)	4	16	21

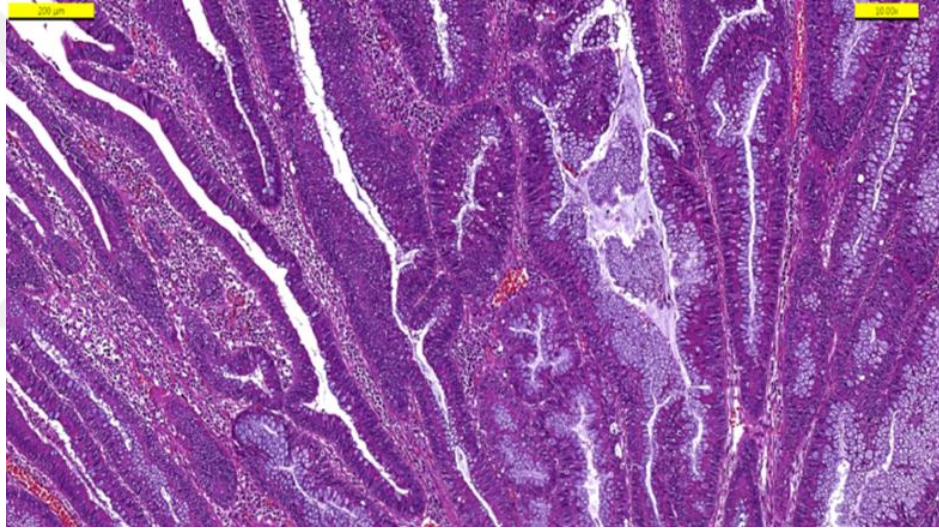
Çizelge 2.3'de Tubuler adenom, tubulovilloz adenom, villöz adenom vakalarının göreceli yaygınlık oranlarına bakıldığında baskın olarak tubuler adenom vakalarının daha yaygın olduğu, malignite potansiyellerinin düşük de olsa varolduğu bilinmektedir. Tubulovillöz ve villöz adenom vakaları, tubuler adenom vakalarına göre daha çok malignite potansiyelinin daha fazla olduğu görülmektedir (İtzkowitz vd., 2006).



Şekil 2.14. Tubulovillöz adenom (2X büyütme 3D Hitech).



Şekil 2.15. Tubulovillöz adenom (5X büyütme 3D Hitech).



Şekil 2.16. Tubulovillöz adenom (10X büyütme 3D Hitech).

2.3.2.4 Gelişmiş adenom

Büyüklikleri 10 mm altında olan tüm adenom tipleri bu sınıfta yer alır. Hücrelerin morfolojik yapısı genel olarak, tubulovillöz ve villöz adenom özelliklerindeki şekilde gözlemlenir. Kolorektal karsinomlarda, genetik değişimlerin etkisiyle, normal mukozadan karsinomaya doğru ilerleyen farklı morfolojik farklılıkların ortaya çıkmasıyla, lezyonların gelişimi ile devam eden süreçtir. Adenom boyutu ile orantılı şekilde lezyonların oluşumları gelişmektedir (Mahon vd., 2016).

Villöz adenom benzeri yapıların sık olarak rastlandığı durumlar mevcuttur. Kolon adenomu dizisi kolorektal kanser karsinogenezisi esnasında meydana gelen çok

aşamalı bir genomik değişim işlemidir. Küçük adenom alt kümelerinde, DNA uyumsuzluğu gözlemlenir. MutL homolog 1 (MLH-1) promotörünün hipermetilasyonu olarak karşılaşılmaktadır (Tokumara vd., 2021).

2.2.3 Glandular intraepitelyal neoplazi

Tümör Lenf Nodu Metastaz (TNM) evreleme sisteminde, pTis şeklinde ifade edilen İn situ glanduler bazal membranla sınırlı intraepitelyal karsinom olarak ifade edilmektedir. Kolon mukozasına infiltre olup mukozayı geçmeyen tipteki tümöral yapı olarak Tis kategorisinde değerlendirilmektedir.

2.3 Apoptoz

Apoptoz kelimesinin kökeni Yunanca da apo – ayrı, ptosis – düşme anlamına gelen kelimelerin birleştirilmesinden gelmektedir. Sonbahardaki yaprakların kopup düştüğü gibi bazı hücrelerin ölümü ile vücudu terk etmesi olayıdır. Apoptoz ile ilgili yapılan çalışmalarda, çok hücreli basit yapıda olan, *Caenorhabditis elegans* nematodu kullanılmış, ced 3 ve ced 4 genlerinin ölüm, ced 9 genlerinin ölümüne karşı koruyan genler olarak apoptozu kontrol ettiği görülmüştür. İnsan genomunda ise Kaspazlar, ced-3, ced-4, Apaf-1 ve ced-9 geninin ifadesi Bcl-2'dir (Cummings vd., 1997).

Biyolojik bağlamda, çok hücreli organizmaların gelişimi ve hayatta kalmasını sağlayan, yüksek düzeyde düzenlenmiş, Programlı Hücre Ölümü (PCD) programlı hücre ölüm sistemidir. Organizmaların, gereksiz veya potansiyel olarak zararlı, mutasyon birikimi olan, patojenler tarafından tehdit altında tutulan hücreleri imha etmesi gerekmektedir. Vücut dengesini, homeostazı koruyan, zararlı hücreleri ortadan kaldıran, potansiyel olarak zararlı olabilecek hücreleri Deoksi ribonükleik asit (DNA) hasarı ile nötralize eden, karsinogenezi önleyen, karakteristik, morfolojik ve biyokimyasal bir olaydır. Normal hücresel durumun korunabilmesi için hasarlı veya radyasyona maruz kalmış hücreler apoptoz mekanizması sayesinde kendi kendini imha prosedürünü başlatır (Doktora vd., 2009).

Apoptoz sayesinde, genetik olarak farklılaşmış tamir mekanizması tarafından tamir edilemeyecek derecede hasarlı hücreler inflamatuvar yanıtı neden olmadan ortadan kaldırılır. Sitotoksik tedavi yöntemlerinin büyük çoğunluğu anti tümör etkilerini apoptozu indükleyerek gösterdiğinden, programlanmış hücre ölümü, tümör

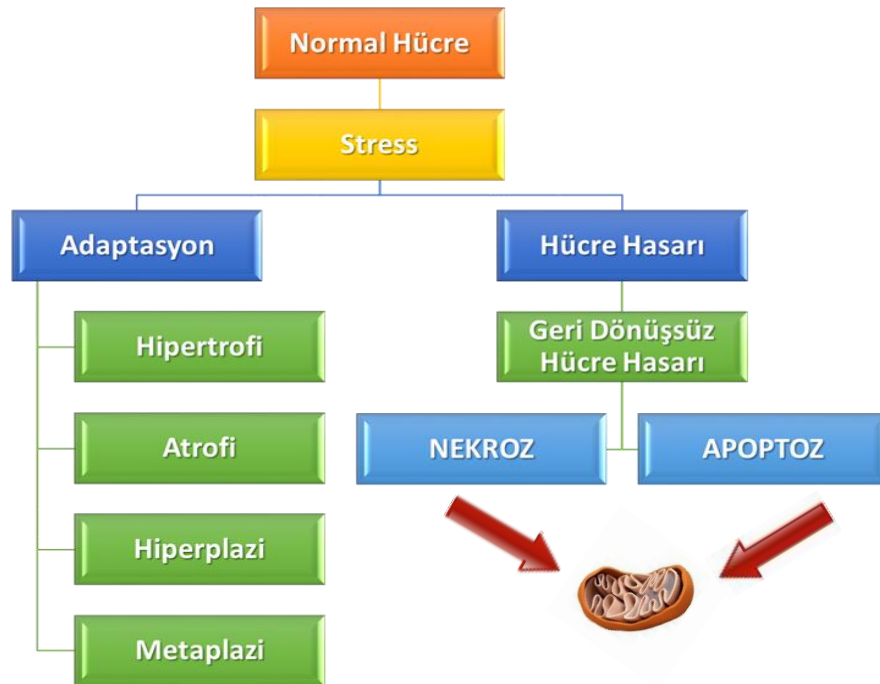
ilerlemesinin çeşitli basamaklarında kanser tedavisi için hedef olarak ortaya çıkmıştır. İmmün düzenleme ve kemoradyosensitizasyon, apoptotik mekanizmalardaki iç görünümün kemoradyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin gelişmesinin potansiyel yollarıdır. Bunun yanında, apoptozun tümör hücresi ölümünün ana yollarından biri olduğu iyi bilinmektedir (Doktora vd., 2009, Xie vd., 2020).

Apoptoz mekanizmasında, mitokondri, endoplazmik retikulum, lizozom, golgi aygıtı, çekirdek gibi kompleks farklı yapılar birlikte çalışarak bu süreci tamamlar. Kaspaz mekanizmaları, farklı apoptoz indükleyici sistemler birlikte çalışır (Darcy, 2019).

Şekil 2.17’de görüldüğü gibi apoptoz farklı durumlarda gerekliliklere göre gelişir. Fizyolojik olarak ve patolojik olarak gerçekleşme durumları farklılıklar gösterirken, farklı olayların ortaya çıkmasına neden olur.

Fizyolojik durumlarda apoptoz; Apoptoz yoluyla hücre ölümü, artık gereksinim duyulmayan hücrelerin sayısının sabit kalmasını sağlamaya hizmet eden, normal bir olaydır.

Prenatal ve Postnatal dönem olarak 2’ye ayrılır. Prenatal dönemde; El-ayak parmakları arasındaki perdenin ortadan kaldırılması, Kurbağaların metamorfozla kaybolan kuyrukları, alt ve üst göz kapaklarının birbirinden ayrılması olayları gerçekleşir.



Şekil 2.17. Hücre hasarı ve nedenleri (Arora vd., 2016).

Postnatal dönemde;

- Menstrasyon sırasında endometriyum dökülmesi
- Derinin keratin tabakasının oluşması
- Kemik iliğinde kan hücrelerinin devamlı yıkımı
- Timik eğilim sonucu elimine edilen T lenfositler

-Bağışıklık yanıtı sona erdiğinde lenfositlerin uzaklaştırılması olayları gerçekleşir (Kumas vd., 2018). Patolojik durumlarda apoptoz; Genetik yapısında farklılaşmış tamir edilemeyecek derecede hasar gören hücreleri imha eder. Bu işlemi yerine getirirken herhangi bir olumsuz duruma neden olmaz. Bu sayede en düşük seviyede doku hasarı gelişerek süreç tamamlanmış olur.

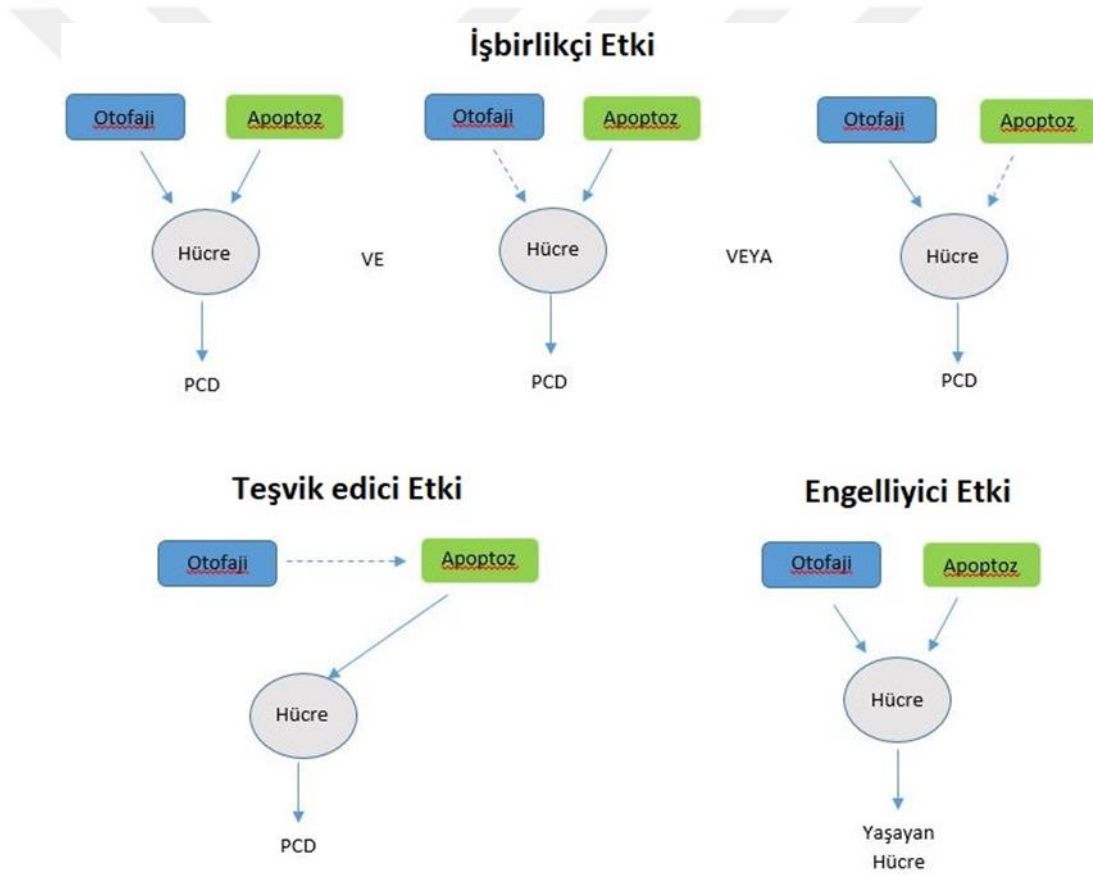
- Diyabet
- Parkinson
- Alzheimer
- İmmün sistem hastalıkları
- Viral enfeksiyonlar
- DNA hasarı
- Hatalı katlanmış proteinler
- Tümör oluşumu
- AİDS
- Miyokard enfarktüsü
- Oksidatif stress
- Radyasyon gibi durumlarda gerçekleşir (Braun vd., 2010).

Apoptoz dışında hücre ölümünün odaklandığı, nekroz ve otofaji gibi mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmalar arası belirli durumlarda çeşitli sinyal iletilimleri olup, bazı durumlarda aynı hücre içerisinde otofajinin, apoptozdan önce gerçekleştiği bilinmektedir.

Nekroz durumunda, apoptoza göre daha farklı olaylar gerçekleşir. Doku nekroza uğradığında, hücre ve çekirdek şişmesi ile parçalanması kontrolsüz şekilde gerçekleşir. Nekrotik hücrelerde, membran bütünlüğü kaybı, hücresel ve nükleer şişme sonucunda, inflamatuvar yanıtın oluştuğu gözlemlenir. Birden çok hücrede eş zamanlı olarak

geliştiği görülür. Işık ve elektron mikroskopunda nekroz ve apoptoz arasındaki belirgin farklılıklar ortaya koyulabilir. Apoptoz ve nekroz hücre ölümünün iki farklı noktası olup, bir hücre içerisinde farklı uyarılara karşı yanıt olarak bir arada ortaya çıkabilir (Doonan vd., 2008).

Otofaji ve apoptoza arasında gerçekleşen etkileşim, sinyal iletim yolları ve belirli faktörler tarafından düzenlenmektedir. Kolorektal kanser durumlarında bu iletişim ve etkileşim en üst düzeye ulaşmaktadır. Apoptoz ve otofaji arasında, belli durumlarda durumlarda işbirlikçi, teşvik edici ve engelleyici etkiyle gelişen olaylar meydana gelir. Otofaji ve apoptozda, senkron veya bir ana ve yardımcı form ile hücre ölümünü indükleyebildiği durumlar gerçekleşmektedir.



şekil 2.18. Apoptoz ve otofaji etkileşimleri (Xie vd., 2020).

İşbirlikçi etki mekanizmasında, tümör hücrelerinin kemoterapötik ilaçlar ile aşırı ve uzun süreli otofajiye maruz kalması ile birlikte hücrenin ölümünün sağlandığı durumlar ortaya çıkmaktadır. Kolorektal kanser tedavisinde de bu şekilde apoptoza ve otofaji birlikte rol oynadığı bilinmektedir.

Teşvik etki mekanizmasında, otofaji sayesinde hücre apoptozunun arttırdığı, otofajinin inhibe edildiği durumlarda hücre apoptozunun işlevini etkilemediği görülmüştür. Bu durumda otofaji tek başına hücre ölümüne yol açamaz.

Şekil 2.18’de görüldüğü gibi engelliyici etki mekanizmasında, tümör hücrelerinin ve düşük beslenme durumlarında, stres koşullarında hayatta kalmasına yardımcı olan durumların gelişmesidir (Xie vd., 2020).

2.3.1 Apoptozun morfolojisi

Apoptoz, hücrelerin morfolojik olarak değişikliklere uğradıkları bir süreçtir. Hücrelerde morfolojik değişiklikler belirgin şekilde gözlemlenir. Hücre büzülmesi, zar kabarması, kromatin yoğunlaşması, nükleer parçalanma sonrasında, komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagositoz ile sindirilen apoptotik cisimlerin oluşumu ile ayırt edilir. Bu olayların gerçekleştiği hücrenin çevresindeki hücrelere minimum zarar vererek tamamlanır (Hacker 2000).

Apoptoz morfolojik olarak, kromatinin şekilsel olarak değişim gösterip, çekirdek zarının alt kısımlarında farklı şekillerde yoğunlaşması ile başlar. Çekirdekçik kromatini dağılarak granül kümeleri oluşturur. Çekirdekteki bu değişim ile apoptotik hücre, komşu hücrelerden farklılaşarak ayrılır. Mikrovilluslar gibi özel yapılar ortadan kalkar, hücrenin diğer hücreler ile bağlantısı kesilerek iletişimi kopar.

Sitoplazmik organellerde yoğunlaşma ile hücre yoğunluğunda artış meydana gelirken, hücre hacminde fark edilir oranda azalma, endoplazmik retikulumun genişlediği görülür. Yoğunlaşan sitoplazmada vakouller oluşmaya başlar. Hücre zarı ile genişleyen sisternalar birleşip farklı şekillerde tomurcuklanma benzeri yapılar oluşturmaya başlar. Çekirdek yapısında düzensizlikler meydana gelir. Bu olaylarla birlikte sitoplazmik yapılar yan yana toparlanarak hücre yüzeyine paralel yapılar oluştururlar.

Bu yapıların birbirlerinden ayrılması ile sitoplazma ve çekirdek değişik boyutlarda apoptotik cisimler meydana gelişmesini sağlar. Apoptotik cisimler, epitelyal yüzeyden dökülerek genellikle komşu normal hücre veya makrofajlar vasıtasıyla, fagosit olurlar.

Son safhada, in vitro otoliz sürecinde, sitoplazma ve çekirdek kalıntılarından oluşan fagositoza uğramış yapılar lizozomal enzimler tarafından parçalanır. Bu olaylar neticesinde yangısal yanıtın görülmediği hücre içi yapıların, hücrler arası kısma dağılmadan, komşu hücreler hasara uğramadan, toksik oksijen salınımı ve proteolitik enzimler olmaksızın apoptoz sona erer (Hacker 2000, Brooks vd., 2007).

Apoptozun gerçekleşmesini çeşitli içsel ve dışsal sinyaller tetiklemektedir. DNA'ya zarar veren ajanlar, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNS), ısı şoku, serum yoksunluğu, hipoksi ve viral enfeksiyonlar stres unsurlarıdır. Pestisitler, kemoterapötik ilaçlar, çevresel kirleticiler, ksenobiyotiklere maruziyetin ROS'un organize ettiği apoptoz durumunu indüklediği bilinmektedir.

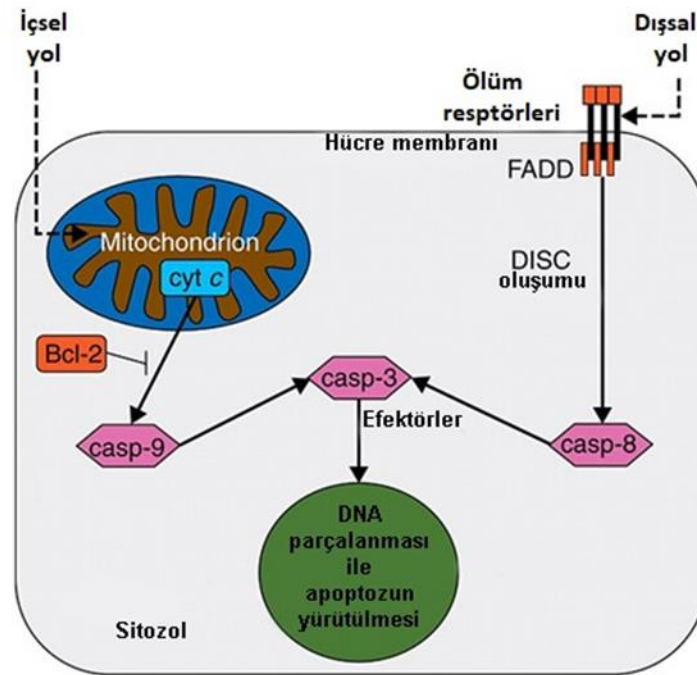
Kolon kanseri ve diğer kanserli hücrelerde fizyolojik şartlarda apoptoz tümör baskılayıcı etkiye sahiptir. Bu normal apoptotik yolağın de-regülasyonu kanser gelişiminde önemlidir. Kanserli hücrelerin apoptotik yolla normal şartlarda eliminasyonu iyi bilinen bir fizyolojik oluşumdur. Otofaji ise kanserli hücrede hem tümör tetikleyici hem de tümör baskılayıcı etkiler göstermektedir. Apoptotik ve otofajik proteinler birbirleri ile etkileşim içinde olduğu gibi bu iki sistemin proteinleri ayrıca hücre içi diğer yolaklar ile de etkileşim içindedir. Hücre bir kez malign transformasyona uğradıktan sonra gelişen hücre içi kaotik ortamında bu etkileşimleri anlamak ve çalışmak daha zor hale gelmektedir (Yogosawa S., 2018).

2.3.2 Apoptoz kontrol mekanizmaları

Apoptozun içsel veya mitokondriyal yolu, mitokondriyal işlev bozukluğunu, Sitokrom c'nin (cyt c) salınımını ve ardından apoptozomda Kaspaz-9'un (Casp-9) aktivasyonunu içerir. Antiapoptotik protein Bcl-2, sitokrom c'nin mitokondriden salınmasını engeller.

Dışsal veya ölüm reseptörü yolu, ölüm ligandlarının ölüm reseptörüne bağlanması ve ardından adaptör protein FADD ve Kaspaz-8'in (casp-8) ölümü indükleyen sinyal kompleksine (DISC) alınmasıyla başlatılır. Her iki apoptoz yolu, birkaç hücrel proteini parçalayan efektör Kaspaz-3'ün (Casp-3) aktivasyonunda birleşir ve sonunda çekirdekte DNA parçalanması gibi tipik apoptoz değişikliklerine yol açar (Braun vd., 2010).

Şekil 2.19’da görüldüğü üzere apoptoz mekanizmasında birincil olarak dışsal yol kullanılmaktadır. Ölüm reseptörleri olarak, DR (Ölüm reseptörü) başrolde. 8 ayrı biyo-belirteç bulunmaktadır. Fas reseptörü (fasR), TRAIL1, TRAIL (Tumor Receptor Apoptosis Induced Ligand), TRAILR2, TRAILR3, TRAILR4, fasL, TRAIL ve c-flip şeklindedir. Dışsal yolda, DR’ler, P53 tümör baskılayıcı genden bağımsız olarak apoptozu indükleyebilmektedir. TNF (Tumor Necros Factor), 8 adet DR’den oluşan bir gruptur. En yaygın reseptörler fasL, fasR (CD95, DR2) ve TRAILR1, TRAILR2 (DR4, DR5)’dir. FasL, TNF-alfa, TRAIL ölüm sinyalleri, Fas, TNFR, DR5 olarak bilinen hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine bağlanarak trimerik yapı oluşturur. Pro Kaspaz ve adaptör molekülleri birleşmesi ile DISC (Ölüme neden olan sinyal kompleksi) yapısını meydana getirir. Bu durumla birlikte, kısa ve uzun kolları kesilen pro Kaspaz-8 inaktif durumda iken Kaspaz-8’e dönüşür. Doğrudan Kaspaz-8, Kaspaz-3’ü aktive eder veya dolaylı yolla Bid’i kesme yoluyla Kaspaz-9’u aktive ederek sonrasında Kaspaz-3’ü aktive eder. Kaspaz 3’ün aktive olmasıyla birlikte, CAD (Kaspaz aktive edici DNaz) aktivasyonu sağlanarak DNA fragmentasyonu sağlanmış olur.



Şekil 2.19. Apoptozun iki ana yolu (Braun vd., 2010).

Hücre zarının yapı taşı olan sfingomiyelin, DR, kemoterapi, radyasyona uğrayan hücre sfingomiyelinaz sayesinde seramide dönüşüm sağlar. Seramidaz ile sfingozine dönüşerek Bid yapımının artmasını sağlayarak apoptozun tetiklenmesini sağlar.

Şekil 2.20’de görüldüğü gibi içsel yolda, apoptotik uyarı hücre içi sinyaller vasıtasıyla alınır. Sonrasında Bid, Bcl-2’yi aktive eder, bu sayede Bax ve Bak aktifleşir. Bax ve Bak sayesinde mitokondri zarının yapısının değişimi başlar. Mitokondri zarının gözeneklerindeki porlardan, sitokrom-c, İkinci mitokondri kaynaklı Kaspaz aktivatörü (SMAC) Endonükleaz G (Endo G), CA ve Apoptoz indükleyici faktör (AIF) salınımını sağlar. Sitokrom-C elektron taşıyarak oksidatif fosforilasyonun gerçekleşmesine yardımcı olur. SMAC ve indüklenmiş apoptoz faktörü (IAF) inhibe ederek apoptozun hızlanmasını sağlar. Kaspaz-3 ve Kaspaz-8 aktivasyonu IAF sayesinde engellenmiş olur. Çekirdeğe transloke olan AIF çekirdeğin parçalara ayrılmasına sebep olur. DNA’nın parçalanması için Endo G gereklidir.

Öncelikle sitokrom-c mitokondride bulunan geçişi sağlayan por denilen açıklıklardan salgılanır. Adenozin tri fosfat (ATP) ve apoptotik proteaz aktive eden faktör (Apaf 1) ile birlikte apoptozomun oluşmasını sağlar. Sonrasında Kaspaz-9 apoptozom tarafından kesilerek aktive edilir. Kaspaz-9 pro Kaspaz-3’ü aktive eder. Pro Kaspaz-3, Kaspaz-3’ü aktive eder. Kaspaz-3 İnaktif Kaspaz 3 aktive edici DNaz (iCAD)’ı inaktif hale getirip, CAD’ı aktifleştirir. Çekirdekte kromatin yoğunlaşmasını sağlayan CAD sayesinde DNA nukleozomal alt birimlere fragmente olmasını sağlar (Eliane, vd. 2013).

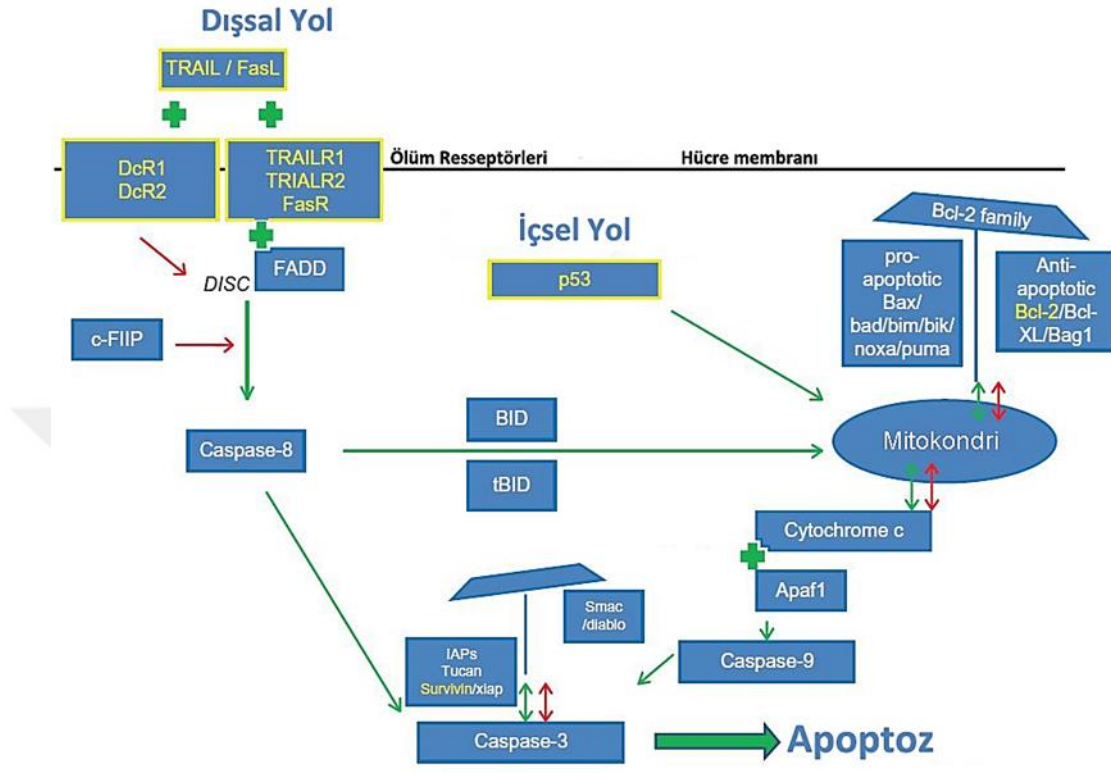
2.3.3 Apoptozun immünohistokimyasal belirleyicileri

Hücrelerde gerçekleşen apoptotik gelişimler, nukleus morfolojisine göre değerlendirilerek ortaya çıkarılır. Hücre giderek ovalleşerek, eozonfilik sitoplazma kromatin kondanase olur, pilnosis denilen çekirdek parçalanması görülür.

Apoptoz geçiren hücrelerde, kromatin yoğunlaşması, hücresel çapta ve nükleer yapıda büzülme görülür (Kyrylkova vd, 2012).

Apoptoz için hücre içerisinde gelişen hazırlık ve gelişmeleri görüntülemeye immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılır. Bu yöntem, çift sarmallı DNA fragmanlarının künt uçlarının şablondan bağımsız olarak TdT tarafından tanımlanmasına dayalıdır. Terminal deoksinükleotidil transferaz d UTP (TdT) Nick-End Labeling (TUNEL), 1992 yılında uygulanan, apoptotik DNA framantasyonunun in situ lokalizasyonu belirlenmesinde kullanılan testtir. Enzim ve in situ lokalizasyonu

belirlenmesinde kullanılan testtir. Enzim ve immünohistokimyasal boyama teknikleri kullanılarak görüntülenen DNA fragmanlarının 3'-hidroksil terminallerine işaretli dUTP'lerin eklenmesini katalize eder (Loo, 2010).



Şekil 2.20. Apoptozun dışsal ve içsel yolu (Eliane vd., 2013).

TUNEL testinin boyama kinetiği çeşitli doku tipleri arasındaki farklılıklara göre değişebilir. Bunun yanında doku fiksasyonuna, kullanılan reaktiflerin konsantrasyonuna, proteolizin derecesine, DNA sarmal kırılmalarının erişilebilirliğine göre farklılıklar gösterebilir (Kyrylkova vd, 2012).

Bu testin avantajı, geniş test kitlerinin uygulanabilmesi ve performans kolaylığı sağlamasıdır. Spesifik olarak, Kaspaz 3 aktivasyonunu, genomik DNA kırılmasını, fosfatidilserin dışsallaşması ve apoptotik cisimlerin oluşumunu sergileyen hücrelerde geri kazanım gözlemlenebilir (Mirzayans vd, 2020).

Histolojik preparasyonlarda apoptotik indeks, apoptozun kantitatif ölçüsü olarak değerlendirilmektedir. Histolojik alanlar farklı şekillerde gözlemlenip değerlendirilebilmektedir. Mikroskopta gözle, dijital yazılımlı sayım ve tarama cihazları ile pozitif hücrelerin oransal olarak değerlendirme işlemleri gerçekleştirilebilir (Denklem 2.1).

$$\text{Tunel etiketleme indeksi (LI)} = \frac{\text{Tunel Pozitif hücre sayısı} \times 100}{\text{Toplam çekirdek sayısı}} \quad (\text{Denklem 2.1})$$

Toplam hücre sayısı başına apoptotik hücre yüzdesi olarak ifade edilir. Böylece oransal olarak apoptozun gerçekleşmesi durumu gözlemlenebilmektedir (Duan vd., 2003).

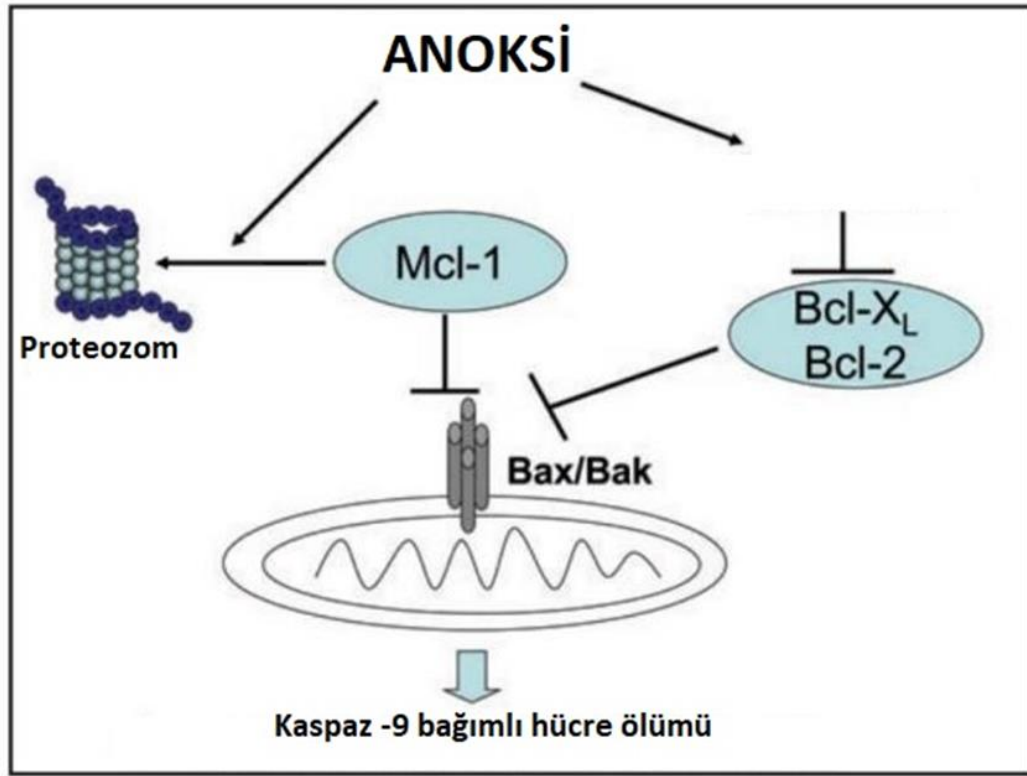
2.4.3.1 Bcl-2

Bcl-2 proteinleri mitokondriyal membranda bulunan, apoptoz mekanizmasında önemli rolü olan proteinlerdendir. Stres gibi olumsuz koşullarda hastalıkların ortaya çıkmaması için Bcl-2 proteini sitokrom-c salınımını engelleyerek apoptoz mekanizmasında oluşabilecek herhangi olumsuz durumu engeller.

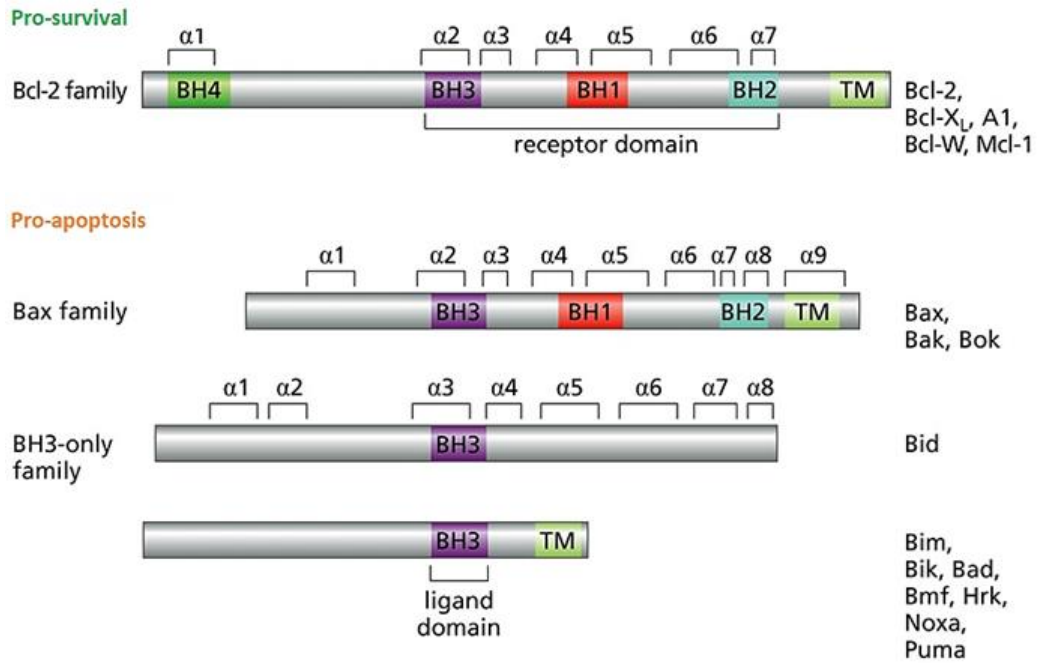
Şekil 2.21’de görüldüğü gibi Bcl-2 proteinleri, apoptozun mitokondri yolağının esas düzenleyici proteinleridir. Mitokondri, endoplazmik retikulum, nükleus zarına bağlı proteinlerdir (Singh vd., 2019).

Apoptoza girecek hücrelerdeki süreçler, Bcl- 2 proteinlerinin homodimer ve heterodimer formlarına bağlı olarak gelişir. Antiapoptotik ve proapoptotik proteinlerin hücre içerisindeki sayısına göre apoptoza karar verilir. Apoptozun gerçekleşmesi için sitokrom c ile AIF’in salınımını sağlayan, Bcl-2, McL 1 ve Bcl-xL gibi antiapoptotik proteinlerin sayısının az olması , apoptozun indüklenmesi için Bak, Bad, Bax, Bim, Bcl Xs, Nova, Noxa, Puma gibi proapoptotik proteinlerin sayısının fazla olması gereklidir (Singh vd., 2019).

Bcl-2 iç mitokondrinin dış membranında lokalize olarak bulunan 25 kDa proteinini kodlar. Apoptozun başlaması için gerekli iyon kanalı oluşumunu sağlar ve sağlıklı hücrelerin apoptoza girmesini engeller. Apoptoz sinyali yayılınca dış membran açılarak sitokrom c plazma membranına yayılır, Bax, Bad, Bak, Bid gibi proteinler Bcl-2’nin tersine bu kanalların açılması için çalışırlar. Osteoblastlarda Bcl-2 aşırı ekspresyonu osteosit apoptoza neden olur (Singh vd., 2019).



Şekil 2.21. Bcl-2 ailesi anoksi kaynaklı hücre ölümünü düzenlemesi (Shroff vd., 2007).



Şekil 2.22. Apoptoz'da rol olan protein ler (Singh vd., 2019).

Bcl-2'nin tersine bu kanalların açılması için çalışırlar. Osteoblastlarda Bcl-2 aşırı ekspresyonu osteosit apoptoza neden olur (Singh vd., 2019).

Bcl-2 proteinlerinin biyolojik işlevi genel olarak hücre ömrünü uzatmak ve çeşitli apoptotik faktörlerin uyarılmasını sağlamak, uyarıcı faktörlere karşı direncini arttırmaktır (Gobe vd., 2002). Şekil 2.22’de görüldüğü gibi apoptozun mitokondriyal yolu olarak adlandırılan içsel yol, Bcl-2 protein ailesinin eylemiyle düzenlenir. Korunmuş Bcl-2 homolojisi (BH) ile karakterize edilir.

Ölümü indükleme veya inhibe etme yeteneklerine göre, anoksinin apoptozu indüklediği Bcl-2 veya Bcl-XL aşırı ekspresyonunun olduğu intirinsk yoldur. İkincisi Bax veya Bak Kaspaz-9 bağlı hücre ölümünün organize edildiği proapoptotik yol olarak 2 ye ayrılır (Shroff vd., 2007).

2.4.3.2 p53

Memeli dokularındaki hemen hemen tüm hücrelerde, p53 proteini organizmanın hücre içerisinde düzenlenmesinde bekçi şeklinde yararına hizmet eder. Hücre içerisinde herhangi bir metabolik bozukluk, şiddetli sinyal değişiklikleri, oksijensizlik, genetik hasar durumlarında p53 apoptozu tetikleyecek şekilde harekete geçer. Hücrenin büyüme ve bölünme döngüsü boyunca hücrenin ilerlemesini durdurarak, hasarın onarımının kolaylaştırılması için o hücredeki lokalize yanıtların yönetilmesini sağlar. Şiddetli genom hasarı ve metabolik düzensizlik durumlarında, intihar mekanizmasını uyandıran sinyalleri yayarak apoptoz mekanizmasının çalışmasını sağlar (Weinberg, 2014).

P53, hücre siklusunun düzenlemesinde görevli, transkripsiyon faktörü olarak apoptozun düzenlenmesi ve angiogenezis durumunun oluşmaması için etkin faktördür. Kötü prognozun belirteçlerindendir. İnsan tümörlerinde değişikliğin en sık hedefi olarak 17p13.1 kromozomunda bulunan p53 geni görülmektedir. Tümörlerin yarısından fazlasında bu gen de mutasyona rastlanır (Rafiq vd. 2003).

Hücrede bulunan DNA bütünlüğünün çeşitli nedenlerle bozulması, ağır genomik hasar, oksijen veya defekt olması durumunda p53 proteini, ortamın ne kadar stres altında olduğuna karar vermektedir. Bunun sonucunda hücre tamiri veya ölüme yönlendirilmesi durumlarına karar verir (Rafiq vd. 2003).

P53, transkripsiyona bağlı mekanizmalar vasıtasıyla, apoptozun içsel ve dışsal yolda ortaya çıkması sırasında rol alıp, tümör baskılayıcı, apoptozu indükleyici olarak görev

yapmaktadır. Apoptoz yolunda yer alan genlerin ekspresyonunu sağlar. Anjiyogenez hücre siklusu ve genomik ifadeyi düzenleyen transkripsiyon faktörünü kodlar.

G1 fazı hücre döngüsünün aksamasına neden olur. Hücresel sinyal mekanizmasında, DNA hasarını tamir edilemez duruma geldiğinde, p53 proteini apoptozun yürütülmesini sağlar. Kolorektal kanser durumunda, p53 genellikle yoktur veya mutasyona uğradığı görülmüştür. Mutasyona uğrayan proteinler, artan yarı ömürleri nedeniyle çekirdekte birikime neden olur. Bu şekilde 70 farklı mutasyon tipi vardır.

Şekil 2.23'de görüldüğü üzere, P53 proteinin neden olduğu mutasyon durumları immünohistokimyasal boyama yöntemleri kullanılarak belirlenebilir. P53 aktivitesi ile ASPP1, p63, p73 gibi transkripsiyon kofaktörleri aracılığıyla, apoptotik hedeflerin uyarılmasını teşvik edebilir. Apoptotik etki ile p21, Gadd45 gibi hücre döngüsü inhibitörleri ile hücre büyüme duraksamasına neden olur (Yua vd., 2005)

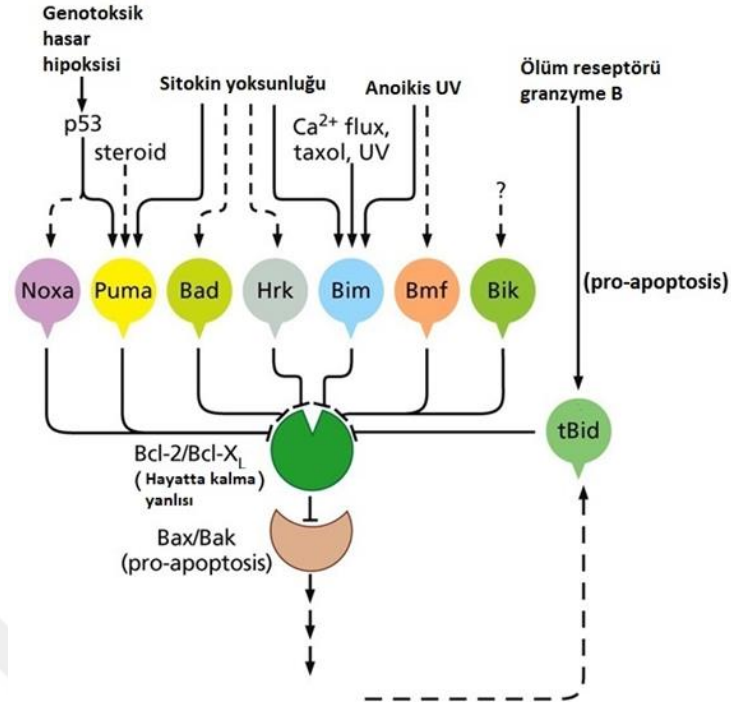
Genomik hasar, sitokin yoksunluğu, oksijen eksikliği, ultraviyole, enfeksiyon etkenleri, bağışıklık reaksiyonları, beslenme dengesizlikleri, yaşlanmaya bağlı durumlardan dolayı hücrelerin strese girmesine neden olur. Şekil 2.24'de görüldüğü üzere, Noxa, Puma, Bad, Hrk, Bim, Bmf, Bik gibi Bcl-2 proteinleri göreve başlar.

Bcl-2 ve Bcl-X_L sayesinde Bax ve Bak'ın nötralize edilmesi önlenir. Bu proapoptotik proteinler sayesinde mitokondri zarından sitokrom c'nin serbest bırakılması sağlanır. Bid proteini proteilize uğrayarak, proapoptozo etkinleştirir (Weinberg 2014).

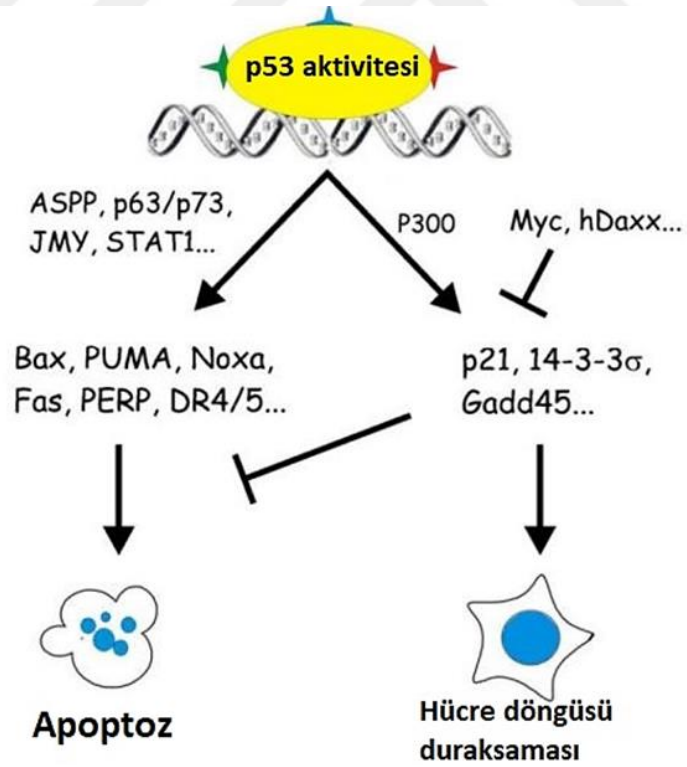
2.4.3.3 Bax

Apoptozun başlangıcı, entegrasyonu, yürütülmesi gibi çeşitli evreler Bcl-2 proteinleri tarafından yürütülmektedir. Neoplazinin patogenezinde ve ilerlemesinde yer alan önemli bir süreçtir. Bu sistemde görev alan proapoptotik proteinlerden apoptozun tamamlanmasını sağlayan Bax ve Bak en önemlilerindendir. Apoptozun indüklenmesi hücresel lokalizasyondaki değişiklik, zar yapısındaki çeşitli değişiklikler Bax proapoptotik proteini tarafından yerine getirilir.

Embriyonik gelişim sırasında etkindir ve yetişkinlik döneminde, doku yeniden şekillenmesi ve bağışıklık tepkisinin yürütülmesi ve düzenlenmesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar (Jaafar vd, 2010).



Şekil 2.23. P53 aktivitesi (Yua vd., 2005).



Şekil 2.24. P53 ve Bax aktivitesi (Weinberg, 2014).

Bax proteini iki farklı konformasyonda bulunmaktadır. CLIC (Cytosolic Locked In Conformation) denilen sitosolde bulunduğu form ve CLAC (Cytochrome c Liberation

As sociated Conformation) denilen mitokondriyal geçirgenlikle aktive edilmiş form halindedir. Bax protienini apoptoz durumunda, CLIC formunda hidrofobik alanlara erişecek şekilde aktive olarak, biyolojik membranlarda farklılıklara yol açar.

Apoptoz işlemi için normal hücrelerde Bax gereklidir. Hücre sağ kalmasını arttırmak için Bcl-2'nin aşırı ekspresyonunu ve apoptozu indükleyen uyarılara maruz kalan hücrelerde apoptozu baskılar. Bax ve Bak, sağlıklı hücrelerde inaktif formda bulunur. Antiapoptotik Bcl-2 proteini tarafından teşvik edilerek retro translokasyon döngüsünde sitozol ve mitokondri arasında gidip gelir (Jaafar vd, 2010).

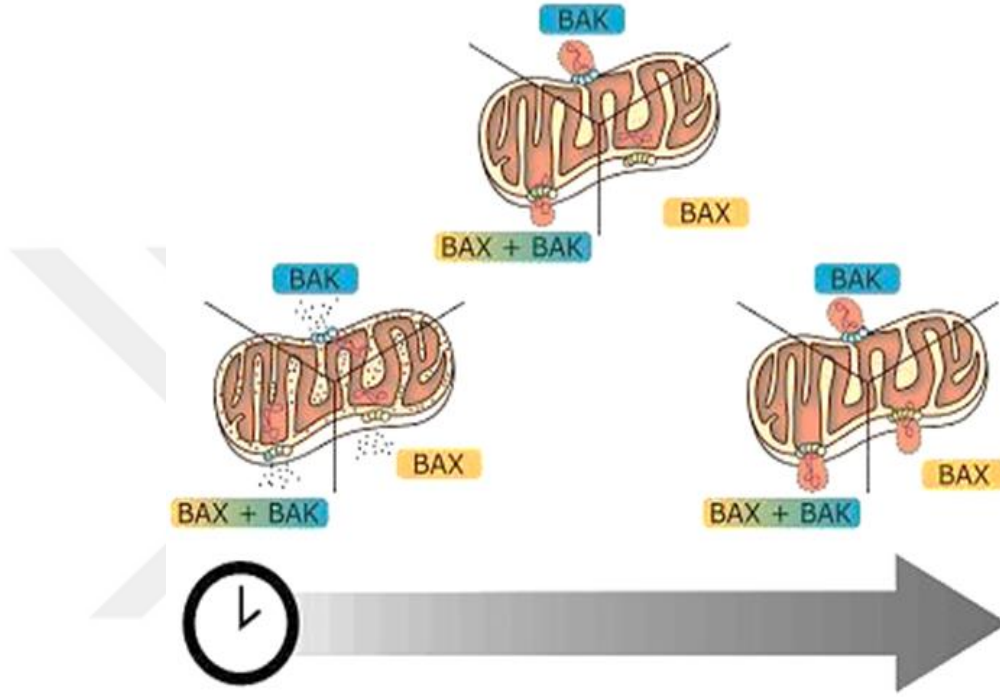
Apoptoz sırasında, mitokondride ayrı yerlerde birikerek konformasyonel bir değişikliğe uğrayarak MOM geçirgenliği (MOMP) ile birlikte oligomerize olurlar. Bax oligomerleri, model zarlarda, çoğunlukla dimer birimleri olarak bulunurlar. Şekil 2.25'de görüldüğü gibi, Bax yaylar ve halkalar halinde organize olduğu görülüp, bu yay ve halkaların lipid zarlarını doğrudan delebildiği ortaya çıkmıştır. Bax ve Bak mitokondriyal DNA (mtDNA) gibi büyük makromolekülleri serbest bırakan büyük megaporlar oluşturduğunu göstermiştir. Bu bulgular doğrultusunda Bax ve Bak'ın apoptoz sonrasında gerçekleşmesi muhtemel inflamatuvar yanıtı engellemek için görev aldığı belirtilmiştir (Cosentino vd., 2022).

2.4.3.4 Kaspaz 3

Kaspazlar “Kaspaz; Sistein Aspartil spesifik Proteaz” Kaspaz’lar (“Kaspaz-s”), sistein proteazlardır ve proteinleri aspartat rezidülerinden keserler. Apoptoz mekanizmasında önemli rollerden biri de Kaspaz proteinlerinin olup, hücrenin parçalanması ile apoptoz ortamının oluşmasını sağlar (Li vd., 2018).

Apoptoz ile ilgili biyokimyasal ve morfolojik farklılıkların temelinde Kaspaz aktivasyonu bulunur. Kaspazlar hücrede inaktif olarak bulunurlar. Belirli durumlarda aktive olurlar. Bunlardan biri de proteinleri parçalama yeteneğiyle birbirlerini aktifleştirme gücüne sahip olmalarıdır. Yaklaşık 100 farklı hedef proteinin belirli bölgelerinden, belirli özelliklere göre kesilmesini sağlayarak, apoptozun ortaya çıkmasını sağlarlar. Apoptozun Kaspaz bağımlı olarak ilerlediği, programlanmış hücre ölümünde, Kaspazlar farklı rol ve durumlarda görevlerde bulunurlar. Süreci başlatıcı pro-apoptotik etkiye sahip başlatıcı Kaspazlar (Kaspaz-2, Kaspaz-8, Kaspaz-9

Kaspaz-10) yürütücü Kaspazları aktive edici rol üstlenip, hem de yürütücü olarak görev yaptıkları efektör Kaspazlar olarak bilinen (Kaspaz-3, Kaspaz-6, Kaspaz-7), inflamatuvar Kaspazlar (Kaspaz-1, Kaspaz-4, Kaspaz-5 Kaspaz-11, Kaspaz-12, Kaspaz-13, Kaspaz-14) olarak bilinmektedir (Larsen vd., 2017).



Şekil 2.25. Bax ve Bak mitokondri etki mekanizması (Cosentino vd., 2022).

Kaspaz-1 sitokin işlemci olarak, İnterlökin dönüştürücü enzim 1 olarak görev yapar. Kaspaz-12, Endoplazmik retikulum stresi durumunda salınan ve kalsiyum tarafından aktive edilen Kaspaz-3'ü uyarır. Kaspaz-2, mitokondriyal sitokrom c salınımına aracılık eder. İçsel ve dışsal programlanmış hücre ölümü mekanizmasında çeşitli Kaspaz üyeleri görev yapmaktadır. Kaspaz-8 ve Kaspaz-10 dışsal yolda görevli iken, Kaspaz-9 içsel yolda görevlidir. Kaspaz-3, aktive edildikten sonra geri dönüşü olmayan bir yola girilir ve hücre apoptoza uğramaya mecbur duruma gelir. Kaspazlar apoptoz işlemi esnasında farklı uyarılar sayesinde inaktif durumdan aktif duruma geçerek sürecin ilerlemesi ve yürütülmesi önemli bir parçasını oluşturur (Dağdeviren, 2021).

Çizelge 2.4. Apoptozda görevli Kaspazlar (Huerta vd., 2005).

Kaspaz	İşlev	Düzenleyici birim
<u>Sitokin İşlemciler</u>		
Kaspaz-1	İnterlökin dönüştürücü enzim 1	CARD
Kaspaz-4	-	CARD
Kaspaz-5	-	
Kaspaz-11	-	
Kaspaz-12	ER stresi tarafından salınan ve kalsiyum tarafından aktive edilen Kaspaz-3'ü uyarır	
Kaspaz-13	-	
Kaspaz-14	-	
<u>Aktivatör Kaspazları</u>		
Kaspaz-2	Mitokondriyal sitokrom c salınımına aracılık eder	CARD
Kaspaz-8	Dışsal yol	DED
Kaspaz-9	İçsel yol	CARD
Kaspaz-10	Dışsal yol	DED
<u>Cellat Kaspazlar</u>		
Kaspaz-3	Aktive edildikten sonra hücre apoptoza uğramaya mahkumdur.	
Kaspaz-6	-	
Kaspaz-7	-	

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma 01.01.2021 ile 01.01.2022 tarihleri arasında, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Endoskopi bölümünde kolonoskopi işlemi yapılan hastalardan rastgele seçilen 55 hasta ile yapılmıştır. Bu hastalardan eksize edilen 156 kolon polipi inceleme kapsamına alınmıştır. Hastalara ait kolonoskopi bulgularını içeren kolonoskopi raporları incelenerek polip saptanmayan hastalar kapsam dışında bırakılmıştır.

Polip saptanan hastaların, polip sayısı, polip şekli, lokalizasyonu, polip boyutu ile kanser açısından bulgu varlığı dikkate alınarak incelendi. Hastaların demografik verileri, kolonoskopi yapılma endikasyonları, tam kan sayımı, biyokimya testleri, CEA, Ca 125, CA19-9 gibi tümör öncü belirteçleri kontrol edildi. Neoplastik polip varlığı açısından hastaların bilgileri araştırıldı. Adenomatöz poliplerin çeşitlerine göre tubuler adenom, villöz adenom, tubulovillöz adenom tiplerinden hangileri olduğu kaydedildi.

Doku takibi sonrasında elde edilen parafin bloklardan yapılan 4µ kalınlığındaki kesitler, pozitif ve negatif kontroller eklenerek oluşturulan slaytlar ile çalışma yapıldı. İmmünohistokimyasal boyama işlemi için elde immünohistokimya boyama seti, Ventana Benchmark XT ve Ventana Benchmark Ultra kapalı sistem otomatik boyama cihazları kullanıldı.

Bcl-2, Bax, Kaspaz 3 ve p53 apoptotik belirteç ekspresyonu, biotin-streptavidin immünohistokimyasal yöntemi ile değerlendirildi.

- Deparafinizasyon
- Hidratasyon
- PBS (Fosfat buffer salin) ile yıkama
- Antijen retrieval (Mikro dalga ile 3x5 dakika kaynatma)
 - Azalan solusyonun yerine tekrar antijen retrieval solusyonu olan Sitrik asit (sitrata buffer) ekleyip tekrar 5 dakika kaynatma
- 20 dakika oda ısısında dokuların soğumasını sağlamak
- PBS'te yıkama

- %3 H₂O₂ (hidrojen peroksit) ile 20 dakika inkübasyon (Endojen peroksidazları bloklama)
- PBS te yıkama
- **UV bloklama (5 dk)**
- Primer antikör (oda sıcaklığında 45 dakika inkübasyon)
- 3x5 dk PBS
- **Sekonder antikör (30 dk)**
- 3x5 dk PBS
- **Streptavidin Peroksidaz (Deteksiyon Sistemi) (30 dk)**
- 3x5 dk PBS
- Kromojen uygulama (Mikroskop altında reaksiyon kontrol edilerek)
- 3x5 dk PBS
- Mayer Hematoksilen ile Zıt boyama

p53, Bcl-2, Kaspaz 3, Bax immünohistokimyasal belirleyicilerinin hücre çekirdeklerini boyaması ile pozitif olarak değerlendirildi. Boyanan hücre sayısının belirlenmesinde, boyanmanın kategorize edilmesinde ışık mikroskobu ve Panoramic desk 3D Histech görüntüleme cihazı kullanıldı. Boyama değerlendirilirken; %1'den az ise (-) Boyanma yok %1 ve üst boyanmalar pozitif olarak kabul edildi. %1-10 ise %10 boyanma, %10-30 arası boyanma, %50 ve üstü boyanma olarak 4 kategoride sınıflandırıldı.

Etik kurul formu

Bu tez çalışması Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.04.2022 tarihli, 2022/07-12 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23 istatistik yazılım programı kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (Chisquare) testi, T testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bu testler sonucunda p (olasılık) değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

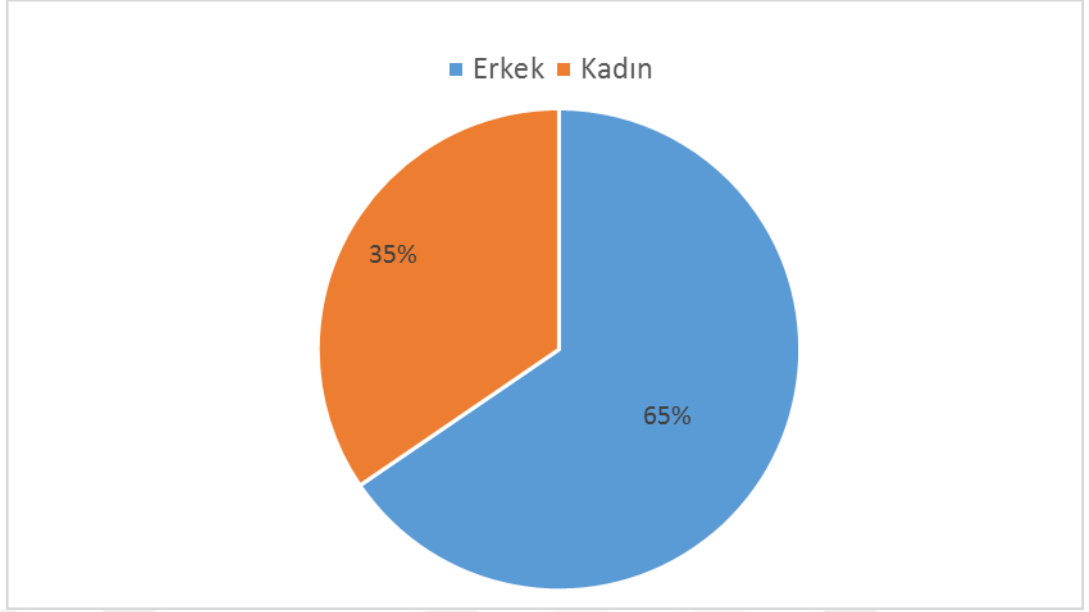
Çalışma Aksaray Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Arşivinde bulunan Ocak 2021-Ocak 2022 yılları arasında, kolonoskopi işlemleri sonucunda polip tespit edilen ve polipektomi yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Polipektomi gerçekleştirilmiş, polipektomi materyali patoloji laboratuvarına gönderilen, patoloji raporu sonucunda Tubuler adenom tanısı almış, 55 olgu ve 10 adet normal kolon mukozasını içeren parafin bloklardan 156 polip örneği çalışma kapsamına alındı.

Çalışma kapsamında kolon poliplerinin karsinomunda apoptotik indeksin (TUNEL indeksi) ile Bcl-2, Bax, Kaspaz 3 ve p53 gibi proapoptotik proteinlerin immünohistokimyasal ekspresyonu araştırıldı. Bunun yanı sıra klinikopatolojik değişkenler arasındaki olası tüm ilişkileri ayrıca hastalıkların sağ kalımları incelendi.

İmmünohistkimya boyanması uygulanan slaytlardaki hücrelerin çekirdek boyanması pozitif olarak değerlendirildi. Boyama sonrası değerlendirmede %1'den az boyanma görülen hücreler negatif boyanma yok, boyanan hücre sayısı %1 ve %10 arası boyanma %10 pozitif, %10 ve %30 arası boyanma %10-%30 pozitif, %30 ve üstü boyanma ise %50 boyanma olarak kabul edildi.

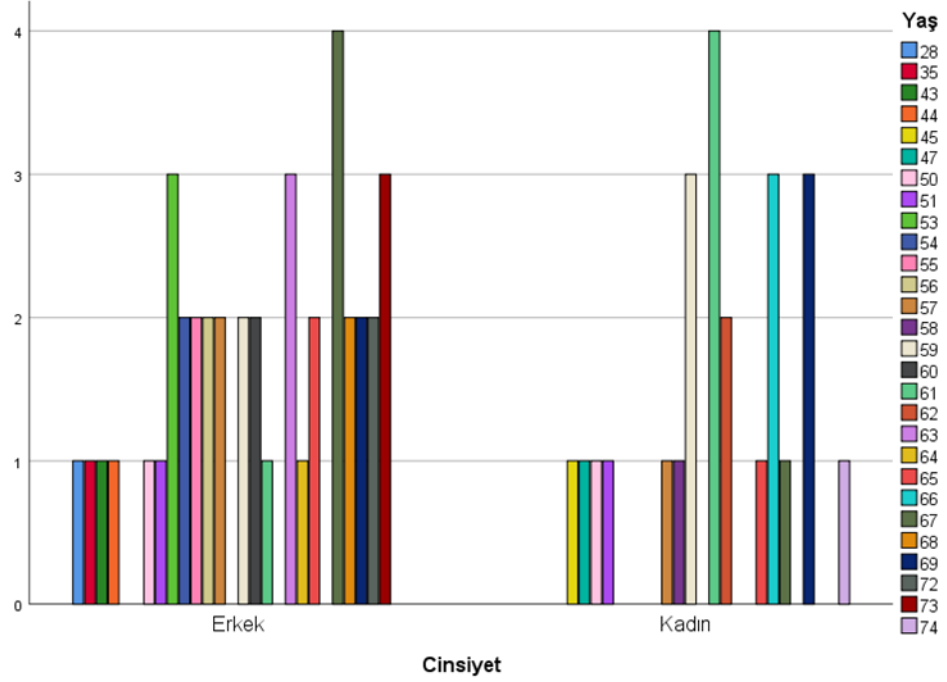
İstatistiksel değerlendirme: Değerlendirmeye alınan vakaların tamamı p53, Bax, Bcl-2 ve Kaspaz 3 antikorları ile boyanma özellikleri açısından karşılaştırılarak istatistiksel analizler yapıldı. Ki-kare testi niteliksel verilerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Sayımla elde edilen veriler % olarak ifade edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak değerlendirildi.

Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de görüldüğü üzere çalışma kapsamına alınan, polip saptanan toplam 55 hastanın 36'sı (%65,5) erkek, 19'u (%34,5) kadın hasta olan 28-74 yaş arasındaki kişilerin histopatolojik bulguları değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 59,9 idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 59,3 iken kadın hastaların yaş ortalaması 60,8 olarak hesaplandı.



Şekil 4.1. Çalışmadaki hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.

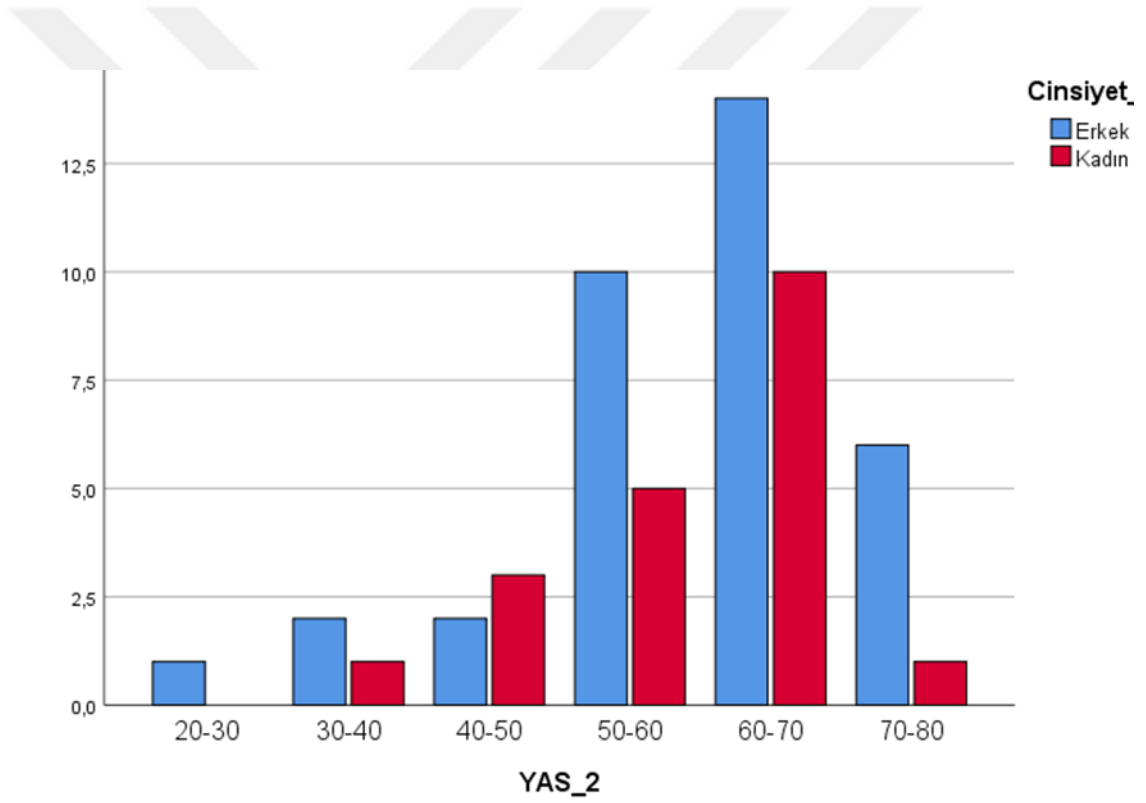
Çalışma kapsamına alınan hastaların yaş aralığına bakıldığında, Şekil 4.3’de görüldüğü üzere, ağırlıklı olarak 24’ünün (%43,6) 60-70 yaş aralığında olduğu, 15’inin (%27,3) 50-60 yaş aralığında, 7’sinin (%12,7) 70-80 yaş aralığında, 5’inin (%9,1) 40-50 yaş aralığında, 3’ünün (%5,5), 30-40 yaş aralığında, 1 kişinin de (%1,8) 20-30 yaş aralığında olduğu görüldü.



Şekil 4.2. Çalışmadaki hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.

Çizelge 4.1. Çalışmadaki hastaların cinsiyet ve yaş aralığına göre dağılımı.

	Yaş Aralığı	n, (%)	P değeri
Yaş	20-30	1 (1,8)	0,606
	30-40	3 (5,5)	
	40-50	5 (9,1)	
	50-60	15 (27,3)	
	60-70	24 (43,6)	
	70-80	7 (12,7)	
Cinsiyet	Erkek	36 (65,5)	
	Kadın	19 (34,5)	

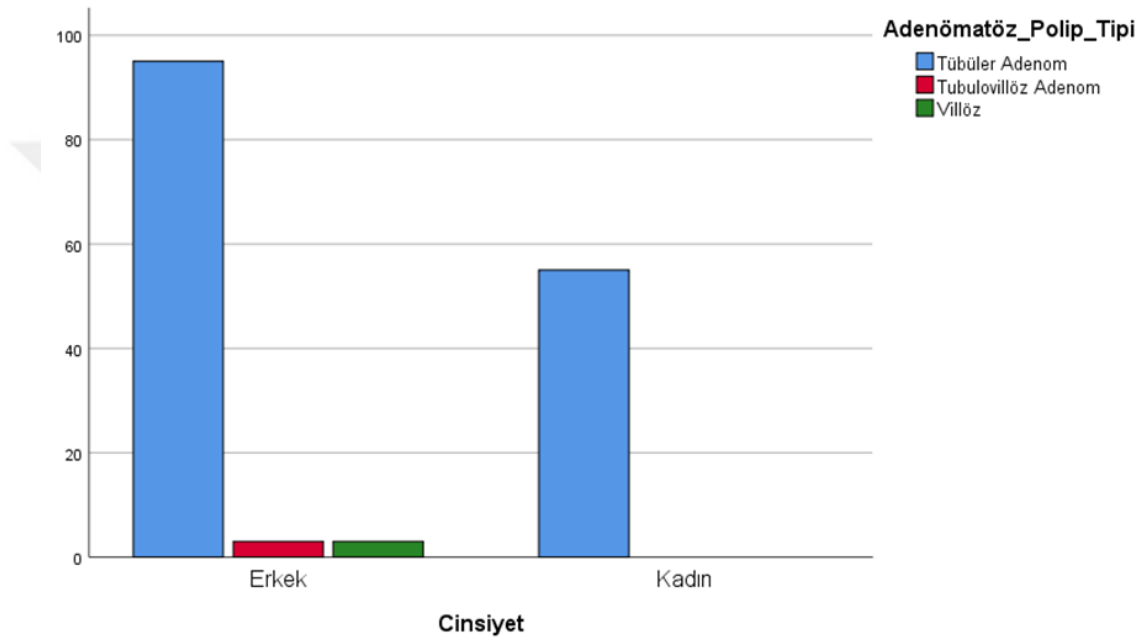


Şekil 4.3. Çalışmadaki hastaların yaş aralığı.

Şekil 4.2, Çizelge 4.1 ve Şekil 4.3’de görüldüğü üzere çalışma kapsamına alınan hastaların ağırlıklı olarak 60-70 yaş aralığında olduğu, ağırlıklı olarak erkek hastaların bulunduğu hastalardan erkek 60 ve 50 yaş aralığındaki hastaların bulunduğu görülmüştür. 60-70 yaş aralığındaki kadın hastaların da çalışma grubunda ağırlıklı olarak bulunduğu görülmüştür.

Çizelge 4.2. Kolon poliplerinin tanısal olarak dağılımı.

	Erkek, n(%)	Kadın, n(%)	Polip Sayısı n(%)	P değeri
Tübüler Adenom	101 (63,9)	55 (34,8)	156 (98,7)	0,183
Tubulovillöz Adenom	1 (0,63)	-	1 (0,6)	
Villöz Adenom	1 (0,63)	-	1 (0,6)	
Total	103	55	158 (100,0)	



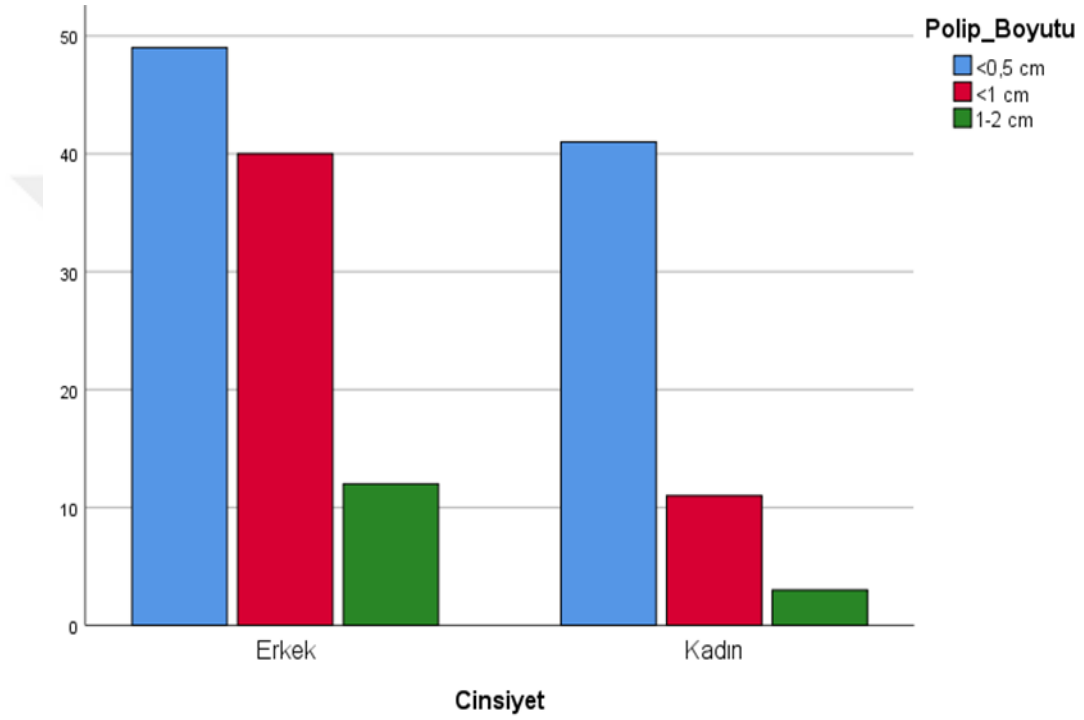
Şekil 4.4. Kolon poliplerinin tanısal olarak dağılımı

Çalışma kapsamına alınan hastaların, kolonoskopi işlemi sonrasındaki alınan poliplerinin Çizelge 4.2 ve Şekil 4.4’de cinsiyete göre tanısal dağılımına bakıldığında, 156’sının (%98,7) tubuler adenom tanısı aldığı, 1’inin (0,63) tubulovillöz adenom, 1’inin (0,63) villöz adenom tanısı aldığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Çalışma kapsamına alınan, Çizelge 4,3 ve Şekil 4.5’de tubuler adenom tanısı almış hastaların, cinsiyet ve polip boyutlarına göre sınıflandırıldığında, 90’ının (%57,7) 0,5 cm’den küçük boyuttaki polipleri olduğu, 51’inin (%32,7) 0,5-1 cm boyutları arasında polipleri olduğu, 15’nin (%9,6) 1-2 cm çapında polipleri olduğu, polip boyutundaki poliplere sahip olduğu gözlemlenmiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.3. Cinsiyet ile polip sayısı ve polip boyutunun karşılaştırılması.

	Erkek, n(%)	Kadın, n(%)	Polip Sayısı n(%)	P değeri
<0,5 cm	49(48,5)	41(74,5)	90 (57,7)	0,07
0,5-1 cm	40(39,6)	11(20)	51(32,7)	
1-2 cm	12(11,9)	3(5,45)	15(9,6)	
Total	101	55	156 (100,0)	

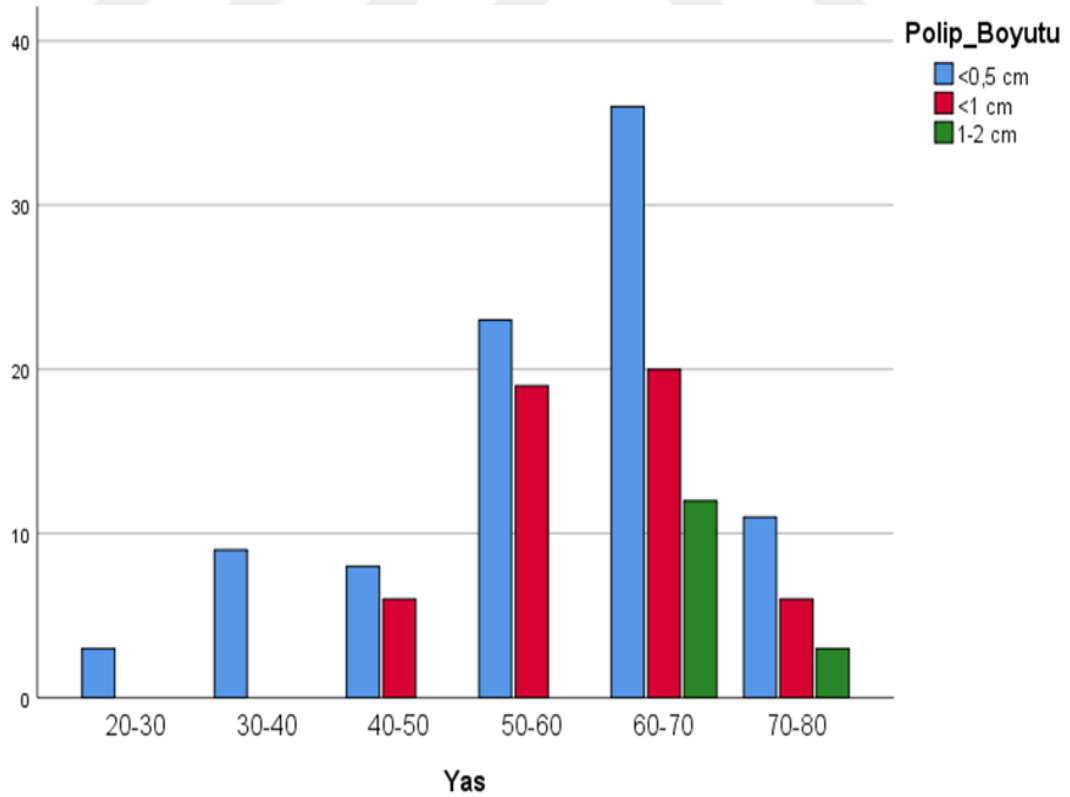


Şekil 4.5. Cinsiyet ile polip boyutunun karşılaştırılması

Çizelge 4.4. Yaş ile polip sayısı ve polip boyutunun karşılaştırılması.

		<0,5 cm, n(%)	<1 cm, n(%)	1-2 cm, n(%)	Total	P Değeri
Yaş	20-30	3 (1,9)	0	0	3	0,013
	30-40	9 (5,7)	0	0	9	
	40-50	8 (5,1)	6 (3,8)	0	14	
	50-60	23 (14,7)	19 (12,1)	0	42	
	60-70	36 (23,1)	20 (12,8)	12 (7,6)	68	
	70-80	11 (7,05)	6 (3,8)	3 (1,9)	20	
Total		90	51	15	156	

Çalışma kapsamına alınan tubuler adenom tanısı almış hastaların, Çizelge 4.4 ve şekil 4.6’da yaş aralığı ile polip boyutu ve polip sayısına bakıldığında, 20-30 yaş aralığındaki 1 hastada 3 polip saptanmış, bu poliplerin 3 (%1,9) 0,5 cm’den küçük olduğu, görülmüştür. 30-40 yaş aralığındaki 3 hastada 9 polip saptanmış, bu poliplerin 9 (%5,76) 0,5 cm’den küçük olduğu, görülmüştür. 40-50 yaş aralığındaki 5 hastada 14 polip saptanmış, bu poliplerin 8’inin (%5,12) 0,5 cm’den küçük olduğu, 6’sının (%3,8) 1 cm’den küçük olduğu görülmüştür. 50-60 yaş aralığındaki 15 hastada 42 polip saptanmış, bu poliplerin 23’ünün (%14,7) 0,5 cm’den küçük olduğu, 19’unun (%12,1) 1 cm’den küçük olduğu görülmüştür. En yüksek polip sayısının 60-70 yaş aralığındaki 24 hastada 68 polip saptanmış, bu poliplerin 36’sının (%23,1) 0,5 cm’den küçük olduğu, 20’sinin (%12,8) 1 cm’den küçük olduğu, 12’sinin (%7,69) 1-2 cm aralığında olduğu görülmüştür. 70-80 yaş aralığındaki 7 hastada 20 polip saptanmış, bu poliplerin 11’inin (%7,05) 0,5 cm’den küçük olduğu, 6’sının (%3,8) 1 cm’den küçük olduğu, 3’ünün (%19) 1-2 cm aralığında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda yaş ile polip boyutu ve sayısının karşılaştırılmasında yaş ile polip sayısının arttığı gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).



Şekil 4.6. Yaş ile polip sayısı ve polip boyutunun karşılaştırılması.

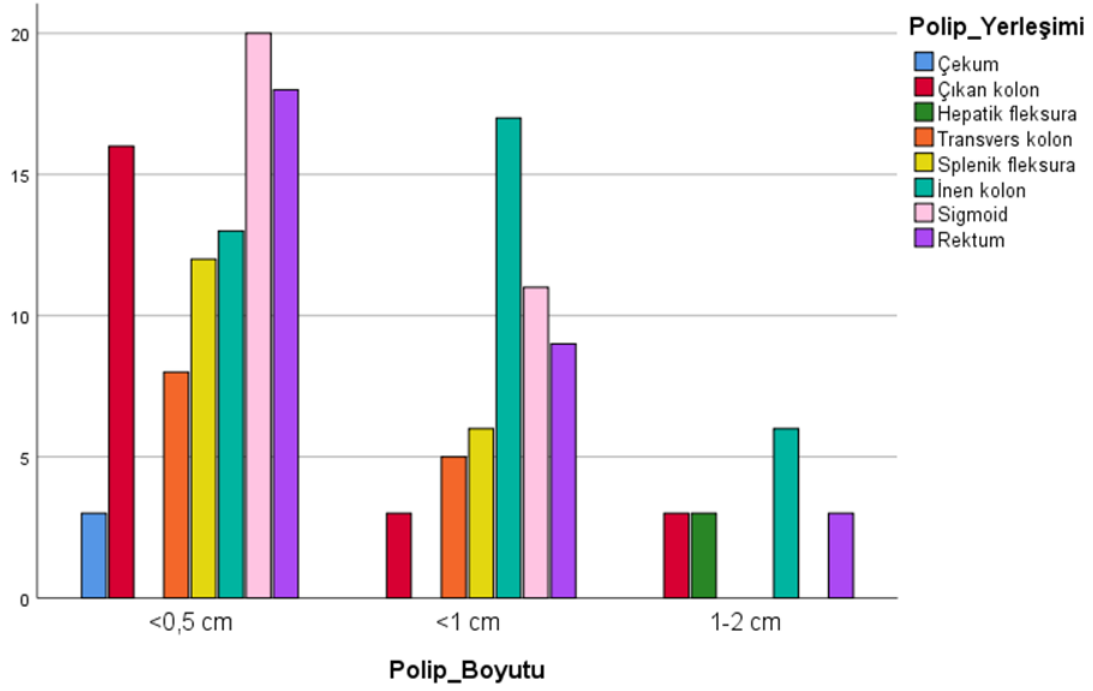
Çizelge 4.5. Polip boyutu ve polip yerleşiminin karşılaştırılması.

	<0,5 cm, n(%)	<1 cm, n(%)	1-2 cm, n(%)	Total	P değeri
Çekum	3 (1,9)	-	-	3 (1,9)	0,000
Çıkan kolon	16 (10,2)	3 (1,9)	3 (1,9)	22 (14,1)	
Hepatik fleksura	-	-	3 (1,9)	3 (1,9)	
Transvers kolon	8 (5,12)	5 (3,20)	-	13 (8,3)	
Splenik fleksura	12 (7,7)	6 (3,8)	-	18 (11,5)	
İnen kolon	13 (8,3)	17 (10,8)	6 (3,84)	36 (23,1)	
Sigmoid	20 (12,8)	11 (7,05)	-	31 (19,9)	
Rektum	18 (11,5)	9 (5,76)	3 (1,9)	30 (19,2)	
Total	90 (57,7)	51 (35,2)	15 (9,6)	156	

Çalışma kapsamına alınan hastaların, Çizelge 4.5 ve şekil 4.7’de polip boyutu ve polip yerleşimine bakıldığında, 0,5 cm’den küçük 20 adet polipin (%12,8) sigmoid kolonda, 0,5 cm’den küçük 18 polipin (%11,5) rektumda, 0,5-1 cm boyutları arasında 17 polipin (%10,8) inen kolonda, 0,5 cm’den küçük 16 polipin (%10,2) çıkan kolonda, 0,5 cm’den küçük, 13 polipin (%8,3) inen kolonda, 0,5 cm’den küçük 12 polipin (%7,7) splenik fleksurada, 0,5-1 cm boyutları arasında 11 polipin (%7,05) sigmoid kolonda olduğu görüldü.

Çalışma kapsamında incelenen poliplerin, 90 (%57,7)’inin 0,5 cm’den küçük olduğu, 51 (%35,2) ’inin 0,5-1 cm aralığında olduğu, 15 (%9,6) ’inin 1-2 cm boyutlarında olduğu görülmüştür. Polip gözlemlenen, inen kolon 36 polip (%23,1), sigmoid kolon 31 polip (%19,9), rektum 30 polip (%19,2), çıkan kolon 22 polip (%14,1), splenik fleksura 18 polip (11,5) ve transvers kolon 13 polip (%8,3), çekum ve heptatik fleksura da 3’er adet polipin (%1,9) bulunduğu görülmüştür.

Çalışma kapsamına alınan hastaların, Çizelge 4.5 ve Şekil 4.7’de polip boyutu ve polip yerleşimine bakıldığında, 0,5 cm’den küçük poliplerin en çok sigmoid kolonda, 0,5-1 cm aralığındaki poliplerin inen kolonda, 1-2 cm aralığındaki poliplerin inen kolonda bulunduğu görülmüştür.



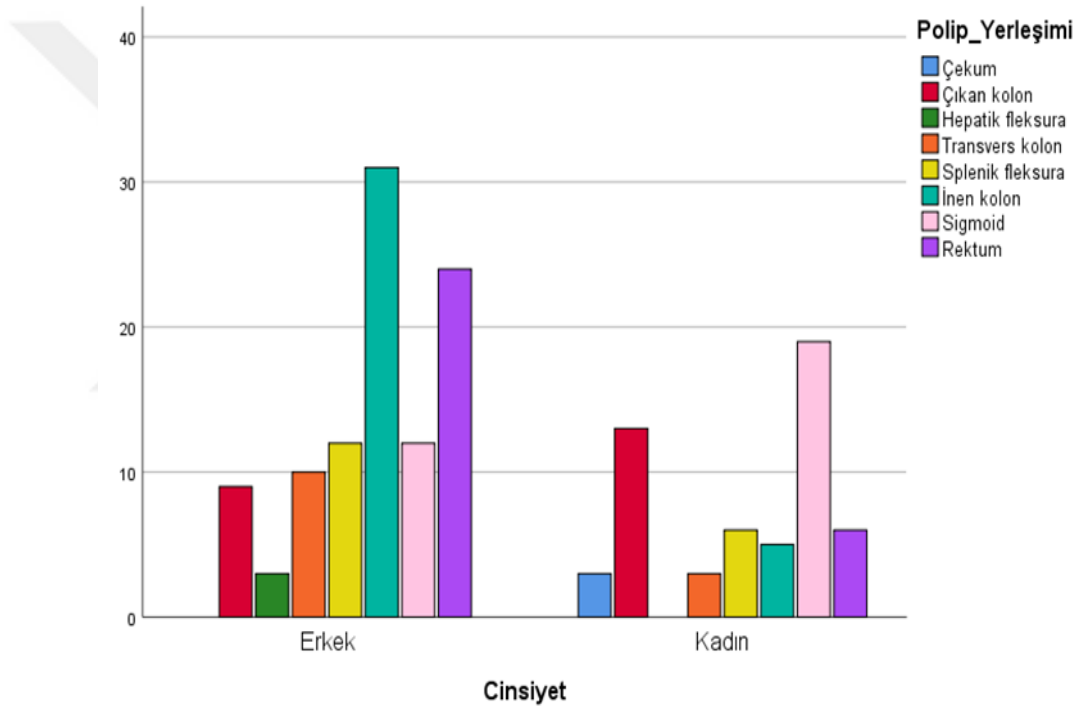
Şekil 4.7. Polip boyutu ve polip yerleşimi.

Çizelge 4.6. Cinsiyet ile polip tutulum yerlerinin analizi.

	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)	Total	P değeri
Çekum	-	3 (1,9)	3 (%1,9)	0, 087
Çıkan kolon	9 (5,7)	13 (8,3)	22 (%14,1)	
Hepatik fleksura	3 (1,9)	-	3 (%1,9)	
Transvers kolon	10 (6,4)	3 (1,9)	13 (%8,3)	
Splenik fleksura	12 (7,7)	6 (3,8)	18 (%11,5)	
İnen kolon	31 (19,8)	5 (3,2)	36 (%23,1)	
Sigmoid	12 (7,7)	19 (12,1)	31 (%19,9)	
Rektum	24 (15,3)	6 (3,8)	30 (%19,2)	
Total	101 (64,7)	55 (35,2)	156 (%100)	

Çalışma kapsamına alınan 55 hastadan, kolonoskopi sonrası toplam 156 polip saptandı. Çizelge 4.6 ve Şekil 4.8’de cinsiyet ile polip tutulum yerlerinin analizine bakıldığında, 38 hastada (%69) birden çok polip mevcuttu. Hastaların ortalama polip sayısı $1,44 \pm 0,69$ polip (minimum=1, maksimum=5) idi. Çalışma kapsamına alınan poliplerin, 36’sı (%23,1) inen kolonda olup bunların 31’i (%19,9) erkek, 5’i (%3,2) kadın hastalarda olduğu görülmüştür. 31 polipin (%19,9) sigmoid kolonda olup, bunların 12’sinin (%7,7) erkek, 19’unun (12,1) kadın hastalarda olduğu görülmüştür.

30 polipin (%19,2) rektumda olduğu, bunların 24'ünün (%15,3) erkek, 6'sının (%3,8) kadın hastalarda olduğu görülmüştür. 22 polipin (%14,1) çıkan kolonda olduğu, bunların 9'unun (%5,7) erkek, 13'ünün (%8,3) kadın hastalarda olduğu görülmüştür. 18'i (%11,5) splenik fleksurada olduğu, bunların 12'sinin (%7,7) erkek, 6'sının (%3,8) kadın hastalarda olduğu görülmüştür. 13'ü (%8,3) transevers kolonda olduğu, bunların 10'unun (%6,4) erkek, 3'ünün (%1,9) kadın hastalarda olduğu görülmüştür. 3'ü (%1,9) hepatik fleksurada olduğu, bunların 3'ünün (%1,9) erkek hastalarda olduğu görülmüştür. 3'ü (%1,9) çekum yerleşimli olduğu, bunların 3'ünün (%1,9) kadın hastalarda olduğu görülmüştür. Cinsiyet ile polip tutulum yerlerinin karşılaştırılmasına baktığımızda, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı saptandı ($p>0,05$).



Şekil 4.8. Kolon yerleşimli poliplerin analizi.

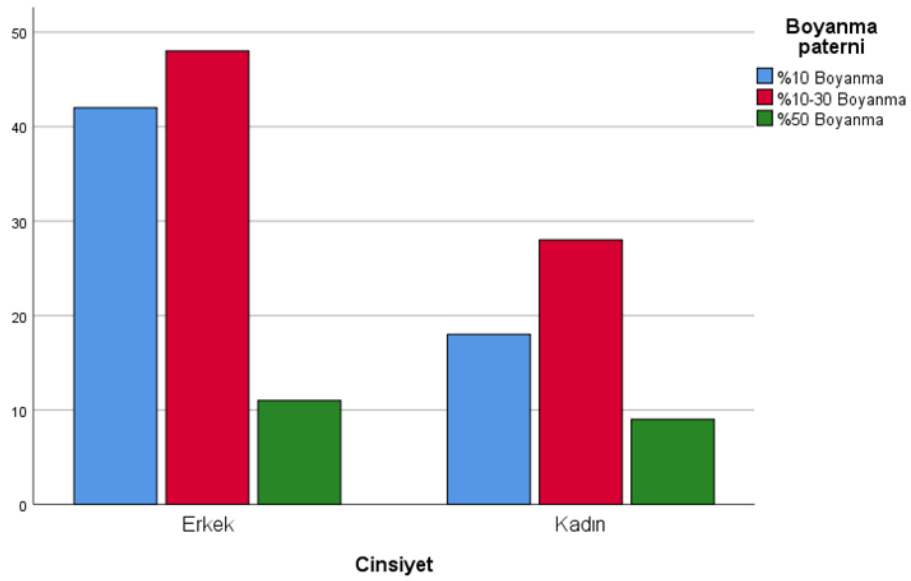
Çalışma kapsamında değerlendirilen erkek ve kadın hastaların, Şekil 4.8'de polip yerleşimlerine bakıldığında, erkek hastaların inen kolon, rektum ve sigmoid yerleşimli, kadın hastaların sigmoid, çıkan ve rektum bölgelerinde yerleşimli olduğu görüldü. Bu verilere göre kolon polipleri çekuma doğru polip görülme sıklığı azalmaktadır. Cinsiyet ile polip tutulum yerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0,05$).

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların yaş gruplarına göre polip tutulum yerlerinin analizine Çizelge 4.7 de görüldüğü üzere, inen kolon 36(%23), sigmoid 31(%19)ve rektumda 30(%19) olarak gözlemlendi.(p<0,05).

Çizelge 4.7. Yaş gruplarına göre polip tutulum yerlerinin analizi.

	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80<c x	Total	P değeri
Çekum	0	0	0	3	0	0	3 (%1,9)	0, 001
Çıkan kolon	0	0	2	6	12	2	22 (%14,1)	
Hepatik fleksura	0	0	0	0	3	0	3 (%1,9)	
Transvers kolon	0	0	0	5	5	3	13 (%8,3)	
Splenik fleksura	0	0	6	6	6	0	18 (%11,5)	
İnen kolon	3	3	0	5	16	9	36 (%23,1)	
Sigmoid	0	3	6	8	14	0	31 (%19,9)	
Rektum	0	3	0	9	12	6	30 (%19,2)	
Total	3 (%1,9)	9 (%5,7)	14 (%8,97)	42 (%26,9)	68 (%43,58)	20 (%12,82)	156 (%100)	

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile p53 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanma oranına, Şekil 4.10 ve Çizelge 4.8'e bakıldığında, tüm hastalarda pozitif boyanma gözlemlendiği, erkek hastalardaki 42 (%26,9) polipin %10 pozitif boyandığı, 48 (%30,8) polipin %10-30

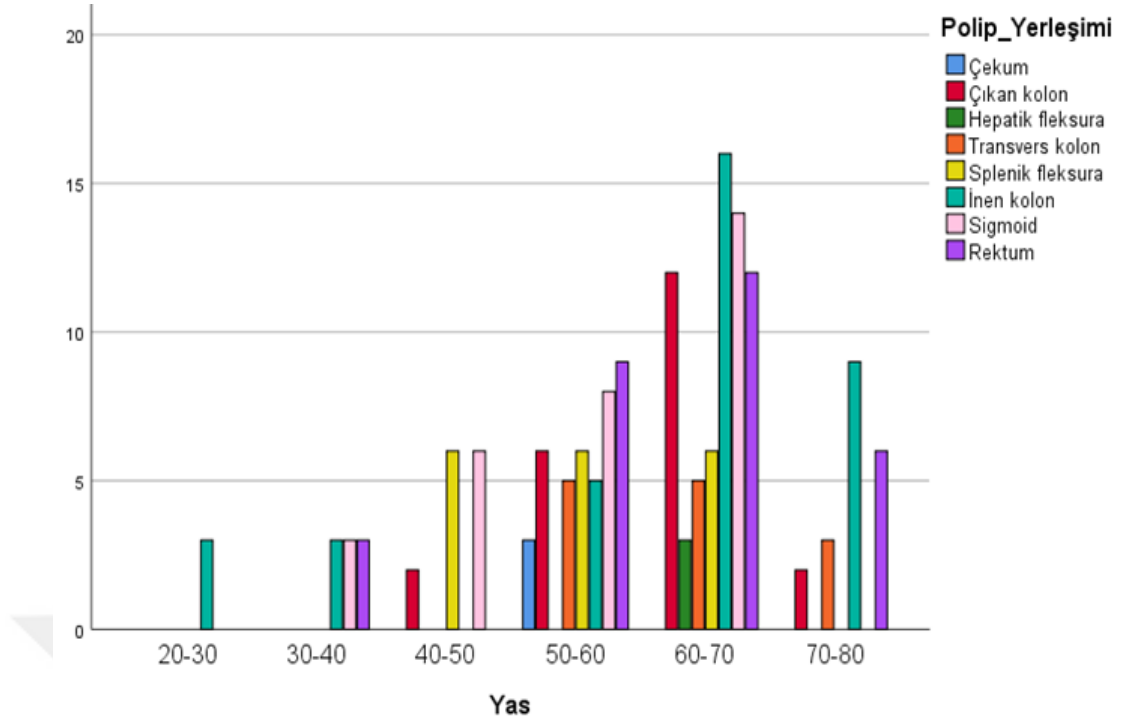


Şekil 4.9. Yaş gruplarına göre polip tutulum yerlerinin analizi.

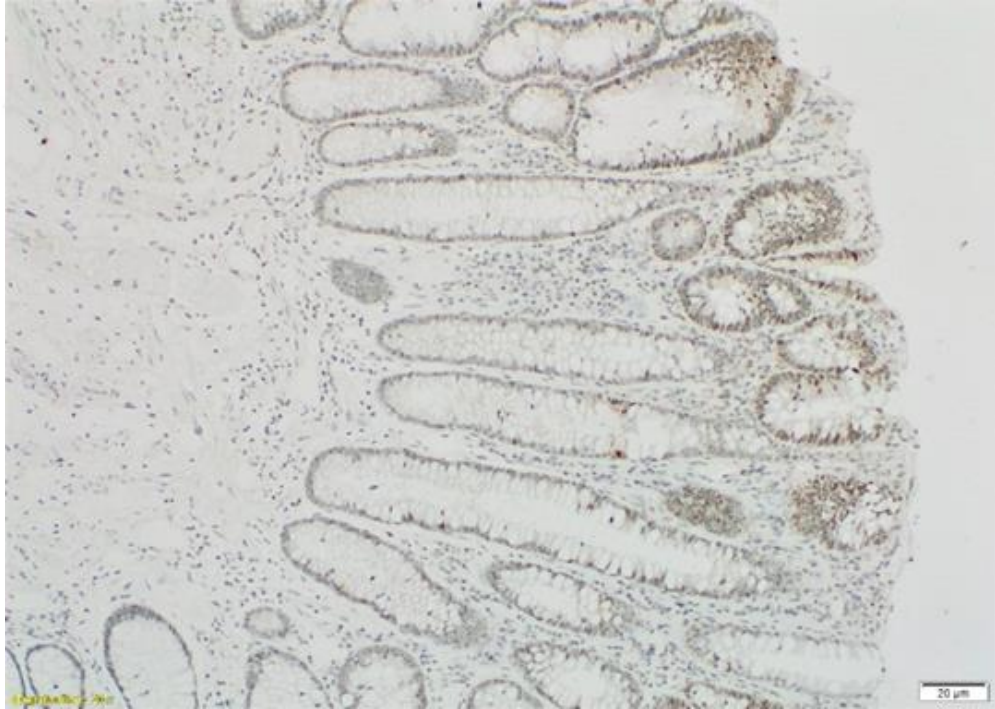
Çizelge 4.8. Cinsiyete göre poliplerin P53 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanması.

	Erkek, n(%)	Kadın, n(%)	Total n(%)	P değeri
(-) Boyanma Yok	-	-	-	0,440
%10 Boyanma	42 (26,9)	18(11,5)	60 (38,4)	
%10-30 Boyanma	48 (30,8)	28(17,9)	76 (48,7)	
%50 Boyanma	11 (7,05)	9(5,76)	20(12,8)	
Total	101	55	156 (100,0)	

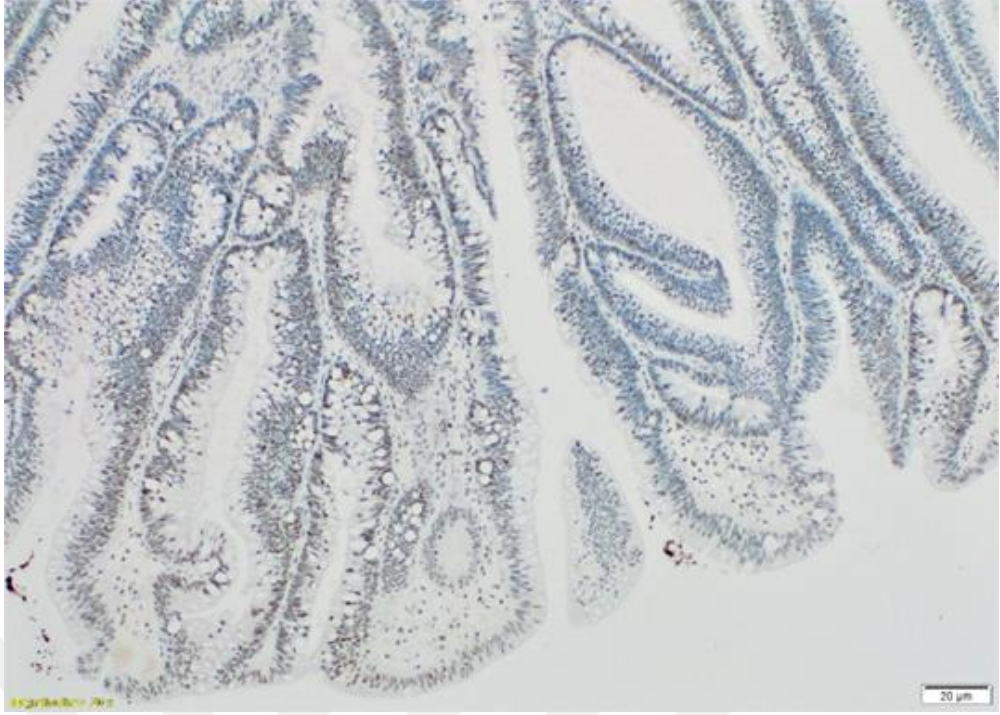
arasında pozitif boyandığı, 11 (% 7,05) polipin %50 pozitif boyandığı görüldü. Kadın hastalardaki, 18 (%11,5) polipin %10 pozitif boyandığı, 28 (%17,9) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı, 9 (%5,76) polipin %50 arasında pozitif boyandığı saptandı. Ağırlıklı olarak 60-70 yaş aralığındaki hastalarda, polip yerleşim yoğunluğunun diğer yaş gruplarındaki hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. 50-60 yaş aralığındaki hastaların 60-70 yaş aralığındaki hastalardan sonra en yoğun polip rastlanan hasta grubu olduğu görülmüştür. Tüm poliplerin boyanma gösterdiği boyanma görülmeyen polipin olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).



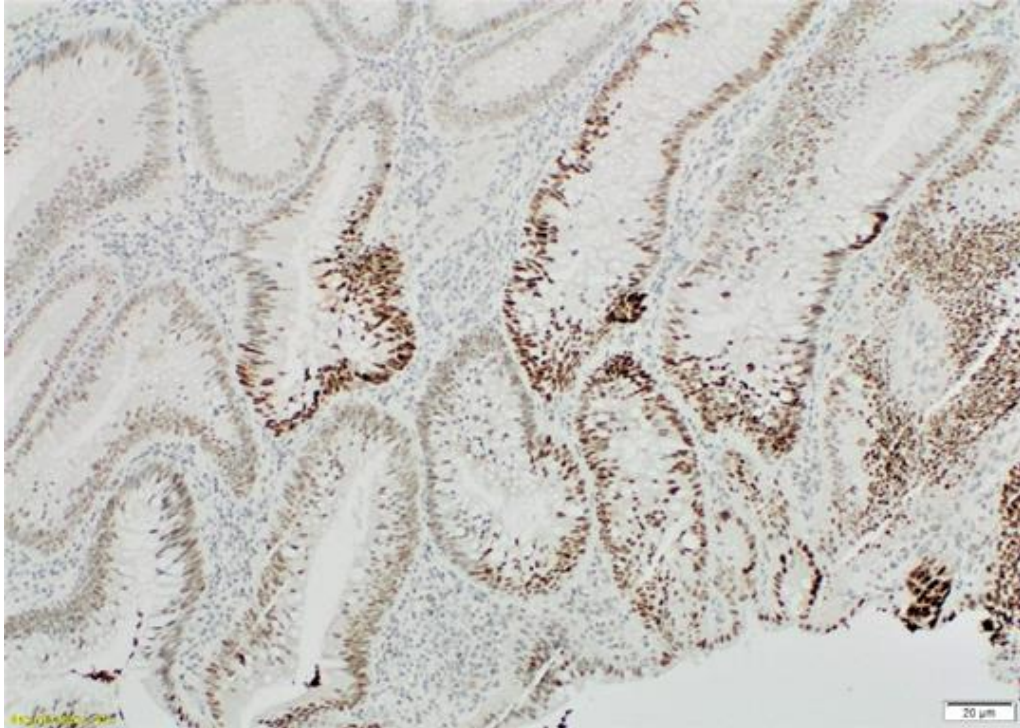
Şekil 4.10. Cinsiyete göre poliplerin P53 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanması.



Şekil 4.11. P53 antikoruna %10 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).



Şekil 4.12. P53 antikoru %10-30 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).

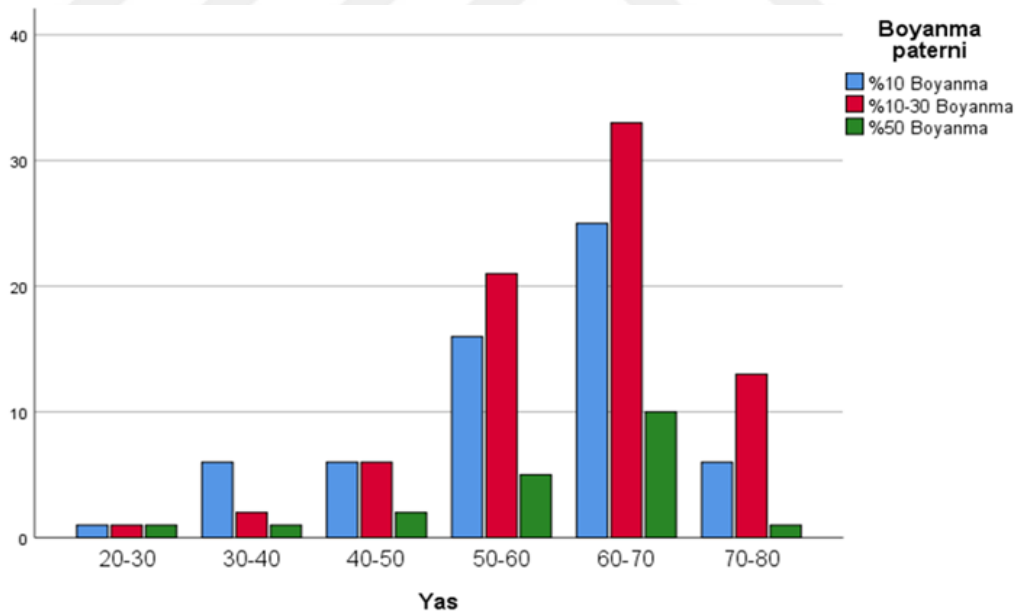


Şekil 4.13. P53 antikoru %50 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).

Çizelge 4.9. Yaş aralığına göre p53 antikoru ile immünohistokimyasal boyanma.

	20-30 n(%)	30-40 n(%)	40-50 n(%)	50-60 n(%)	60-70 n(%)	70-80 n(%)	Total n(%)	P değeri
(-) Boyanma Yok	-	-	-	-	-	-	-	0, 705
%10 Boyanma	1 (0,64)	6 (3,84)	6 (3,84)	16 (10,25)	25 (16,02)	6 (3,84)	60 (38,4)	
%10-30 Boyanma	1 (0,64)	2 (1,28)	6 (3,84)	21 (13,46)	33 (21,15)	13 (8,33)	76 (48,7)	
%50 Boyanma	1 (0,64)	1 (0,64)	2 (1,28)	5 (3,20)	10 (6,41)	1 (0,64)	20 (12,8)	
Total	3	9	14	42	68	20	156	

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların p53 antikorusunun immünohistokimyasal boyanmasına Çizelge 4,9’da bakıldığında, 60-70 yaş aralığındaki hastalara ait, 25 (%16,02) polipin %10 pozitif boyandığı, 33 (%21,15) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı, 50-60 yaş aralığındaki hastalara ait 25 (%16,02) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı görüldü ($p>0,05$).



Şekil 4.14. Yaş aralığına göre p53 antikoru ile immünohistokimyasal boyanma.

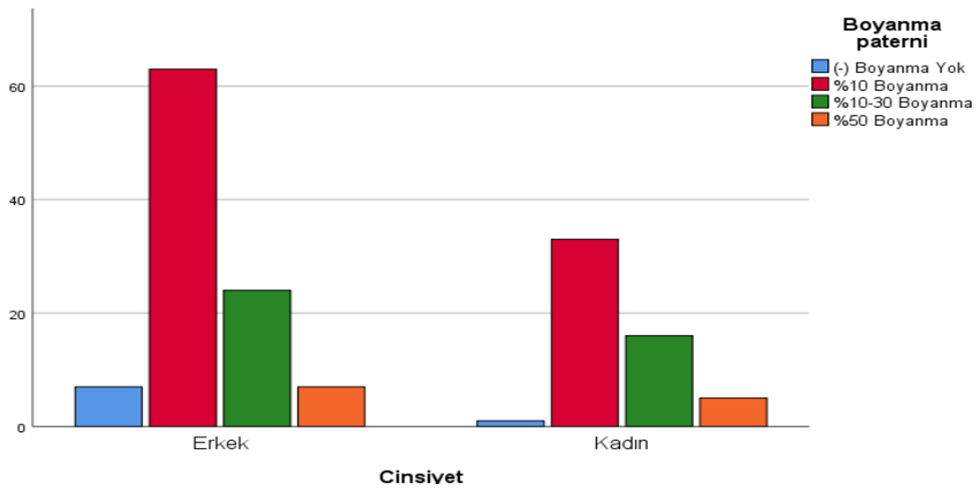
Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile p53 antikoru boyanma oranına Şekil 4.14’de bakıldığında, tüm yaş gruplarında pozitif boyama saptandığı, yoğun olarak 50-60, 60-70, 70-80 yaş aralığında %10-30 arasında pozitif boyandığı saptandı.

Çizelge 4.10. Cinsiyete göre poliplerin Bax antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.

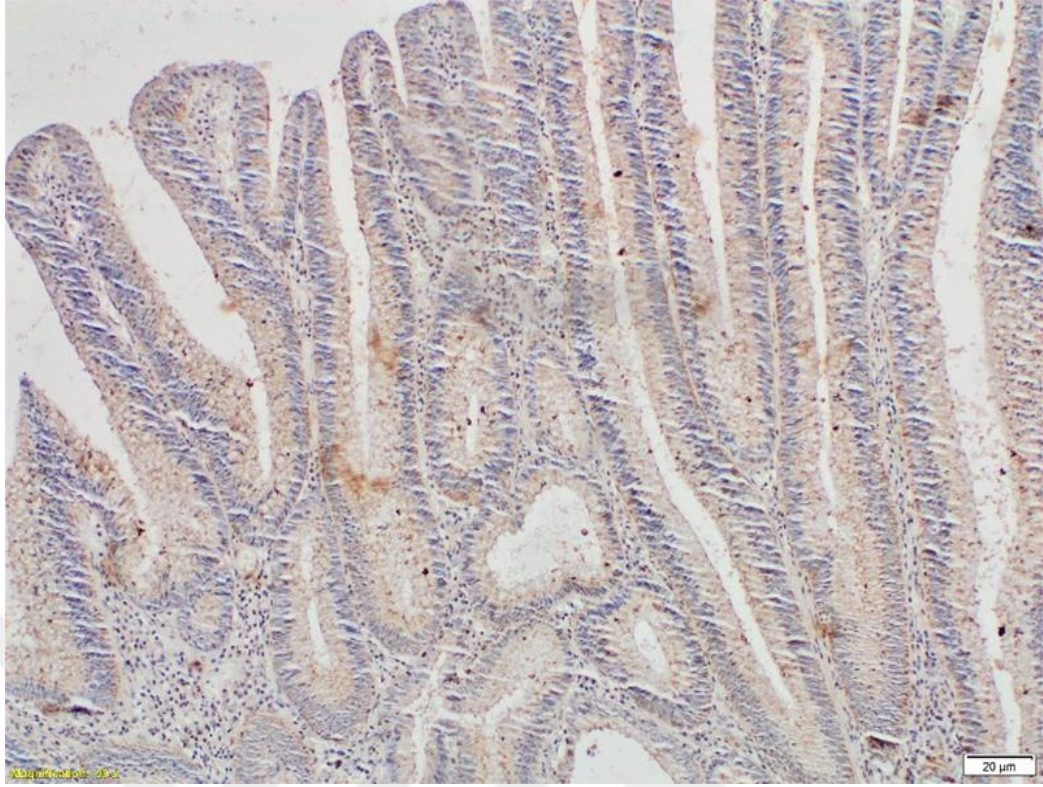
	Erkek, n(%)	Kadın, n(%)	Total n(%)	P değeri
(-) Boyanma Yok	7 (4,5)	1 (0,64)	8 (5,1)	0,483
%10 Boyanma	63 (40,3)	33 (21,1)	96 (61,5)	
%10-30 Boyanma	24 (15,3)	16 (10,2)	40 (25,6)	
%50 Boyanma	7 (4,5)	5 (3,2)	12 (7,7)	
Total	101	55	156 (100,0)	

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Bax antikoru boyanma oranına Çizelge 4.10’da bakıldığında, erkek hastalardaki 7 (%4,5) polipte boyanma tespit edilmedi. 63 (%40,3) polipin %10 pozitif boyandığı, 24 (%15,3) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı, 7 (%4,5) polipin %50 pozitif boyandığı görüldü. Kadın hastalardaki, 1 (%0,64) polipte boyanma tespit edilmedi. 33 (%21,1) polipin %10 pozitif boyandığı, 16 (%10,2) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı, 5 (%3,2) polipin %50 arasında pozitif boyandığı, saptandı ($p>0,05$).

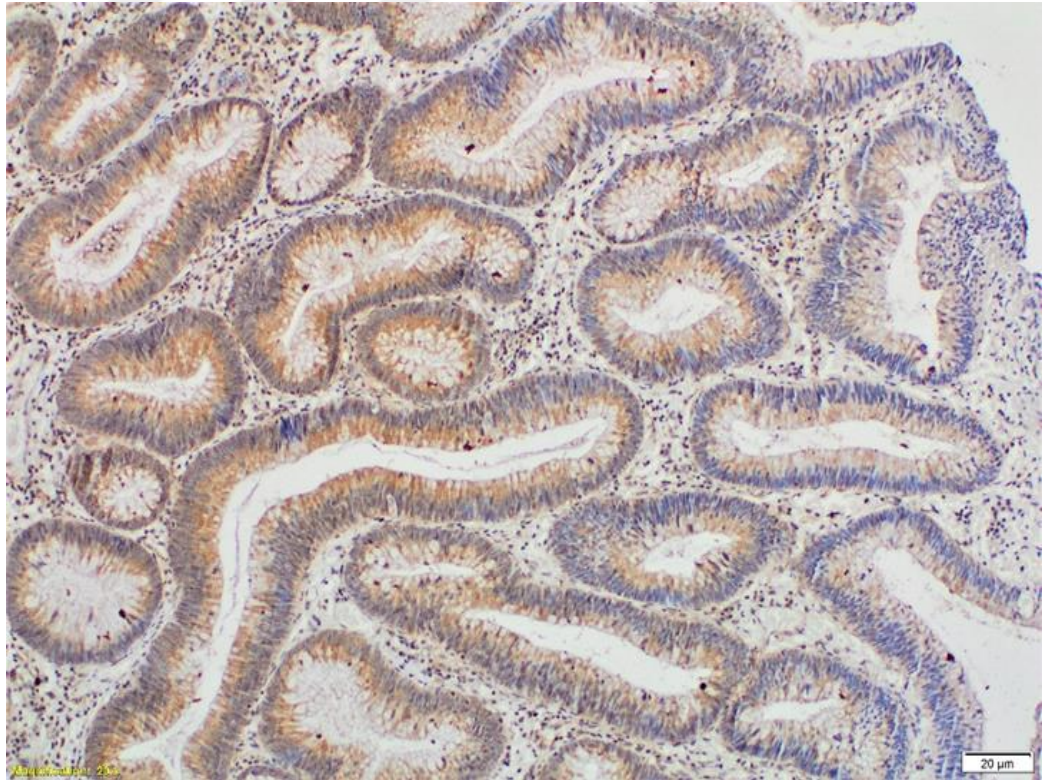
Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların, immünohistokimyasal boyama ile Bax antikoru boyanma oranına Şekil 4.15’de bakıldığında, en sık ağırlıklı olarak poliplerin %10 pozitif boyanma gösterdiği, %10-30 pozitif boyanan ve %50 pozitif boyanan poliplerin %32 gibi yüksek oranda boyandığı gözlemlendi. Seyrek de olsa boyanmanın görülmeyeceği polipler de gözlemlenmiştir. Cinsiyete göre poliplerin Bax antikoru ile boyanmasında erkek ve kadın hastalarda boyanma özelliklerinin paralel olduğu görüldü.



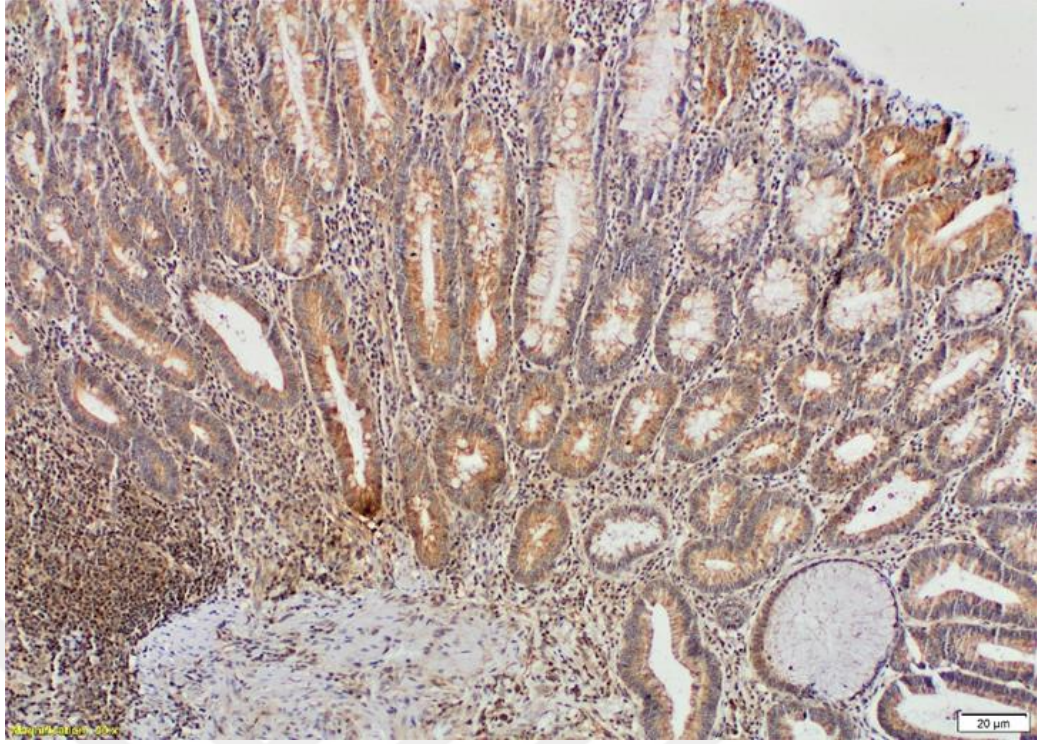
Şekil 4.15. Cinsiyete göre poliplerin Bax antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.



Şekil 4.16. Bax antikoru %10 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).



Şekil 4.17. Bax antikoru %10-30 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).

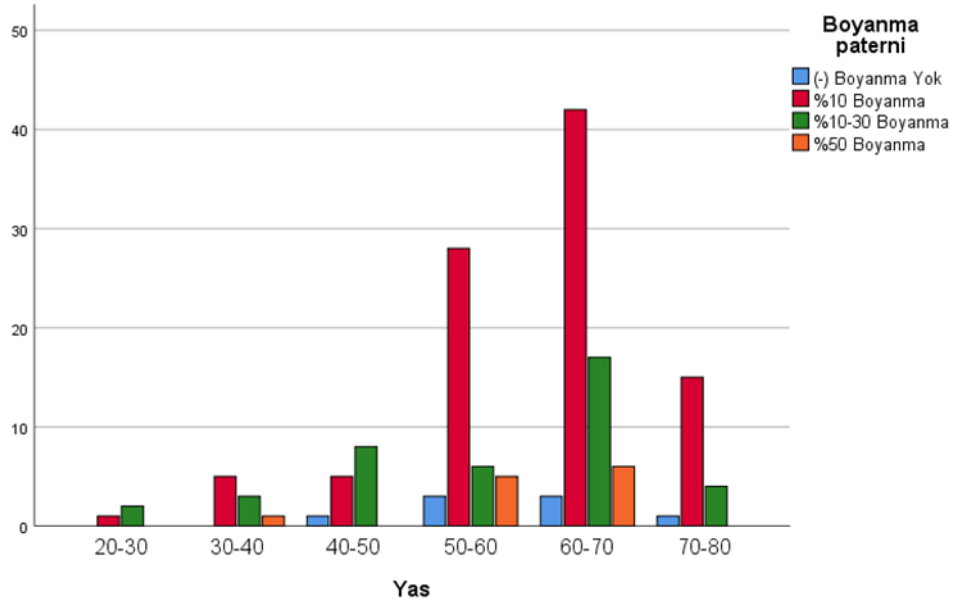


Şekil 4.18. Bax antikoru %50 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Bax antikoru boyanma oranına bakıldığında, 60-70 yaş aralığındaki hastalara ait, 42 (%26,92) polipin %10 pozitif boyandığı, 50-60 yaş aralığındaki hastalara ait 28 (%17,94) polipin %10 pozitif boyandığı, 60-70 yaş aralığındaki hastalara ait, 42 (%26,92) polipin %10 pozitif boyandığı, 17 (%10,89) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı, 70-80 yaş aralığındaki hastalara ait 15 (%9,61) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı görüldü ($p>0,05$). (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. Yaş aralığına göre poliplerin Bax antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.

	20-30 n (%)	30-40 n (%)	40-50 n (%)	50-60 n (%)	60-70 n (%)	70-80 n (%)	Total n (%)	P değeri
(-) Boyanma Yok	-	-	1 (0,64)	3 (1,92)	3 (1,92)	1 (0,64)	8 (5,1)	0,269
%10 Boyanma	1 (0,64)	5 (3,20)	5 (3,20)	28 (17,94)	42 (26,92)	15 (9,61)	96 (61,5)	
%10-30 Boyanma	2 (1,28)	3 (1,92)	8 (5,12)	6 (3,84)	17 (10,89)	4 (2,56)	40 (25,6)	
%50 Boyanma	-	1 (0,64)	-	5 (3,20)	6 (3,84)	-	12 (7,7)	
Total	3 (1,92)	9 (5,76)	14 (8,97)	42 (26,92)	68 (43,5)	20 (12,82)	156 (100,0)	



Şekil 4.19. Yaş aralığına göre poliplerin Bax antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Bax antikoru boyanma oranına bakıldığında, tüm yaş gruplarında pozitif boyanma görüldüğü, 60-70, 50-60, 70-80 yaş aralığında aralığındaki hastalara ait, poliplerin ağırlıklı olarak %10 pozitif boyanma olduğu saptanmıştır.

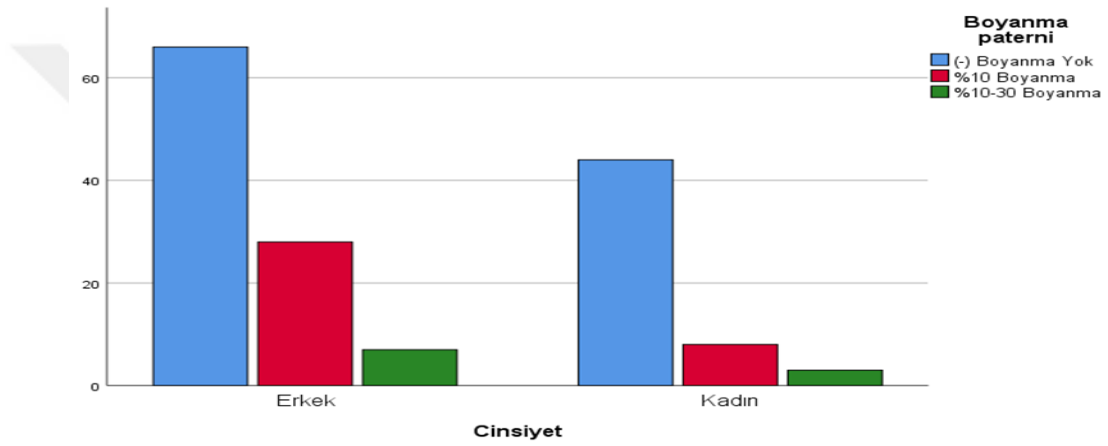
Çizelge 4.12. Cinsiyete göre poliplerin Bcl-2 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.

	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)	Total n (%)	P değeri
(-) Boyanma Yok	66 (63,4)	44 (28,2)	110 (70,5)	0,143
%10 Boyanma	28 (17,9)	8 (5,12)	36 (23,1)	
%10-30 Boyanma	7 (4,5)	3 (1,9)	10 (6,4)	
%50 Boyanma	-	-	-	
Total	101	55	156 (100,0)	

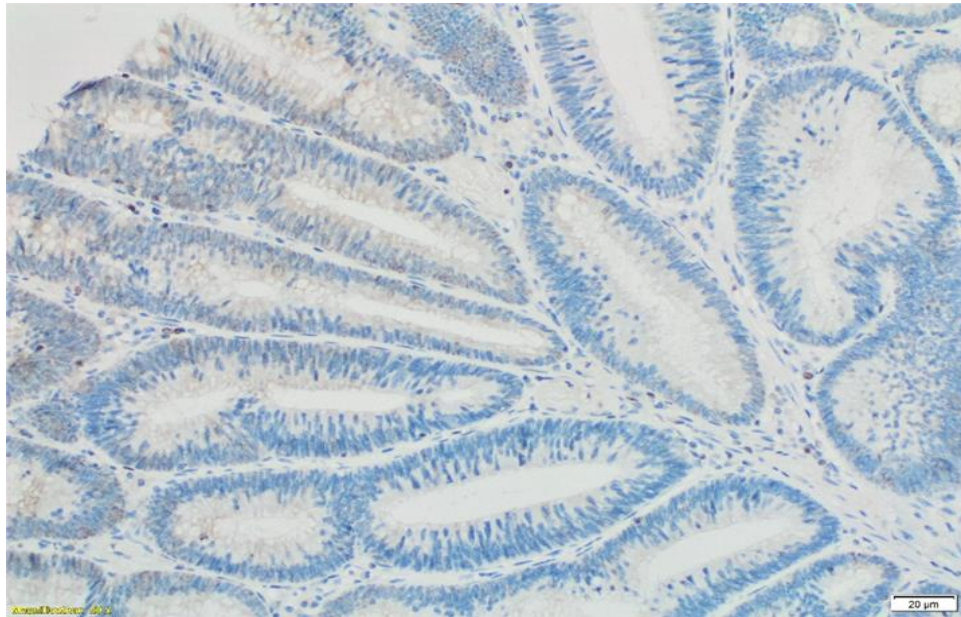
Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Bcl-2 antikoru boyanma oranına Çizelge 4.12 ve Şekil 4.20’de görüldüğü üzere, erkek hastalardaki 66 (%63,4) polipte boyanma tespit edilmedi. 28 (%17,9) polipin %10 pozitif boyandığı, 7 (%4,5) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı, poliplerde %50 pozitif boyanma görülmediği tespit edildi. Kadın hastalardaki, 44 (%28,2) polipte boyanma tespit edilmedi. 8 (%5,12) polipin %10

pozitif boyandığı, 3 (%1,9) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı, poliplerde yoğun boyanma şeklinde %50 pozitif boyanma görülmediği tespit edildi ($p>0,05$).

Şekil 4.20’de görüldüğü üzere, çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Bcl-2 antikoruyla ağırlıklı olarak boyanma görülmediği tespit edilmiştir. Bunun yanında seyrek olarak %10 boyanma, daha az oranda ise %10-30 boyanma tespit edildi. Cinsiyete göre Şekil 4.20 ve Çizelge 4.12’de erkek ve kadın hastalardan örneklerin benzer oranlarda boyanma özelliği gösterdiği saptanmıştır. Poliplerde düşük oranda boyanmanın olduğu yüksek oranda boyanmanın gözlemlenmediği saptanmıştır.

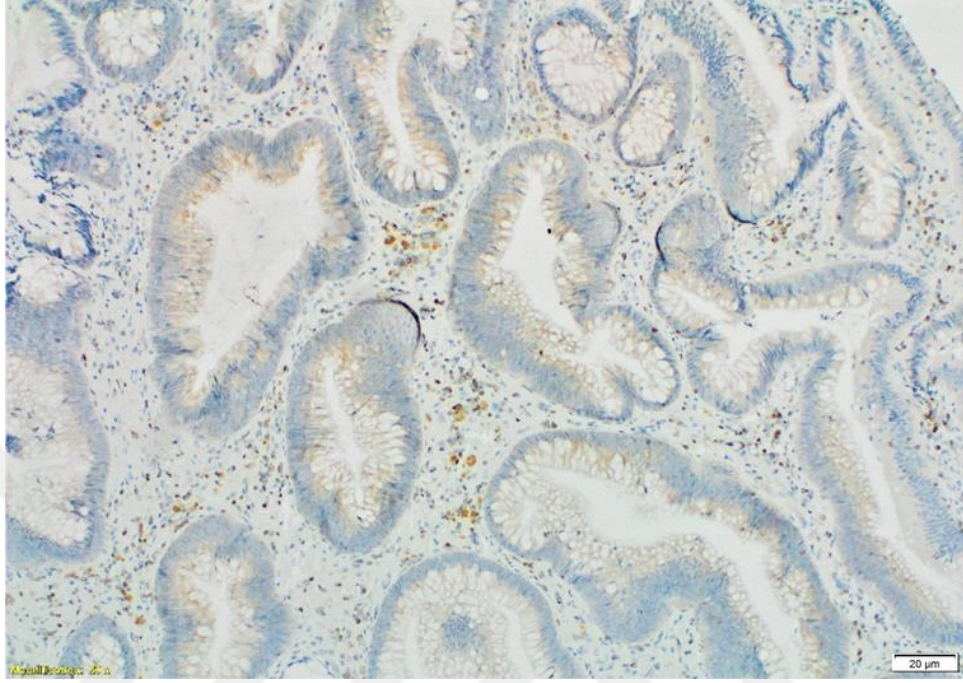


Şekil 4.20. Cinsiyete göre poliplerin Bcl-2 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.



Şekil 4.21. Bcl-2 antikoru %10 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Bcl-2 antikoruyla ağırlıklı olarak boyanma görülmediği Şekil 4.21 ve Şekil 4.23’de görüldüğü üzere tespit edildi.



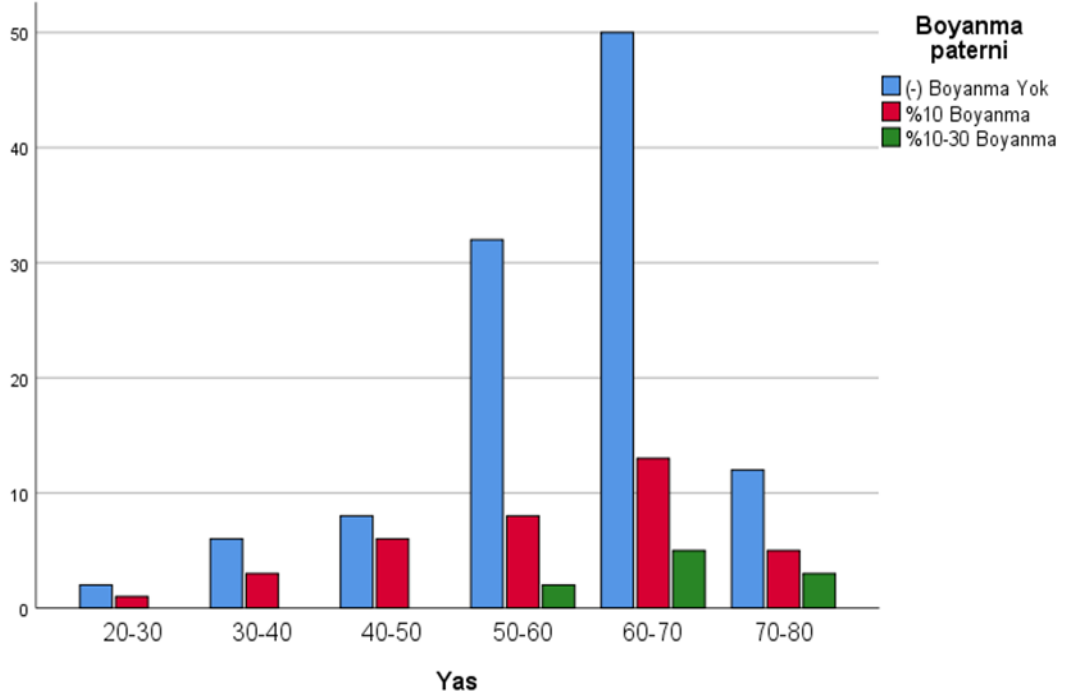
Şekil 4.22. Bcl-2 antikoruna %10-30 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).

Çizelge 4.13. Yaş aralığına göre poliplerin Bcl-2 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanması.

	20-30 n (%)	30-40 n (%)	40-50 n (%)	50-60 n (%)	60-70 n (%)	70-80 n (%)	Total n (%)	P değeri
(-) Boyanma Yok	2 (1,28)	6 (3,84)	8 (5,12)	32 (20,5)	50 (32)	12 (7,69)	110 (70,5)	0, 539
%10 Boyanma	1 (0,64)	3 (1,92)	6 (3,84)	8 (5,12)	13 (8,33)	5 (3,20)	36 (23,1)	
%10-30 Boyanma	-	-	-	2 (1,28)	5 (3,20)	3 (1,92)	10 (6,4)	
%50 Boyanma	-	-	-	-	-	-	-	
Total	3 (1,92)	9 (5,76)	14 (8,97)	42 (26,9)	68 (43,5)	20 (12,8)	156 (100,0)	

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Bcl-2 antikoruna boyanma oranına bakıldığında, 60-70 yaş aralığındaki hastalara ait, 50 (%32), 50-60 yaş aralığındaki hastalara ait 32 (%20,5), 70-80 yaş aralığındaki hastalara ait 12 (%7,69) polipte boyanma görülmedi.

60-70 yaş aralığındaki hastalara ait 13 (%8.33) polipin %10 pozitif boyandığı, 8 (%5,12) polipin %10 pozitif boyandığı görüldü ($p>0,05$).



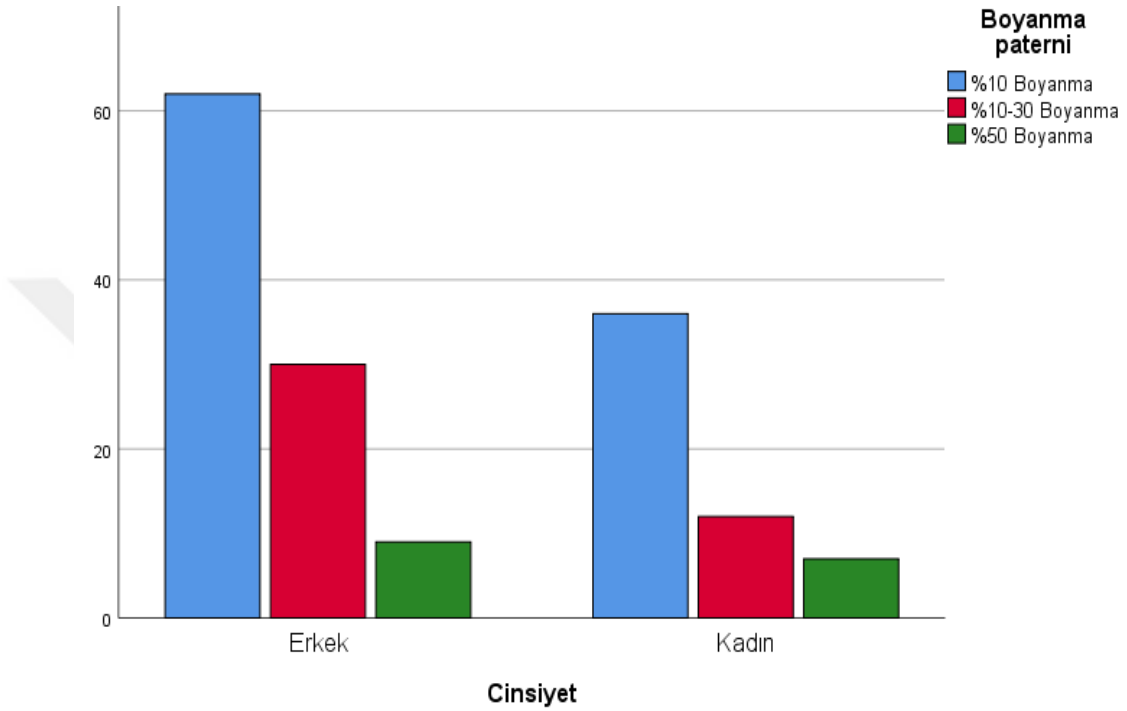
Şekil 4.23. Yaş aralığına göre poliplerin Bcl-2 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Bcl-2 antikoru boyanma oranına Çizelge 4.13 ve Şekil 4.23’de bakıldığında, olarak boyanma tespit edilmediği, ağırlıklı olarak 60-70 ve 50-60 yaş aralığındaki hastalara ait poliplerin % 10 boyanma ve %10-30 boyanmanın az miktarda görüldüğü tespit edilmiştir.

Çizelge 4.14. Cinsiyete göre poliplerin Kaspaz 3 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.

	Erkek, n(%)	Kadın, n(%)	Total n(%)	P değeri
(-) Boyanma Yok	-	-	-	0,491
%10 Boyanma	62 (39,7)	36 (23,1)	98 (62,8)	
%10-30 Boyanma	30 (19,2)	12 (7,7)	42 (26,9)	
%50 Boyanma	9 (5,76)	7 (4,48)	16 (10,3)	
Total	101	55	156 (100,0)	

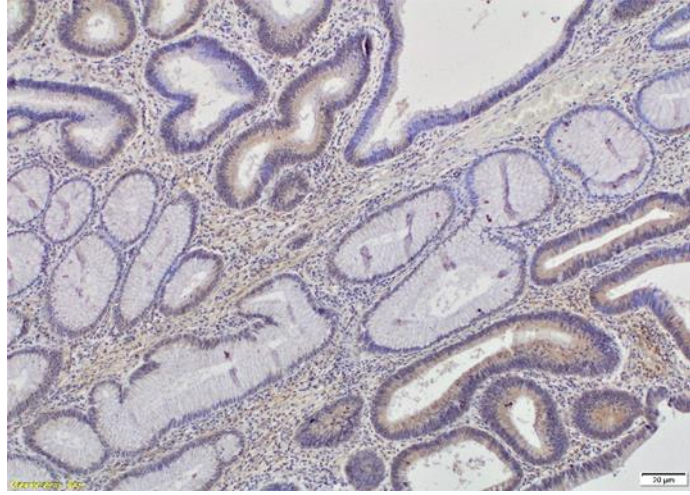
Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Kaspaz 3 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanma oranına bakıldığında, tüm hastalarda pozitif boyanma gözlemlendi, erkek hastalardaki 62 (%39,7) polipin %10 pozitif boyandığı, 30 (%19,2) polipin %10-30 arasında pozitif boyandığı, 9 (%5,76) polipin %50 pozitif boyandığı görüldü. Kadın hastalardaki, 36 (%23,1) polipin %10 pozitif boyandığı, 12 (%7,7) polipin %10-30 arasında pozitif



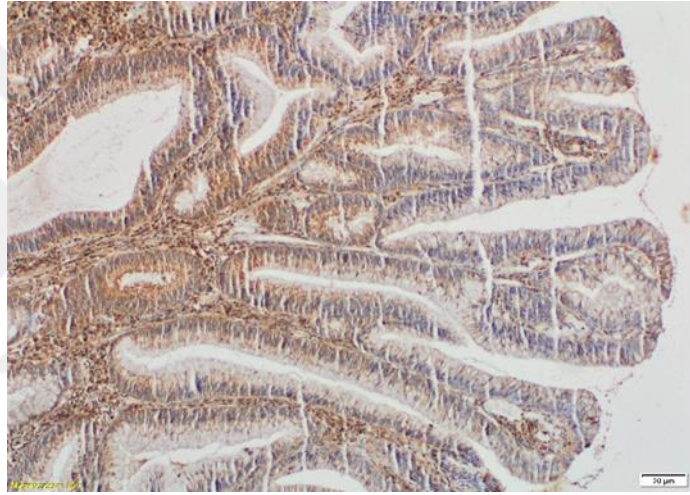
boyandığı, 7 (%4,48) polipin %50 arasında pozitif boyandığı saptandı ($p>0,05$).

Şekil 4.24. Cinsiyete göre poliplerin Kaspaz 3 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanması.

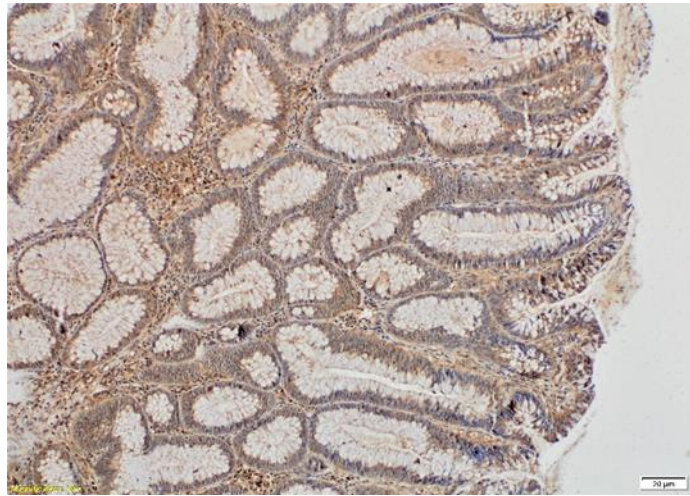
Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Kaspaz 3 antikoruna ile boyanma oranına şekil 4.24’de bakıldığında, ağırlıklı olarak %10 boyanma görüldüğü saptanmıştır. %10-30 ve %50 boyanmanın da görüldüğü tüm poliplerin pozitif olarak boyanma özelliği gösterdiği saptanmıştır. Cinsiyete göre Kaspaz-3 antikoruna ile poliplerin, erkek ve kadın hastalarda, boyanma oranlarının ve özelliklerinin paralel ve homojen şekilde olduğu tespit edildi (Çizelge 4.14).



Şekil 4.25. Kaspaz 3 antikoru %10 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).



Şekil 4.26. Kaspaz 3 antikoru %10-30 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).



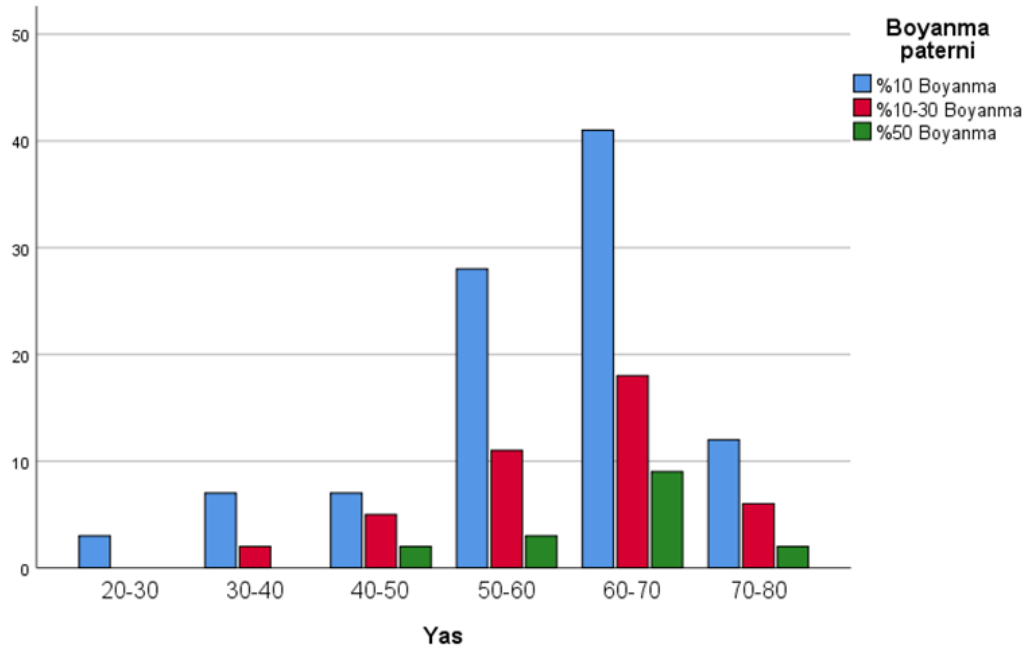
Şekil 4.27. Kaspaz 3 antikoru %50 Boyanma (X20 büyütme Olympus Bx 43).

Çizelge 4.15. Yaş aralığına göre poliplerin Kaspaz 3 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.

	20-30 n (%)	30-40 n (%)	40-50 n (%)	50-60 n (%)	60-70 n (%)	70-80 n (%)	Total n (%)	P değeri
(-) Boyanma Yok	-	-	-	-	-	-	-	0,867
%10 Boyanma	3 (1,92)	7 (4,48)	7 (4,48)	28 (17,94)	41 (26,28)	12 (7,69)	98 (62,8)	
%10-30 Boyanma	-	2 (1,28)	5 (3,20)	11 (7,05)	18 (11,53)	6 (3,84)	42 (26,9)	
%50 Boyanma	-	-	2 (1,28)	3 (1,92)	9 (5,76)	2 (1,28)	16 (10,3)	
Total	3 (1,92)	9 (5,76)	14 (8,97)	42 (26,9)	68 (43,5)	20 (12,8)	156 (100,0)	

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastaların immünohistokimyasal boyama ile Kaspaz 3 antikoru boyanma oranına Çizelge 4.15’de bakıldığında, 60-70 yaş aralığındaki hastalara ait, 41 (%26,28) polipin %10 pozitif boyandığı, 50-60 yaş aralığındaki hastalara ait 28 (%17,94) polipin %10 pozitif boyandığı, 70-80 yaş aralığındaki hastalara ait 12 (%7,69) polipin %10 pozitif boyandığı, 60-70 yaş aralığındaki hastalara ait 18 (11,53) polipin %10-30 pozitif boyandığı, 50-60 yaş aralığındaki hastalara ait 11 (%7,05) polipin %10-30 pozitif boyandığı görüldü ($p>0,05$).

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastalara ait 156 adet polipin, p53 ve Kaspaz 3 antikoru antikoru tarafından tamamının pozitif olarak boyandığı görülmüştür. Bax antikoru tarafından 148’inin pozitif olarak boyandığı görülmüştür. Bcl-2 antikoru ile 46 polipin pozitif boyanma olduğu 110 polipte boyanma olmadığı görülmüştür. Erkek ve kadın hastalar arasında Bcl-2 antikorunun boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p>0,05$).



Şekil 4.28. Yaş aralığına göre poliplerin Kaspaz 3 antikoru ile immünohistokimyasal boyanması.

Çizelge 4.16. Cinsiyete göre tubuler adenom vakalarının p53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorlarının immünohistokimyasal boyanma sayıları.

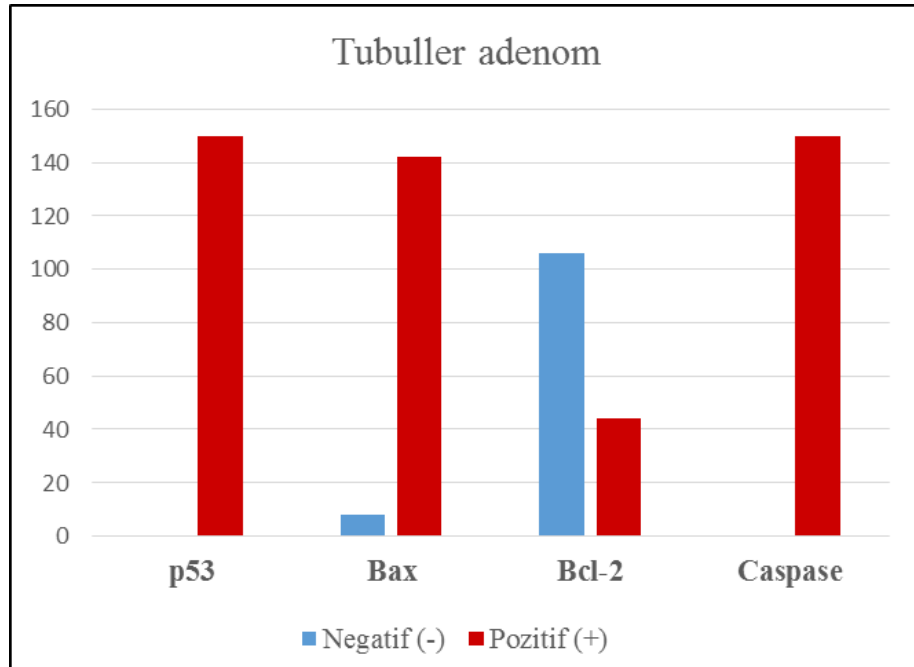
		N	Negatif (-) (%)	Pozitif (+) (%)	P değeri	Total
p53	Erkek	101	0	101 (64,7)	0,623	156
	Kadın	55	0	55 (35,2)		
Bax	Erkek	101	7 (4,4)	94 (60,2)	0,600	
	Kadın	55	1(0,6)	54 (34,6)		
Bcl-2	Erkek	101	66 (42,3)	35 (22,4)	0,013	
	Kadın	55	44 (28,2)	11 (7,05)		
Kaspaz 3	Erkek	101	0	101 (64,7)	0,506	
	Kadın	55	0	55 (35,2)		

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastalara ait 156 adet polipin, yaş gruplarının tamamına göre immünohistokimyasal yöntemle boyanma özelliklerine bakıldığında; p53 antikoru tarafından tamamı pozitif olarak boyandığı görülmüş, Bax antikoru tarafından 148'inin pozitif olarak boyandığı, antikoru tarafından 44'ünün

pozitif olarak boyandığı görülmüş, Kaspaz 3 antikoru 156 polipin tamamının pozitif olarak boyandığı görülmüştür (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.17. Yaş gruplarına göre tubuler adenom vakalarının P53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorları ile immünohistokimyasal yöntemle boyanma sayıları.

	Yaş						Total (%)	P değeri
	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80		
Yaş gruplarına göre polip sayıları (N)	3	9	14	42	68	20	156 (100)	
P53 Pozitif	3	9	14	42	68	20	156 (100)	-
Bax (-) Boyanma Yok	0	0	1	3	3	1	8 (5,12)	0,946
Pozitif	3	9	13	39	65	19	148 (94,8)	
Bcl-2 (-) Boyanma Yok	2	6	8	32	50	12	110 (70,5)	0,654
Pozitif	1	3	6	10	18	8	46 (29,4)	
Kaspaz 3 Pozitif	3	9	14	42	68	20	156 (100)	-



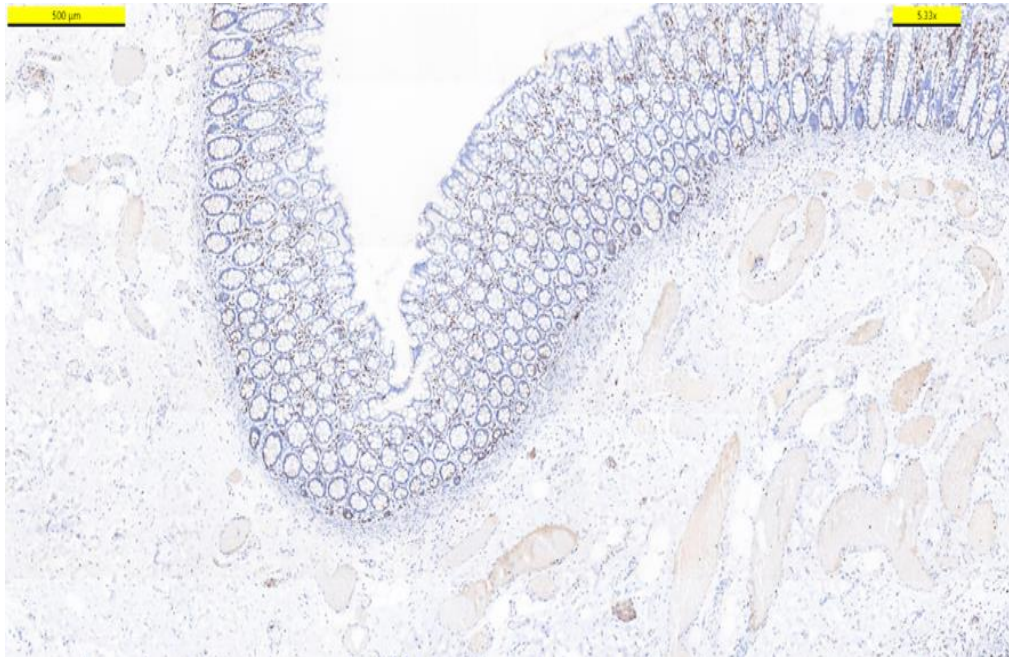
Şekil 4.29. Tubuler adenom vakalarının P53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorları ile immünohistokimyasal yöntemle boyanması.

Çalışma kapsamına alınan 156 adet polipe uygulanan p53, Bax, Bcl-2 ve Kaspaz antikorlarının Şekil 4.29’da boyanmasına bakıldığında, p53, Bax ve Kaspaz’ın çoğunluğunun pozitif olarak boyandığı Bcl-2 antikoruyla boyanmasının seyrek olarak gerçekleştiği görülmüştür (Çizelge 4.17).

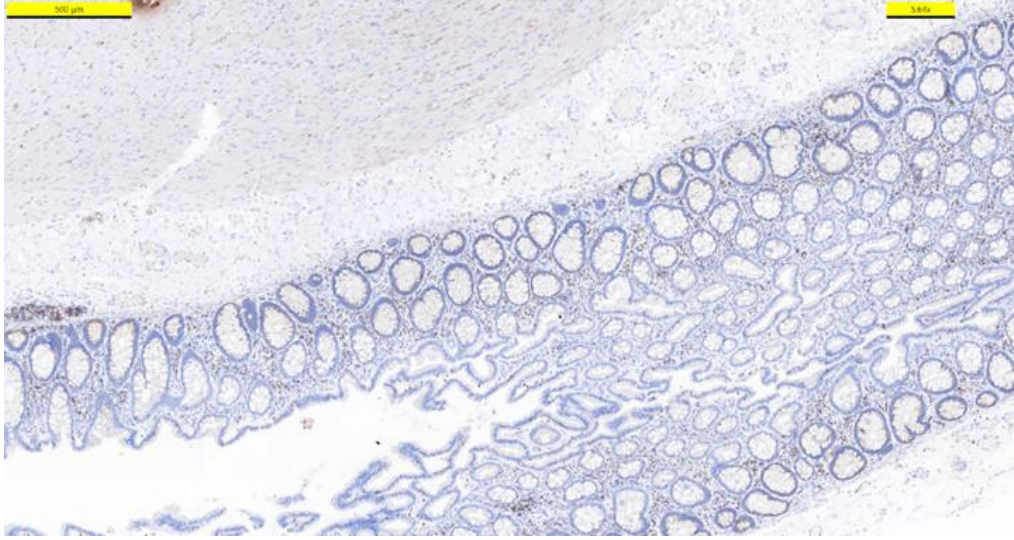
Çizelge 4.18. Kolon mukozası p53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorları ile immünohistokimyasal yöntemle boyanma sayıları.

İHK	Negatif (-)	Pozitif (+)	Total
p53	10	-	10
Bax	10	-	
Bcl-2	10	-	
Kaspaz 3	10	-	

Çalışma kapsamına alınan, tubuler adenom tanılı hastalara ait 156 adet polip ile birlikte kontrol amaçlı değerlendirilmek üzere 10 adet normal kolon mukoza dokusu değerlendirilmeye alınmıştır. Çizelge 4.18’de görüldüğü üzere immünohistokimyasal yöntemle, normal kolon mukozasına ait dokulara uygulanan, p53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorları değerlendirildiğinde herhangi boyanma saptanmamıştır.



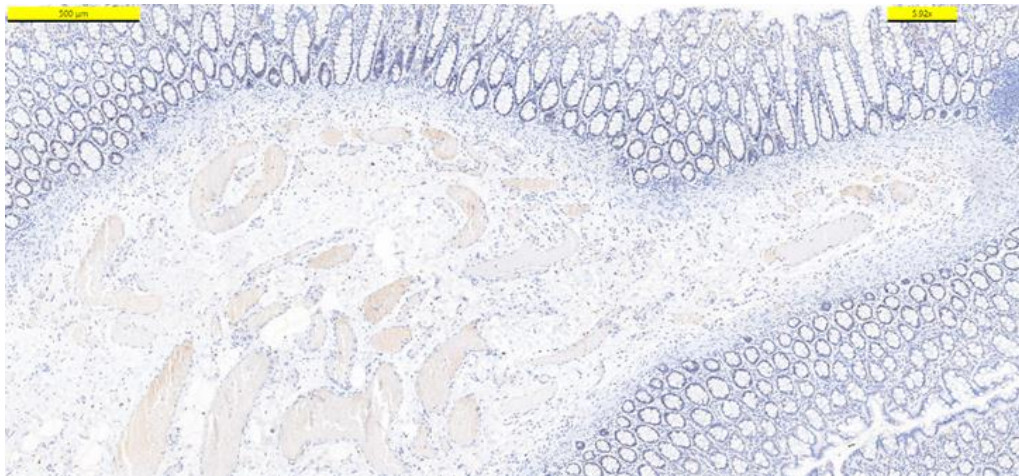
Şekil 4.30. P53 antikorlu ile kolon mukozası boyanması (10X büyütme 3D Histech).



Şekil 4.31. Bax antikoru ile kolon mukozası boyanması (10X büyütme 3D Hitech).



Şekil 4.32. Bcl-2 antikoru ile kolon mukozası boyanması (5X büyütme 3D Hitech).



Şekil 4.33. Kaspaz 3 antikoru ile kolon mukozası boyanması (10X büyütme 3D Hitech).

5. TARTIŞMA

Apoptoz çok hücreli organizmalarda normal gelişim ve doku homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kolon polipleri tanısısal olarak apoptoz'un neden olduğu süreçlerin devamında kanseroz yapılara dönüşebilir (Lorenzo vd., 2004). Polipler erken evrede rastlandığında çıkarılarak oluşumların daha büyük boyutlara ulaşması engellenir. Bu çalışmada kolondan eksize edilen poliplere Tunel yöntemi ile p53, Bax, Bcl-2 ve Kaspaz 3 antikorları uygulanarak apoptotik aktiviteyi tespit etmek hedeflenmiştir.

Adenomlarda yaşa bağlı olarak polip görülme sıklığı ile ilgili çalışmalarda, poliplerin büyüklüğü ve displazi gelişme oranını arttırdığı görülmüştür. Erkek hastalarda 53-59 yaşlarında, kadın hastalarda 40-46 yaşlarında polip rastlanmakta olup, yaş ortalaması 40-61 arasında değiştiği görülmüştür (He vd., 2020, Fick vd.,2016). Ülkemizde kolon poliplerinin yaşa göre değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda ortalama yaşın 59 olduğu görülmektedir (Şahintürk vd., 2018, Eminler vd., 2011, İncebacak vd., 2021). Adenomatöz poliplerin, kadın hastalara göre erkek hastalarda daha sık olduğu görüldüğü gözlenmiştir (Pendergrass vd, 2008).

Kolonoskopi yapılan 1398 hastadan oluşan çalışma grubunun 40-70 yaş aralığındaki hastalarda, kolon poliplerine rastlandığı, bu yaş aralığına göre 20 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalarda daha az polipe rastlandığı saptanmıştır (Joukar vd., 2014, İncebacak vd., 2021). Hasta yaşı ve kolon adenomları ile ilgili yapılan çalışmada, hasta yaşı ilerledikçe kolon adenom gelişiminin risk faktörü olarak ortaya çıktığı görülmüştür (Markowitz vd., 1997).

Çalışmadaki hastaların cinsiyet ve yaş aralığına göre dağılımına göre 55 hastanın, 36'sı erkek 19'u kadındır. Erkek hastalardan 101 adet, kadın hastalardan 55 adet polip eksize edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 59,9 olup, erkek hastaların yaş ortalaması 59,3 iken kadın hastaların yaş ortalaması 60,8 olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralık ve ortalamalarının literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki verilerde erkek hastalarda polip görülme sıklığının kadın hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Hasta yaşının artmasıyla polip sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 50 yaş altındaki hastalarda 26 adet polip

tespit edilirken, 50 yaş üstü hastalarda 130 adet polipe rastlanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların yaşları ilerledikçe polip sayılarının arttığı rasgele seçilen hasta yaş gruplarının 60-70 yaş aralığında daha fazla olduğu gözlemlendiği, yaşa göre anlamlı dağılım gösterip farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Kolon poliplerinin tanısal olarak dağılımının incelendiği çalışmalarda, adenomlar 1 cm altında, 1-2 cm arasında, 2 cm'den büyük ölçülerdekiler şekilden üç gruba incelendiği, Tubüler adenomlar % 98,51 oranında <1 cm, %1,49, %0 oranında >2cm oranında izlenmiştir. Villöz adenomlar %100 oranında <1 cm, %0 oranında 1-2 cm, %0 oranında >2cm oranında izlenmiştir. Tubülovillöz adenomlar %100 oranında <1 cm, %0 oranında 1-2 cm, %0 oranında >2cm oranında izlenmiştir. Büyük adenomlar distal kolon segmentinde daha sık görülmüştür (Matek vd., 1985, Grangvist vd., 1972). Tüm polipler içerisinde villöz adenom olan ve ağır displazi odağı içeren küçük poliplerin oranı %1'den azdır (Sangeetha vd., 2016).

Kolonoskopi sırasında eksize edilen, kolorektal poliplerin çoğunun adenomatöz polipler olduğu görülmektedir. Tubuler adenom %95,71, tubulovillöz adenom %2,85, villöz adenom %1,42 olarak görülmektedir (O'Brien vd., 1990, Muto vd., 1975).

Çalışmamıza dahil edilen hastalara ait, 156 (%98,7) adet polipin tubuler adenom tanılı, 1 (%0,63) adet polipin tubulovillöz adenom tanılı, 1 (%0,63) adet polipin villöz adenom tanılı olduğu görüldü. Seçilimin tubuler adenom tanılı hastalar lehine yapılmasından dolayı kolon poliplerinin tanısal olarak istatistiksel değerlendirmede, anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Ülkemizde kolon poliplerinin görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha fazla gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur (Şahintürk vd., 2008).

Çalışma kapsamındaki, cinsiyet ile polip sayısı ve polip boyutunun karşılaştırıldığında, 36 erkek hastadan, 101 adet polip, 19 kadın hastadan 55 polip olmak üzere 156 adet tubuler adenom tanılı polip örneklenmiştir. Hastalardan alınan poliplerin 90 (%57,7) tanesinin 0,5 cm'in altında, 51 tanesinin (%32,7) 0,5 cm – 1 cm boyutları arasında, 15'nin (%9,6) 1-2 cm çapında polip olduğu saptanmıştır. Cinsiyet ile polip sayısı ve polip boyutu arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Kolon polipleri ve hasta yaşları ile ilgili yapılan çalışmalarda, hastaların yaşlarının arttıkça, adenomatöz poliplerin görülme sıklığının ve polip boyutlarının arttığı görülmüştür (Pendegrass vd., 2008, Williams vd., 1982). Yaş ile kolorektal kanserin artış gösterdiği göz önüne alındığında, polip sayısındaki artışın, yaş ile anlamlı düzeyde artması kolorektal kansere öncülük etmesi beklenen bir durum olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda yaş ile polip sayısı ve polip boyutunun karşılaştırıldığında, yaş ile polip sayısının doğru orantılı olarak artış gösterdiği, en çok 60-70 yaş aralığındaki hastalarda, 0,5 cm boyutlarından küçük poliplerin sayısının gözle görülür şekilde, 20-30, 30-40, 40-50 yaş aralığındaki hastalara göre daha fazla olduğu, yaş arttıkça polip sayısının ve polip boyutunun artış gösterdiği, yaş ile polip sayısı ve polip boyutu arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, adenomlara sıklıkla rekto-sigmoid kolonda rastlandığı, %44'ünün kolonun distal kısmı olarak isimlendirilen, sigmoid kolon, inen kolon, splenik fleksura bölgelerinde görüldüğü, 50 yaş üstü hastalarda görülen vakaların %50'sinden fazlasının sağ kolonda görüldüğü bildirilmiştir (Bech vd., 1991, Lieberman vd., 1991, Laird vd., 2016). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, rektosigmoid bölgede %47, inen kolonda %19, Transvers kolonda %11, çıkan kolonda, %8, çekumda %5 dağılımlı olarak polip saptandığı bildirilmiştir (Eminler vd., 2011). Kolon poliplerinin lokalizasyonu ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada, kadın ve erkek hastalarda, poliplerin en fazla inen kolon, çıkan kolon ve rektumda rastlandığı saptanmıştır (Yeşilyurt vd., 2020).

Çalışma kapsamındaki hastalardan eksize edilen, 156 adet tubuler adenom tanılı polipin polip boyutu ve kolondaki poliplerin yerleşimlerine karşılaştırıldığında, en fazla 20 (%12,8), 18 (%11,5) ve 16 (%10,2) adet <0,5 cm sigmoid kolon, rektum ve çıkan kolonda, <1cm poliplerin ise 17 (%10,8), 11 (%7,05), 9 (%5,76) inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda görülmüştür. En fazla polipin 36 (%23,1) inen kolonda rastlanmıştır. Polip boyutu ve polip yerleşimi arasında anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Kolon kanserlerinin, %35'inin sigmoid kolonda, %22 çekumda, %22 çıkan kolonda, %10 enine kolonda %7 inen kolonda gözlendiği görülmektedir (Schottenfeld 1995). Kolon poliplerinin lokalizasyonu ile ilgili yapılan çalışmada, kadın ve erkek hastalarda, poliplerin erkek hastalarda inen kolonda %29,4, çıkan kolon %26,8 ve rektumda %29,3, kadın hastalarda inen kolonda %29,7, çıkan kolon %29,7 ve rektumda %13,7 olarak rastlandığı saptanmıştır (Yeşilyurt vd., 2020). Kolon poliplerinin lokalizasyonu ile ilgili yapılan çalışmada, kadın ve erkek hastalarda, poliplerin rektosimodi bölgede %57,3, inen kolonda %22 oranında rastlandığı saptanmıştır (İncebacak vd., 2021).

Çalışma kapsamındaki hastalardan eksize edilen, 156 adet tubuler adenom tanımlı polipin erkek ve kadın hastalarda kolondaki yerleşimlerine bakıldığında, erkek hastaların inen kolon, rektum ve sigmoid yerleşimli, kadın hastaların sigmoid, çıkan ve rektum bölgelerinde yerleşimli olduğu, cinsiyete göre anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Kolorektal kanser tanısı alan, 16-95 yaş arasında %74'ü 50 yaş üstünde olan hastalarda polip yerleşimleri ile ilgili yapılan çalışmada, en fazla polipin sigmoid kolon ve rektum bölümlerinde, sonrasında çekum, çıkan kolon, ve inen kolonda poliplere rastlandığı saptanmıştır (Kurt, 2013). Yapılan diğer bir çalışmada polip görülen hastaların erkek ve kadın hastaların yaş ortalamasının 61,7 olduğu, yaş arttıkça polip görülme sıklığının da paralel olarak arttığı saptanmıştır (Dölek vd., 2013).

Yaş gruplarına göre polip tutulum analizinde 60-70 yaş aralığındaki hastalarda İnen kolon, sigmoid kolon, çıkan kolon ve rektumda kolonun diğer kısımlarına göre daha fazla oranda polipe rastlandığı görülmüştür ($p<0,05$).

P53 mutasyonlarının normal kolon poliplerinde, çevrelerindeki displastik epitelde pozitif olarak görüldüğü, normal kolon mukozasında rastlanmadığı saptanmıştır. Premalign poliplerde p53 antikoruyla dayalı mutasyonlar sıklıkla olabilmektedir (Sinicrope vd., 1995). Kolorektal poliplerde, kolorektal kanserle ilişkili olarak, p53 antikoru %6'sında pozitif olduğu görülmüştür (İshi vd., 2011). P53 antikoru apoptoz belirteci olarak Bax antikoru ile koopere etki içerisinde olup, apoptotik paternin ifadesinde öne çıkar (Tateyama vd., 2002). Kolorektal kanserlerin ise %25 inde pozitif olarak tespit edilmiştir (Yantiss vd, 2007).

Çalışma kapsamındaki hastalardan eksize edilen, 156 adet tubuler adenom tanımlı polipe, immünohistokimyasal boyama yöntemi ile P53 antikorunun cinsiyete göre immünoreaktivitesine bakıldığında, tümünün pozitif boyanma gösterdiği, ağırlıklı olarak %10-20 boyanma paterninde boyanma saptanmıştır. Cinsiyete göre anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Yaş aralığına göre p53 antikorunu ile immünohistokimyasal boyanmasına bakıldığında, 20-80 yaş aralığındaki P53 antikoru uygulanan tüm yaş aralığındaki hastaların, pozitif boyanma gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak, poliplerin büyük çoğunluğunun p53 antikoru ile %10, %10-30, %50 düzeylerinde pozitif boyandığı, boyanmada yaş ve cinsiyete göre anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Bax antikoru uygulandığı, kolon epiteli kriptlerin üst bölgelerinde daha güçlü boyanma ile immün boyanma ile granüler bir paternde alt bölgelerde diğer lezyonlara kıyasla önemli ölçüde immünoreaktivite gösterdiği saptanmıştır. Hiperplastik poliplerde daha az aktivite gösteren Bax antikoru, apoptoz gelişen tubuler adenom vakalarında fark edilecek şekilde boyanma izlenmiştir (Tateyama, 2002). Bax pozitif olduğu vakalarda, Bcl-2 ile korele ilişki içerisinde olduğunda, şiddetli displazi durumlarının geliştiği görülmüştür (Oltvai vd., 1993).

Çalışma kapsamındaki hastalardan eksize edilen, 156 adet tubuler adenom tanımlı polipe, immünohistokimyasal boyama yöntemi ile Bax antikorunun cinsiyete göre immünoreaktivitesine bakıldığında, erkek ve kadın hastaların %5,1'lik kısmına ait polipte boyanma tespit edilmedi. Geri kalan tüm hastaların tümüne ait poliplerin %10, %10-30, %50 düzeylerinde pozitif boyanma gösterdiği saptanmıştır. Cinsiyete göre anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$).

20-30, 30-40 yaş arasındaki tüm hastaların pozitif boyandığı, çalışma kapsamına alınan diğer yaş gruplarındaki hastalara ait poliplerin büyük çoğunluğunun pozitif boyandığı, boyanmada yaş aralığına göre anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Yapılan çalışmalarda, tubuler adenomlardaki apoptotik indeks normal kolon mukozasındakinden önemli ölçüde daha yüksek olarak gözükmektedir.

Gastrointestinal sistem ve kolon örneklerindeki, şiddetli displazi ve kanseröz dokularda, Bcl-2 aktivitesinin %90 oranında pozitif olarak gözlemlendiği saptanmıştır (Xinhao vd., 2008).

Bcl-2 ile korele olan Bax proteininin apoptozu hızlandırabileceği keşfedilmiştir (Oltvai vd., 1993). Bcl-2 ekspresyonun yüksek olduğu renal hücreli karsinomların yaklaşık %50 oranında apoptoz tespit edilmemiştir. Bcl-2 ekspresyonun düşük olduğu veya bulunmadığı durumlarda apoptoz seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (Gobe vd., 2002).

Çalışma kapsamındaki hastalardan eksize edilen, 156 adet tubuler adenom tanımlı polipe, immünohistokimyasal boyama yöntemi ile Bcl-2 antikorunun immünoreaktivitesine bakıldığında, erkek hastalarda 66 (%63,4), kadın hastalarda, 44 (%28,2) polipte boyanma görülmemiştir. İncelenen poliplerin %70,5'i gibi büyük çoğunluğunda boyanma görülmediği, %29,5 oranında %10, %10-30, %50 düzeylerinde pozitif boyanma görülmüştür. Yaş ve cinsiyete göre anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$). Verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Apoptoz mekanizmasının işleyişi açısından proteinlerin koopere ilişki içerisinde olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda, apoptozun sitozolde mitokondriyal sitokrom c'yi aktive ederek, Kaspaz-3'ün DNA fragmanlarını parçalayarak, pozitif immünohistokimyasal boyanma gösterdiği görülmüştür (Glamojlica vd., 2005, Onoda vd., 2005). Sağlıklı domuz dokularına yapılan Kaspaz-3 immünohistokimya uygulaması ile pozitif boyanma gözlemlenen dokulardaki düşük ve yüksek apoptoz seviyelerine eşdeğer olabileceği görülmüştür (Resendes vd., 2004). Kolon kanseri olan hastalara ait kolon dokusunda yapılan Kaspaz-3 aktivitesine bakıldığında, normal kolon mukozasına göre iki katından daha fazla oranda gözlemlendiği görülmüştür (Oca vd., 2007).

Çalışma kapsamındaki hastalardan eksize edilen, 156 adet tubuler adenom tanımlı polipe, immünohistokimyasal boyama yöntemi ile Kaspaz antikorunun immünoreaktivitesine bakıldığında, erkek ve kadın, 20-80 yaş aralığındaki hastalardaki kolon poliplerinin tamamının %10, %10-30, %50 düzeylerinde pozitif olarak boyandığı, yaş ve cinsiyete göre anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır ($p>0,05$). Verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Cinsiyete göre tubuler adenom vakalarının p53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorlarının birbirleri arasındaki immünoaktivitesine bakıldığında, erkek ve kadın hastalar arasında p53, Bax ve Kaspaz 3 antikorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Kadın hastalarda erkek hastalara göre daha az boyanma gözlenmiştir. Bcl-2 antikorunun ifadesinde anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Rastgele seçilen hastaların sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Neoplastik kolon poliplerinde Bcl-2 pozitifliği Düşük Bcl-2 seviyesi p53'ün ifade edilmesini kolaylaştırmaktadır.

Bcl-2 proteini adenom ve karsinom gelişimlerinde pozitif olarak gözlenmektedir. Erken dönem karsinogenezlerde ortaya çıkmaktadır. Kolon mukozası epiteli gibi sürekli yenilenen hücrelerde, aşırı hücre çoğalmasını kontrol etmek için apoptoz mekanizmasında rol almaktadır (Demirbaş vd., 2006).

Yaş gruplarına göre tubuler adenom vakalarının P53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorları ile immünohistokimyasal yöntemle boyanma sayılarına bakıldığında, p53 ve Kaspaz 3 antikorları ile tüm poliplerin pozitif boyandığı, Bax antikorunun uygulandığı poliplerin tamamına yakınının pozitif boyandığı, Bcl-2 antikorunun uygulandığı poliplerin %70'inde boyanma gözlenmediği saptanmıştır. Yaş gruplarına göre uygulanan antikorların boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

P53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorlarının boyanma skorlarına bakıldığında, apoptoza yönelimin olduğu ama oransal olarak bu durumun düşük gözleendiği saptanmıştır. Bu durumda belirleyici olan Kaspaz 3 antikoru ile boyanma varken, antiapoptotik faktör olan Bcl-2'de büyük çoğunlukta olmaması aslında net bir gösterge olabilir. Çünkü hücrede Kaspaz 3 aktif olduysa artık apoptozdan geri dönüş olmamaktadır. Özellikle Bcl-2 antikoru boyanmanın büyük oranda olmaması yüksek ihtimalle mitokondriyal olarak olan sitokrom c ile Kaspaz 3'ün tetiklendiğini bu duruma göre söyleyebiliriz.

P53 pozitifliği displazi ve adenomlarda şiddet dereceleri ile paralel ilişki içerisinde. Neoplastik olmayan kolonik mukozada p53 ekspresyonu görülmez (Nogueira vd., 2013). Normal kolon mukozasının P53, Bax, Bcl-2, Kaspaz 3 antikorları ile

immünohistokimyasal yöntemle boyanma sayılarına bakıldığında herhangi bir boyanma gözlemlenmemiştir.



6. SONUÇ

Bu çalışmada, kolon tubuler adenom vakalarında apoptozun p53, Kaspaz 3, Bax ve Bcl-2 antikoru ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamında incelenen 20-80 yaş aralığındaki hastalardan genel olarak 60-70 yaş aralığındaki hastaların ağırlıklı olarak poliplerinin olduğu görüldü. Tüm hastalarda yaş ve cinsiyete göre 2 cm'den küçük sıklıkla da 60-70 yaş aralığındaki hastalarda <0,5 cm boyutlarında polipler olduğu görülmüştür. Polip sıklığı yaş ile doğru orantılı olarak arttığı görülmektedir. Özellikle ileri yaşlarda kolon adenomlarının gelişiminde risk faktörleri için daha uygun olduğu görülmüştür. Polip büyüklüğü, lokalizasyonu histopatolojik tipi ile malignite arasında paralel bir ilişki olduğu görülmüştür.

Polip büyüklüğü, lokalizasyonu histopatolojik tipi ile malignite arasında doğru yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür.

Kolon poliplerinin kolonun farklı kısımlarında dağılımında, farklı çalışmalarda incelenen hastaların yaş aralığına, kanser öykülerinin varlığına göre farklılık gösterdiği görülmüştür. Çalışmamızdaki hastalarda sıklıkla inen kolon, sigmoid kolon ve rektum bölgelerinde poliplerin görüldüğü, farklı beslenme alışkanlıklarına göre polip oluşum ve yerleşiminin ortaya çıktığı görülmektedir.

Hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki ince dengeyi apoptoz sağlamaktadır. Bu dengenin bozulmasıyla birlikte nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanser gelişimi ortaya çıkmaktadır. Kanser olgularındaki apoptozdaki defektler, radyoterapi ve kemoterapi gibi konvansiyonel tedavilere direnç gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Klinik kullanımı olan, antikanser ilaçlarının temel etki mekanizmalarını temelinde, malign hücrelerde gerçekleşmeyen apoptozu tetiklemeye yöneliktir. Böylece hücreleri ölüme sürükleyen sinyallerin ifadesi ile hedefe yönelik terapiler gelişip farklı hastalıklarda kür şansı daha da artacaktır.

Apoptoz hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki ince sınırı teşkil etmektedir. Bu dengedeki bozukluklar otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanserin gelişimine zemin hazırlarlar. Özellikle kanser olgularında apoptozdaki defektler kemoterapi radyoterapi gibi konvansiyonel tedavilere direnç gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Mevcut klinik kullanımı olan antikanser ilaçlarının temel etki

mekanizması malign hücrelerde apoptozu indüklemeye yöneliktir. Hücrelerde ölümü tetikleyen sinyallerin netleşmesi, hedefe yönelik terapileri geliştirecek, çeşitli hastalıklarda kür şansını arttıracaktır.

Doktorların önerilerine göre, 45 yaş civarında kolon kanseri riski taşıyan kişilerin kolon kanseri için gerekli tarama tetkiklerine yaptırmaları uygun olacaktır. Farklı tarama testleri, kolonoskopi işlemleri kolon kanseri öncesinde erken tanı için pozitif gelişmeler sağlamaktadır. Eğer ailesinde kanser öyküsü olan kişiler varsa bu tarama ve tetkik işlemlerine daha erken yaştan itibaren başlamaları Doktor takibinde olmaları uygun olacaktır.

Çalışmamızda kullanılan veriler genel hasta popülasyonu göz önüne alındığında retrospektif ve göreceli olarak az sayıda hasta ile yapıldığından, kolon poliplerinin malignite açısından değerlendirilmesinde geniş çaplı ve prospektif çalışmalar yapılması daha uygun olacaktır. Dünyadaki farklı ülkelerde yapıldığı gibi ülkemizde de kolonoskopi işlemleri ile yapılan taramalar ile düzenli şekilde polipi olan hastaların takibi sürveyansı yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abraha, A. M. ve Ketema, B. E., 2016. Apoptotic pathways as a therapeutic target for colorectal cancer treatment, *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 8, 583-591.
- Amin, M. B., Greene F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, E. J., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R. ve Winchester, D. P., 2017. The eight edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population based to a more personalized approach to cancer staging, *California Cancer Journals Clinical*, 67, 93-99.
- Arora, H., Qureshi, R., Rizvi, M. A., Shrivastava, S. ve Parihar, M. S., 2016. Study of apoptosis-related interactions in colorectal cancer, *Tumor Biology*, 37, 14415–14425.
- Bech, K., Kronborg, O. ve Fenger, C., 1991. Adenomas and hyperplastic polyps in screening studies, *World Journal Surgical*, 15, 7-13.
- Ben, Q., An, W. ve Jiang, Y., 2012. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta analysis, *Gastroenterohepatology*, 14, 762.
- Bosman, T. F., Carnerio, F. ve Hruban, H. R., 2010. World health organization classification of tumors of the digestive system, *IARC press*, 132-180.
- Braun, S., Giza, N., Werdehausen, R., Hermanns, H., Bauer I., Durieux, M. E., Hollmann, M. W. ve Stevens, M. F., 2010. Ketamine induces apoptosis via the mitochondrial pathway in human lymphocytes and neuronal cells, *British Journal of Anaesthesia*, 105, 3, 347–354.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L. ve Torre, L. A., 2018. Global cancer statistics 2018, *Globocan estimates of incidence and worldwide for 36 cancers in 185 countries*, *California Cancer Journal Clinical*, 68, 394-398.
- Brooks, C., Wei, Q., Feng, L., Dong, G., Tao, Y., Mei, L., Xie, Z. J. ve Dong, Z., 2007. Bak regulates mitochondrial morphology and pathology during apoptosis by interacting with mitofusins, 104, 28, 11650-11653.
- Cecilia, M., 2008. *Fenoglio preiser: Gastrointestinal pathology*, Third edition, Wolters Kluwer, Lippinkott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
- Chandan, V. S., Zhang, V. S. L. ve Wu, T., 2019. *Normal histology of gastrointestinal tract*, Springer International, California, USA.
- Constantino, K., Hertlein, V., Jenner, A., Mund, M., Ries, J. ve Saez, G. A. J., 2022. The interplay between Bax and Bak tunes apoptotic pore growth to control mitochondrial DNA mediated inflammation, *Molecular Cell*, 82, 933-949.
- Cummings, M. C., Winterford, C. M., Walker C. M. ve Walker, N. I., 1997. Apoptosis, *Am Journal Surgical Pathology*, 21, 1, 101.

- Dağdeviren, T., 2021. Programlı hücre ölümü; apoptoz, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 13, 120-135.
- Dalal, N., Jalandra, R., Sharma, M., Prakash, H., Makharia, G. K., Solanki, P. R., Singh, R. ve Kumar, A., 2020. Omics technologies for improved diagnosis and treatment of colorectal cancer: Technical advancement and major perspectives, Biomedicine & Pharmacotherapy, 131:110648.
- D'Arcy, M. S., 2019. Cell death apoptosis necrosis and autophagy, Cell Biology International, 43, 582-592.
- Demirbaş, S., Sücüllü, İ., Yıldırım, Ş. ve Çelenk, T., 2006. Influence of cerb-2, nm23 and p53 protein markers on colorectal cancer, Turk Journal Gastroenterology, 17, 1, 13-19.
- Doktora, A. M. ve Huerta, S., 2009. Apoptosis inducing, factor and colon cancer, Journal of surgical research, 151, 1, 165.
- Doonan, F. ve Cotter, T. G., 2008, Morphological assessment of apoptosis, Methods, 44, 3, 203.
- Dölek, Y., Yuyucu, K. Y., Topal, F. ve Kurşun, N., 2013. Evaluation of gastrointestinal polyps according to their size, localization and histopathologic types, Endoskopi Dergisi, 21, 31, 5.
- Drake, R., Vogl, A. W., Mitchell, A., Tibbits, R. ve Richardson, P., 2008. Graysa Atlas Of Anatomy, Churcill Livingstone, Leeds, England.
- Duan, W. R., Garner, D. S., Williams, D. S., Shippy, F. C. L., Spath, I. S. ve Blomme, A. G., 2003. Comparison of immunohistochemistry for activated Caspase 3 and cleaved cytokeratin 18 with the tünel method for quantification of apoptosis in histological sections of PC-2 subcutaneous xenografts, Journal of Pathology, 199, 221-228.
- Dulf, E. H., Bleda, M., Mocan, T. ve Mocan, L., 2021. Automatic detection of colorectal polyps using transfer learning, MDPI Journal, 21, 17, 5704.
- Eminler, A. T., Sakallı, M., Irak, K., Ayyıldız, T., Keskin, M., Gülten, İ. Y. M., Gülten, M., Gürel S., Dolar, E. ve Nak, S. G., 2011. Gastroenteroloji ünitemizdeki kolonoskopik polipektomi sonuçlarımız, Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 10, 3, 112:115.
- Eliane, C. M. Z., Benard, A., Reimers, M. S., Schouten, P. C., Liefers, G. J., Cornelis, J. H., Velde, V. D. ve Kuppen, J. K. P., 2013. The prognostic value of the apoptosis pathway in colorectal cancer: A review of the literature on biomarkers identified by immunohistochemistry, Biomarkers in Cancer, Libertas Academia, 5, 13-29.

- Er, E., Oliver, L., Cartron, P. P., Juin, P., Manon, S. ve Vallette, M.F., 2006. Mitochondria as the target of the pro apoptotic protein Bax, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1757, 1301-1311.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. ve Bray, F., 2013. Globocan 2012 cancer incidence and mortality worldwide, *IARC Cancer Base*, 23-24.
- Fernandez, L. B., 1983. Colon structure and fonction, *Topic in Gastroenterology*, 34-87.
- Glamojlica, V., Vilovic, K., Babic, S. M., Baranovic, A. ve Sapunar, D., 2005. Apoptosis and active Caspase-3 expression in human granulosa cells, *Fertility Sterility*, 83, 2, 26-432
- Gobe, G., Rubin, M. ve Williams, G., 2002. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bcl-XL and Bax in renal cell carcinomas, *Cancer Invest*, 20, 324-332.
- Goldblum, J.R. ve Rosai, J., 2017. Large bowel , *Surgical Pathology*, 649- 680.
- Grangvist, S., Cabrielsson, N. ve Sundelin, P., 1979. Dimunitive colonic polyps clinical significance and managenmant, *Endoscopy*, 11, 36-41.
- Hacker, G., 2000. The morphology of apoptosis, *Cell and Tissue Research*, 301, 5-17.
- Hall, E. J. ve Guyton, C. A., 2011. Guyton and hall textbook of medical physiology, University of Mississippi Medical Center, United States of America, 8-12.
- He, X., Hang, D., Wu, K., Naylor, J., Drew, A. D., Giovanucci, E. L., Ogino, S., Chan A. T. ve Song, M., 2020. Long term risk of colorectal cancer after removal of conventional adenomas and serrated polyps, *Gastroentology*, 158, 4, 852-861.
- Henson, D. E., Hueman, M. T., Chen, D., Patel, J. A., Wang, H. ve Schwartz, A. M., 2017. The anatomy of the tnm for colon cancer, *Journal Of Gastrointestinal Oncology*, 8, 12-19.
- Huerta, S., Goulet, E, J. ve Livingston, E. H., 2006. Colon cancer and apoptosis, *The american journal of surgery*, 191, 518-526.
- İncebacak, A. T., Irak, K., Tabak, Ö. ve Kumbasar, A., 2021. Sağlık bilimleri üniversitesi kanuni sultan süleyman hastanesi, kolonoskopik polipektomi sonuçlarının retrospektif analizi, *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 13, 4, 236-240.
- İshi, T., Notokara K. ve Umapathy A., 2011. Tubular adenomas with minor villous changes Show molecular features characteristic of tubulovillous adenomas, *Am Journal Pathology*, 35, 2, 213-217.

- İtzkowitz, S. H. ve Potack J., 2006. Colonic polyps and polyposis syndormes, İn: Sleisenger M. H., Fordtran, J. S., Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th edition, 2713-2736.
- Jaafar, H., Yusof, M. I., Din, T. A. D. ve Rashid, F. A., 2010. Realtionship between apoptotic markers Bcl-2, Bax, and biochemical markers in type 2 diabetes mellitus, Singapore Medical Journal, 51, 1, 5-9.
- Jass, J. R., 2007. Gastrointestinal polyposis: clinical, pathological and molecular features, Gastroenterology Clinical North, 36, 938-940.
- Joukar, F., Majd, S. K., Fani, A., Nazari, N. ve Mansour, G. F., 2012. Colonoscopy outcome in North of Iran:2006-2009, İnternational Clinical Experiment Medicine, 5 ,4, 321-325.
- Kara, F., Keskinılıç, B., Türkyılmaz, M., Öztürk, M., Dünder, S., Ergün, K. A., Sevinç, A., Tütüncü, S. ve Seymen, E., 2021. Türkiye Kanser İstatistikleri, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara.
- Kim, M. K., Lee, J. E., Ha, S., Kang, Y. G., Jang, T. K., Parkı, C. K., Kim, J. Y., Kim, G. H., Chang, D. K. ve Odze, R. D., 2011. Molecular feature of colerectal hyperplastic polyps and sessile serrated adenoma/polyps from Korea, Am Journal Surgical Pathology, 35, 9, 1275.
- Korbar, B., Olofson A. M., Miraflor A. P., Nicka, C. M., Suriawinata, M. A., Torresani, L., Suriawinata, A. A. ve Hassanpour, S., 2017. Deep learning for classification of colorectal polyps on whole-slide images, Journal of Pathology, 1-18.
- Kostouros, A., Koulierakis, I., Natsis, K, Spandidos, A. D., Tsatsakis, A. ve Tsiaoussis J., 2020. Large intestine embryogenesis: Molecular pathways and related disorders, İnternational Journal Molecular Medicine, 1, 46.
- Kumar, V., Cotran, S. R. ve Robbins, S. L., 2003. Gastrointestinal sistem, Robbins Temel Patoloji, Nobel Tıp Kitabevi.
- Kurt, B., 2013. Kolonoskopi Yapılan Olgularımızın Endikasyon, Karakteristik Özellikler Ve Tanı Yönünden Değerlendirilmesi: Üç Yıllık Seri, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 70-74.
- Kyrylkova, K., Kyryachenko, S., Leid, M. ve Kioussi, C., 2012. Detection of apoptosis by Tunel assay, Methods in Molecular Bology, Odontogenesis, 887, 41-45.
- Laird-Fick, H. S., Chahal, G., Olomu, A., Gardiner, J., Richard, J. ve Dimitrov, N., 2016. Colonic Polyps histopathology and location in a community based sample of older adults, BMC Gastroentorology, 16, 90
- Larsen, B. D. ve Sorensen, C. S., 2017. The caspase 3 activated dnase, apoptosis and beyond, Febs Journal, 284, 8, 1164.

- Li, D., Miao, S. ve Zhuang, K. S. C., 2018. PI3K/Akt and caspase 3 pathways mediate oxidative stress-induced chondrocyte apoptosis, *Cell Stress and Chaperones*, Springer.
- Liebermann, D. A. ve Smith, F. W., 1991. Screening for colon malignancy with colonoscopy, *Am Journal Gastroentology*, 86, 946-951.
- Loo, D. T., 2010. In situ detection of apoptosis by the tunel assay: An overview of techniques, *DNA Damage Detection İn Situ, Ex Vivo and in Vivo, Methods in Moleculr Biology*, 682, 3-13.
- Lorenzo, H. K. ve Susin, S. A., 2004. Mitochondrial electors in Caspase 3 independent cell death, *Febs letter*, 557, 14-20.
- Mahon, M., Xu, J., Yi, X., Liu, X., Gao, N. ve Zhang, L., 2016 . Paneth cells in adenomas of the colorectum is inversely associated with synchronous advanced adenoma and carcinoma, *Scientiic Reports*, 6, 2, 1-7..
- Marginean, C. O., Marginean, M. O., Simu, I., Horvath, A. ve Melit, L. E., 2016. Giant tubular adenoma with malignancy clinical characteristics in a female teenager: case report and a review of the literature, *Medicine*, 95, 40.
- Matek, W., Guggenmoos, H. I. ve Demling, L., 1985. Follow up of patients with colorectal adenomas, *Endoscopy*, 17, 177.
- Mills, S., Westerhoff, M., ve Greenson, K. J., 2019. Histology for pathologists, 5th edition.
- Mirzayans, R. ve Murray, D., 2020. Do tunel and other apoptosis assays detedt cell death in preclinicl studies, *İnternational Journal of Molecular Sciences*, 21, 2-12.
- Moin, M. N., Suriawinata, A.A., Ren, B., Liu, X., Robertson, D. J., Bagchi, S., Tomita, N., Wei, J.W., MacKenzie, T.A., Rees, J.R. ve Hassanpour, S., 2021. JAMA Network Open. health informatics, 4,11, 1-12.
- Moore, K. L. ve Persaud, T. V. N., 2002, The developing human clinically oriented embriology, 6 th ed. Çeviri Erdem, T., Okar, İ., Dalçık, H., Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi, Nobel Tıp Kitabevi.
- Myers, D. J. ve Arora, K., 2020. Villous adenoma, *Treasurs İsland, Statpearls*, 53-65.
- Nallathambi, R., Mazuz, M., Namdar, D., Shik, M., Namintzer, D., Vinayaka, A. C., Ion, A., Faigenboim, A., Nasser, A., Laish, I., Konikoff, F. M. ve Koltai, H., 2018. İdentification of synergistic interaction between cannabis derived compounds for cytotoxic activity in colorectal cancer cell lines and colon polyps that induces apoptosis related cell death and distinct gene expression, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3, 1, 39-57.

- Nogueira, B. R., Pires, C. R. A., Soares, S. M. T., Rodrigues, S. R. S., Campos, M. A. M., Toloi, C. G. ve Waisberg, J., 2013. immunoexpression of the cox-2, p53 and caspase 3-3 proteins in colorectal adenoma anda non-neoplastic mucosa, Einstein, Study carried out at Escola Paulista de Medicina, Sau Paulo University, 11, 4, 456-461.
- O'Brien, M., Zhao, Q. ve Yang, S., 2015. Colorectal serrated pathway cancers and precursors, Histopathology, Departmen of Pathology Laboratory Medicine, Rewiew, 66, 49-65.
- Oca, J., Santos, S. R., Navarro, M., Capella, G., Moreno, V., Sola, A., Hotter, G., Biondo, S., Osorio, A., Rague, M. J. ve Rafecas, A., 2008. Caspase 3 activity, response to chemotherapy and clinical outcome in patients with colon cancer, International Journal of Colorectal Diseases, 23, 21-27.
- Oltvai, Z. N., Millimqn, C. L. ve Korsmeyer, S. J., 1993. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed celll death, Cell, 74, 609-619.
- Onoda, T., Ono, T., Dhar, K. D., Yamanoi, A. ve Nagasue, N., 2005. Tetracycline analogues (doxycycline and COL-3) induce Caspase 3 dependent and independent apoptosis in human colon cancer cells, International Journal of Cancer, 118, 5, 1309-1315.
- Pendegrass, C. J., Edelstein D. L. ve Hy Lind L. M., 2008. Occurence of colorectal adenomas in younger adults, an epidemiologic necropsy study, Clinical Gastroentrolgy Hepatology, 6, 108-1010.
- Rafiq, A. S., Byung, H. M., Shagufta. Y. ve Raymond. T., 2003. Corelation of Ki 67, p53 and Adnab-9 immunohistochemical staining and ploidy with clinicaland histopathological features of severely displastic colerectal adenomas, Digestive Diseases an Science, 48,1, 224.
- Rembacken, B. J., Fujii, T., Cairns, A., Dixon, M. F. ve Yoshida, S., 2000. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK, Lancet, 355, 1211-1214.
- Resendes, A. R., Majo, N., Segeles, J., Espadamala, J., Mateu, E., Chianni, F., Nofrarias, M. ve Domingo, M., 2004. Apoptosis in normal lymphois organs from healty normal, conventional pigs at different ages detected by tñnel and cleaved Caspase 3 immunohistochemistry in paraffin embedded tissues, Veterinary Immunology and Immunopathology, 99, 3-4, 203-213.
- Sangeetha, N. K., Chelliah, A. ve Runjan, C., 2016. From traiditional serrated adenoma to tubulovillous adenoma and beyond, World Journal Gastrointestinal Oncology, 8, 806-809.
- Schlemper, R. J., Riddell, R. H., Kato, Y., Borchard, F., Cooper, H. S., Dawsey, S. M., Dixon M. F., Fenoglio, P. C. M., Flejou, J. F. ve Geboes, K., 2000. The vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia, Gut, 47, 252.

- Schottenfeld, D., Cohen, A. W., Winaver, S. J., Friedman, M. A. ve Gunderson, L. L., 1995. İn: Cancer of the colon, rectum and anus, Epidemiology, 11-24.
- Shroff, E. H., Snyder, C. ve Chandel, N. S., 2007. Role of bcl-2 family members in anoxia induced cell death, Cell Cycle, 808-810.
- Singh, R., Anthony L. ve Kristopher S., 2019. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of bcl-2 family proteins, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 20, 3, 175-193.
- Sinicrope, F. A., Ruan S. B. ve Cleary K. R., 1995. Tumorigenesis bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal, Cancer Res, 55, 2, 238-240.
- Standring, S. ve Lunnis, P. J., 2016, Large intestine, grays anatomy the anatomical basis of clinical practice, 1138-1145.
- Şahintürk, Y. ve Çekin, H. A., 2018. Kolon polipleri: lokalizasyon, histoloji, boyut-beş yıllık kolonoskopik değerlendirme, Endoskopi, 26, 2, 57-60.
- Şevket, A., Kaltenbach, T., Dominitiz J. A., Liberman, D., Singal, S. ve Rex, D. K., 2020. Endoscopic recognition and management strategies for malignant colorectal polyps: recommendations of the us multi society task force on colorectal cancer, Multi Society Task Force Article, 92, 5, 997-1015.
- Tateyama, H., Wenxin, L., Takahashi, E., Miura, Y., Sugiura, H. ve Eimoto, T., 2002. Apoptosis index and apoptosis related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum, The American Journal of Surgical Pathology, 26, 249-256.
- Tokumara, Y., Oshi, M., Patel, A., Tian, W., Yan, L., Matsuhashi, N., Futamura, M., Yoshida, K. ve Takabe, K., 2021. Organoids are limited in modeling the colon adenoma carcinoma sequence, 10, 488, 1-14.
- Van, M. B. G., Johnson A. C. ve Grundy, D., 2017. Gastrointestinal physiology and function, Handbook Experiment Pharmacology, 239, 2-8.
- Zudema, G. D. ve Condon, E. R., 1996. Surgery of the alimentary tract, Shackelford Publication, 4, 113.
- Wang, Z., Li, L., Anderson, J., Harrington, D. ve Liang, Z., 2004. Colonic polyp characterization and detection based on both morphological and texture features, International Congress Series, 1268, 1005.
- Weinberg, A. R., 2014. The Biology of cancer, Second edition, Garland Science, 353-376.
- Williams, A. R., Balasooriya B. A. W. ve Day, D. W., 1982. Polyp and cancer of the large bowel: A necropsy study in Liverpool, Gut, 23, 836-840.
- Xie, Q., Liu, Y. ve Li, X., 2020. The interaction mechanism between autophagy and apoptosis in colon cancer, Transkaional Oncology, 13, 12, 16.

Xinhao, Y., Qisong, W., Li, H. ve Wu, J., 2008. The expressions of bcl-2 and bax in gastric carcinoma and precancerous lesions, Chinese German Journal of Clinical Oncology, 7, 1, 14-17.

Yantiss, R. K., Oh K. Y. ve Chen Y. T., 2007. Filiform serrated adenomas: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 18 cases, Am Journal Surgical Pathology, 31, 8, 1239-1240.

Yeşilyurt, S. ve Karaali, Z., 2020. Kolon poliplerinin Histopatolojik dağılımları, Journal of Human Rhythm, 6, 188.

Yogosawa, S. ve Yoshida, K., 2018. Tumor Suppressive Role For Kinases Phosphorylating P53 in DNA Damage Induced Apoptosis, The Official Journal Cancer Science, 109 11, 337-338.

URL-1 <www.torontocentreforneonatalhealth.com>, Erişim tarihi: 12.09.2022.

URL-2 <www.lib.mcg.edu>, Erişim tarihi: 12.09.2022.

URL-3 <www.imaorios.com>, Erişim tarihi: 12.09.2022.

URL-4 <www.turkcerrahi.com>, Erişim tarihi: 02.10.2022.

URL-5 <www.who.com>, Erişim tarihi: 02.09.2022.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Osman KARAER

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Erciyes Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji
Bölümü, 2002 – 2006

Yüksek Lisans : Marmara Üniversitesi, Hastane İşletmeciliği
Anabilim Dalı, 2010 – 2012

