

Kolorektal Adenomlarda Görülen Müsin Profili Değişikliklerinin Kolorektal Karsinom Gelişimindeki Önemi

THE IMPORTANCE OF MUCIN PROFILE CHANGES OF COLORECTAL ADENOMAS IN COLORECTAL CARCINOGENESIS

Banu LEBE, Ali KÜPELİOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada değişik a tipi derecelerinde kolorektal adenom olgularındaki müsin profili değişikliklerinin kolorektal karsinom gelişimindeki öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1996-1997 yılları arasında kolorektal adenom nedeniyle endoskopik polipektomi uygulanmış ve Anabilim Dalımızda değerlendirilmiş toplam 54 kolorektal olgusu alınarak, histopatolojik türleri ve atipilerinin derecesi yeniden değerlendirilmiştir. Olgulardaki müsin profili histokimyasal olarak high iron diamine-alcian blue ile PAS-Alcian blue yöntemleri kullanılarak semikantitatif olarak değerlendirilmiş ve bu değişikliklerin atipi dereceleri ile ilişkileri istatistiksel olarak araştırılmıştır.

Bulgular: Adenomlardaki atipi derecesi ile alcian-blue boyanma skorları arasında anlamlı ve doğru orantılı bir korelasyon vardır ($p=0.01$, $r=0.41$). Atipi derecesi ile high-iron diamine boyanma skorları arasında ise anlamlı ve ters orantılı bir korelasyon vardır ($p=0.04$, $r=-0.36$). High-iron diamine ile alcian-blue boyanma skorları arasında da anlamlı ve ters orantılı bir korelasyon bulunmuştur ($p<<0.005$, $r=-0.85$).

Sonuç: Çalışmamızda, kolorektal adenomlardaki atipi dereceleri arttığında, adenomatöz kriplerdeki hücrelerin müsin içeriğinin sialomüsin yönüne kaydığını gözledik. Şiddetli atipi gösteren adenomlardaki dominant olan müsin sialomüsindir. Adenomlardaki malignite potansiyelini belirlemede, klasik histopatolojik bulgular (boyut, tür, atipinin derecesi) yanısıra histokimyasal müsin profili değişikliklerinin araştırılması önemlidir.

Anahtar sözcükler: kolorektal adenom, müsin profili, HİD-AB, PAS-AB.

SUMMARY

Purpose: In this study, we aimed to investigate of the importance of mucin profile changes of colorectal adenomas in colorectal carcinogenesis.

Material and methods: Fifty four cases of colorectal adenomas, diagnosed in Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Pathology between 1996 to 1997 were taken in this study and, the pathological materials of each cases were re-evaluated in regard to histopathological type and atypia grades. The mucin profiles of this cases were evaluated semiquantitatively with histochemical method by using high iron diamine-alcian blue and PAS-alcian blue and, the relation between the mucin profile changes with atypia grades were evaluated statistically.

Results: Statistically, there were significant and positive correlation between atypia grades and staining scores of alcian blue ($p=0.01$, $r=0.41$). On the other hand, there were significant and inverse correlation between atypia grades and the staining score of high iron diamine ($p=0.04$, $r=-0.36$). Significant and inverse

Banu LEBE
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Tel: 232 2595959 / 3447
e-mail: banu.lebe@deu.edu.tr

correlation were found between staining scores of high iron diamine and alcian blue ($p < 0.005$, $r = -0.85$).

Conclusion: In our study, we observed that when the atypia grades increased in colorectal adenomas, the

mucin content of the cells in adenomatous crypts shifted to sialomucin. Sialomucin is the dominant mucin in adenomas which have severe atypia grades. It is important to research the mucin profile changes by histochemical methods rather than classic histopathologic findings such as adenoma size, histopathologic type and, grade of atypia, for to determine of malignancy potential in adenomas.

Key words: colorectal adenoma, mucin profile, HİD-AB, PAS-AB.

Kolorektal adenomlar, mukozal epitelden kaynaklanan, tek ya da çok sayıda olabilen benign neoplazmlardır. Adenomların kolorektal karsinom oluşumunu hızlandıran öncül lezyon olduğu bilinmektedir ve bu bilgi geleneksel olarak "adenom-karsinom silsilesi" olarak tanımlanır. Bu özellik de displazik epitelin varlığı ile birlikte. Displazi neoplastik epitelial proliferasyondur (1,2). Adenomlar histopatolojik olarak tübüler, tübülovillöz ve villöz olarak üç gruba ayrılmaktadır. Bu ayrımada adenomatöz epiteldeki karakteristik büyüme paterni temel olarak alınmaktadır (1-12). Bu ayrım klinisyen, cerrah ve patoloğlar için oldukça anlamlıdır (4). Histopatolojik olarak 3 türe ayrılan adenomların hepsi neoplastiktir. Adenom epitelindeki atipi ya da displazinin derecesi sitolojik kriterlere göre 3 kategoriye ayrılmaktadır: Hafif derecede atipi (HA), orta derecede atipi (OA), şiddetli derecede atipi (ŞA) (1-6,13-15). Ulusal polip çalışmasında O'Brien ve ark. adenomlardaki atipinin derecesini "karsinoma in situ"yu da ekleyerek 4 derecede incelemişlerdir (6).

Mukusun major spesifik komponentleri, genital traktüs, gastrointestinal traktüs ve trakeabronşial ağaç gibi mukozal epitelinin korunması ve lubrifikasyonunda rol oynayan müsinlerdir. Bu kompleks O-glikoproteinler total ağırlığının %80'inden fazlasını oluşturan çok sayıda glikan halkalarının varlığına bağlı olarak büyük bir moleküler kitleye sahiptir. Glikan halkalarındaki asit konsantrasyona bağlı olarak 3 temel sınıfa ayrılırlar: Nötral müsinler, asidik müsinler ve çok asidik müsinler (16-21).

Histokimyasal olarak müsinler primer olarak Alcian Blue (AB) ve PAS reaksiyonları ile gösterilirler. Asidik müsinler asidik pH'da AB gibi bazik boyalar ile gösterilebilen sialik asit ve sülfatları içerirler. Sialik asit ve sülfatlar kendi aralarında ya değişik pH'larda ya da pH 2.5'te uygulanan high iron diamine (HİD) boyası kullanılarak ayırt edilirler. Sülfatlar diamine ile reaksiyona

girerek kahverengi-siyah, sialik asit ise mavi boyanır. Nötral müsinler daha basit yapıdadır ve bu yolla gösterilemezler. PAS yönteminin kullanılması ile gösterilebilirler (1,22).

Normal kolonik mukozal nötral müsinler, asidik sialomüsinler ve sülfomüsinlerin karışımından oluşmaktadır. Sol kolonda sülfomüsin kriptlerin alt yarısında dominanttır, yüzey epitel ve kriptlerin üst yarısında ise değişik derecelerde sülfomüsin ve sialomüsin karışık olarak bulunurlar. Sağ kolonda sialomüsinler kriptlerin alt üçte birinde, sülfomüsinler ise, üst üçte ikisinde dominanttır. Hem sol, hem de sağ kolonda dominant olarak sekrete edilen müsin "sülfomüsin"dir. Sülfomüsin ve sialomüsin ayırt etmede kullanılan en popüler metod pH 2.5'te uygulanan HİD-AB boyasıdır. Burada sülfomüsinler kahverengi-siyah, sialomüsinler ise mavi boyanırlar (22-25).

Gastrointestinal traktüsteki müsin sekresyon dağılımındaki değişikliklerin malignite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Kolondaki bu değişiklikler normalde dominant olan sülfomüsinin, sialomüsine doğru kayması şeklindedir. Adenomatöz poliplerdeki malignite potansiyelinin atipinin derecesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir, ancak atipinin derecelendirilmesi oldukça subjektiftir. Bu değişikliklerin müsin komponentlerindeki değişikliklerle birlikte değerlendirilmesi daha yararlı olacaktır (14,26-28).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1996-1997 yılları arasında kolorektal adenom nedeniyle endoskopik polipektomi uygulanmış ve Anabilim Dalımızda değerlendirilmiş toplam 54 olgu alınmıştır. Olgulara ait hematoksilin-eosin boyalı preparatlar yeniden gözden geçirilmiş ve kolorektal adenom tanıları doğrulanmıştır. Olguların histopatolojik türleri (tübüler, tübülovillöz, villöz), atipilerinin derecesi (hafif, orta, şiddetli) yeniden değerlendirilmiştir.

Olgulara ait lezyonların anatomik lokalizasyonları, boyutları, olguların yaşları, cinsiyetleri patoloji rapor kayıtlarından elde edilmiştir.

Her olgu için lezyonu örnekleyen dokuyu içeren %10'luk formalinde fikse, parafine gömülü blok seçilmiştir. Seçilen bloklardan hazırlanan 4 mikron kalınlıkta kesitler poli-l-lizin ile kaplı lamplara alınarak histokimya boyamaları için oda ısısında bekletilmiştir.

Histokimyasal Boyama:

Kombine Alcian blue-PAS tekniği (Mowry, 1956): Asit müsin ve nötral müsinlerin belirlenmesi için uygulanmıştır. Boyanın Değerlendirilmesi: Asit müsinler "mavi", nötral müsinler "kırmızı-morumsu", nükleuslar "soluk mavi" renk almışlardır (22). Kesitlerdeki müsin ile boyalı hücreler semikantitatif olarak şu şekilde değerlendirilmiştir (14):0: Reaktivite yok,1: Bazı reaktif hücreler (%10'un altında), 2: Orta sayıda reaktif hücreler, 3: Çok sayıda reaktif hücre, 4: Tüme yakın reaktif hücreler.

High iron diamine tekniği (Spicer, 1965):

Sülfomüsin ile sialomüsin ayrımı için kullanılmıştır. Boyanın değerlendirilmesi: Sülfomüsinler "siyah-kahverengi", sialomüsinler "mavi", nükleuslar "kırmızı" renk almıştır (22). Kesitlerdeki müsin boyalı hücreler semikantitatif olarak Kombine Alcian blue-PAS tekniğinde olduğu gibi değerlendirilmiştir (14).

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel işlemler SPSS (Scientific Package for Social Sciences) programı ile IBM uyumlu bilgisayarda yapılmıştır. Tüm verilerin tanımlayıcı ve dağılımsal değerleri alınmıştır. Değişkenlerin türüne ve dağılımına göre parametrik-nonparametrik istatistik testleri kullanılmıştır.

İstatistiksel analizde olgulara ait lezyonların boyutu, histopatolojik grade'i, paterni, histokimyasal ve immünohistokimyasal boyanma özellikleri değerlendirilmiştir. Kolorektal adenomların boyutları ile atipi dereceleri ve paternleri karşılaştırılmıştır. Adenomların atipi dereceleri ile histokimyasal (PAS-AB ve HID-AB) boyanma skorları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca adenomların HID boyanması ile AB boyanması arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir.

Sonuçlar Ki-Kare, Kruskal Wallis 1-Way Anova ve Kendall's Tau-B korelasyon testi kullanılarak elde edilmiştir. Elastik katsayısı (p) 0.05'e eşit ya da 0.05'ten küçük ise, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0.05 ya da p=0.05).

BULGULAR

Hastaların Özellikleri:

Bu çalışmada araştırılan 54 olgudan 42'si erkek (%77.8), 12'si (%22.2) kadındır. Olguların yaşları 40-83 arasında değişmektedir, ortalama yaş 58.7'dir.

54 olgudan 32'si (%59.2) TA, 12'si (%22.2) TVA, 10'u (%18.5) VA'dır.

Histopatolojik Bulgular:

Toplam 54 olgunun histopatolojik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Şiddetli derecede atipi en sık villöz adenomlardadır. Atipinin derecesi ile adenom paterni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Ki kare testi p=0.09).

Tablo I. Toplam 54 kolorektal adenomun histopatolojik özellikleri

Adenom türü	N	HA(%)	OA(%)	ŞA(%)
TA	32	18 (56.25)	9 (28.2)	5 (15.55)
TVA	12	2 (16.7)	6 (50)	4 (33.3)
VA	10	2 (20)	3 (30)	5 (50)
TOPLAM	54	22	18	14

TA: tübüler adenom, TVA: tübülovillöz adenom, VA: villöz adenom, HA: hafif derecede atipi, OA: orta derecede atipi, ŞA: şiddetli derecede atipi.

Lokalizasyon:

Tüm adenomların %46.3'ü sigmoid kolonda, %37'si rektumda, %5.5'i inen kolon, %5.5'i transvers kolon, %3.7'si çıkan kolon ve %2'si çekumda yerleşmiştir.

Boyut:

Adenom boyutları 0-5 mm arasındakiler küçük (K), 6-10 mm arasındakiler orta (O) ve 10 mm den büyük olanlar da büyük (B) olarak sınıflandırılmıştır (6).

Tüm adenomların 17'si (%31.5) küçük, 21'i (%38.9) orta, 16'sı (%29.6) büyük boyuttadır. Epitelial atipinin

derecesi ile adenom boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.002$, Kruskal Wallis 1-Way Anova Testi).

Adenom boyutu ile adenom paterni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0.15$, Kruskal Wallis 1-Way Anova Testi).

Olgulardan 4'ünde (%7.4) aynı lokalizasyonda iki ayrı adenom bulunmaktadır.

Histokimyasal bulgular:

HID-AB boyasında HID ile boyanan sülfomüsin dominant goblet hücreleri özellikle hafif derecede atipi gösteren adenomlarda diffüz olarak kahverengi-siyah olarak boyanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Hafif derecede atipili tübüler adenomda yüzey epitelinin hemen altında HID ile difüz intralümenal ve intrasitoplazmik siyah boyanan müsin içeriği (X40, HID-AB).

Orta derecede atipi gösteren adenomlarda HID ve AB ile boyanan goblet hücreleri yani sülfomüsin ve sialomüsin içeriği hemen hemen eşit yoğunlukta ve yaygınlıkta boyanmıştır. Şiddetli derecede atipi gösteren adenomlarda ise diffüz olarak AB ile mavi boyanmış sialomüsin içeren goblet hücrelerinin baskınlığı dikkati çekmektedir (Şekil 2).

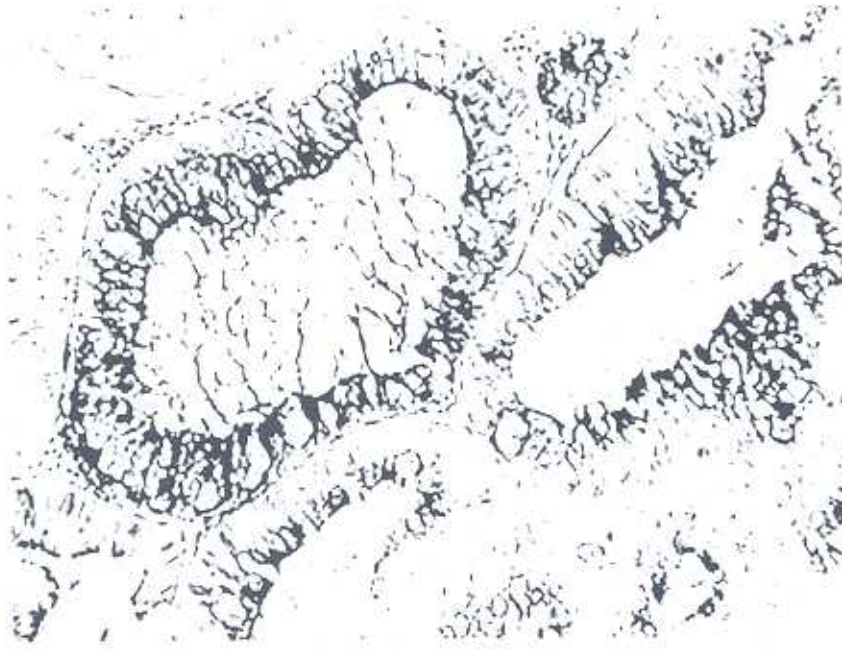
PAS-AB boyası özellikle nötral müsinleri boyamak için uygulanmıştır. Adenomların bazılarında kriplerde dağılmış PAS pozitif boyalı nötral müsin içeren goblet hücreleri izlenmiştir.

Atipi derecesi ile AB boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Ki-kare testi, $p=0.001$). Atipi derecesi ile AB boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.01$) ve doğru orantılı ($r=0.41$) bir korelasyon saptanmıştır (Kendall's Tau B korelasyon Testi). Adenomlardaki atipinin derecesi arttıkça, AB ile boyanan hücre sayısı yani sialomüsin içeren hücre sayısı artmıştır. Sülfomüsinler sialomüsin yönüne kaymıştır.

Atipi derecesi ile HID boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Ki-kare testi, $p=0.01$). Atipi derecesi ile HID boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.04$) ve ters orantılı ($r=-0.36$) bir korelasyon saptanmıştır (Kendall's Tau B korelasyon testi). Yani atipinin derecesi arttıkça, HID ile boyanan sülfomüsinler azalmaktadır.

HID boyanma skorları ile AB boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<<0.005$) ve ters orantılı ($r=-0.85$) bir korelasyon saptanmıştır (Kendall's Tau B korelasyon testi).

Atipi derecesi ile PAS boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Ki-kare testi, $p=0.69$).



Şekil 2. Şiddetli derecede atipili tübüler adenomda intralüminal ve intrasitoplazmik AB ile difüz mavi boyanan müsin içeriği (X200, H1D-AB).

TARTIŞMA

Adenom-karsinom silsilesinde önemli olan adenomlarda değişen bazı yapısal özelliklerin ortaya çıkmasıdır. Çünkü bu değişiklikler ile benigne özellikleri yavaşça malignite yönüne doğru kaymaktadır. M. Kalus adlı araştırmacının çalışmasında 280 adenomatöz polipin %16'sında karsinoma in situ izlenmiştir. Bu oran Wychulis ve ark. nın %7'lik, Helvig ve ark. nın %7.2'lik adenomda karsinom bulunma oranlarından daha fazladır. Kalus organ doku kültürlerinde de adenomatöz poliplerin histolojik ve biyolojik olarak malignleşme potansiyeli olduğunu göstermiştir (29).

Histopatolojik olarak TA, TVA ve VA şeklinde üç türü bulunan adenomlardan TA'lar tüm serilerde daha sıklıkla bulunmaktadır (3,5,6,30). İkinci sıklıkta TVA'lar ve üçüncü sıklıkta VA'lar yer almaktadır. Çalışmamızda olguların %59.2'si TA'dır. İkinci sıklıkta TVA ve üçüncü sıklıkta da VA'lar yer almıştır.

Adenomlar her boyutta olabilmelerine karşın genellikle 1 cm' in altındadır. Villöz komponent içeriği arttıkça, boyutta da bir artış olmaktadır. O'Brien ve

ark. nın yaptığı ulusal polip çalışmasında, olguların %37.6'sı küçük boyutta (0-5 mm), %36.5'i orta boyutta (6-10 mm) ve %25.5'i büyük (10 mm üzeri) boyuttadır (6). Dizimizdeki tüm adenomların %38.9'u orta boyuttadır. Ayrıca adenomun boyutu ile adenomun paterni (TA, TVA, VA) arasında dizimizdeki olgularda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Kruskal Wallis 1 Way Anova testi, p=0.15).

Boyut ile birlikte malignite potansiyelinin artması iyi tanımlanan bir bulgudur. Adenom boyutu arttıkça, atipi derecesi de artmakta ve aynı zamanda malignite potansiyeli de artmaktadır (5-7,31). Genellikle TA'lar hafif derecede atipi göstermektedir ve bunların malignite potansiyeli düşüktür. Orta derecede atipide de düşük malignite potansiyeli bulunmaktadır. Adenomlardaki villöz komponent arttıkça atipi derecesi de artmaktadır (5-7,32).

Çalışmamızdaki adenomlarda epitelyal atipinin derecesi ile adenom boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Kruskal Wallis 1 Way Anova testi, p=0.002). Adenom boyutu arttıkça epitelyal atipinin derecesi de artmaktadır. Bununla birlikte epitelyal

atipinin derecesi ile adenom tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Ki kare testi, $p=0.09$). Ayrıca adenom boyutu ile adenom tipi (TA,TVA,VA) arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Kruskal Wallis 1 Way Anova testi, $p=0.15$). Dizimizdeki TA'lar genellikle küçük boyutta adenomlar olmalarına karşın, orta ve büyük boyutta (1 cm'nin üzerinde) olanlar ve villöz adenomlar genellikle büyük çaplı olmalarına karşın, küçük çaplı (0-5 mm arası) olanlar da bulunmaktadır.

Adenom-karsinom silsilesi ile ilişkili olarak, adenomlarda birçok selüler değişiklik bulunmaktadır. Bunlar mûsin glikoproteinlerinin sekresyonu, transportu ve sentezi gibi hücresel fonksiyonlardaki değişiklikleri içermektedir. Bu değişiklikler histokimyasal boyama teknikleri ile tanısal olabilmektedir. Gastrointestinal traktüsteki mûsin sekresyonlarının dağılımındaki değişiklikler malignite ile ilişkilidir. Kolondaki değişiklikler normalde dominant olan sülfomûsinin, sialomûsin yönüne doğru kaymasıdır. Adenomatöz poliplerdeki malignite potansiyelinin en iyi göstergesi epiteliyal atipi olmakla birlikte, atipinin değerlendirilmesi oldukça subjektiftir. Mûsin değişiklikleri ise daha selektif bir belirleyicidir. Adenomlardaki epiteliyal atipinin derecesi arttıkça, HİD pozitif boyanan sülfomûsin içeren goblet hücreleri azalmakta (27), AB ile pozitif boyanan sialomûsin içeren goblet hücreleri artmaktadır (14). Aynı özellikler kolorektal karsinom komşuluğundaki "transizyonel" geçiş mukozasında da Filipe ve ark.'ı tarafından gösterilmiştir. Histolojik olarak normal görünen karsinom komşuluğundaki mukozada da anormal dokukimyasal boyanma özellikleri bulunmaktadır. Bu değişiklikler normalde kolon mukozasında dominant olan sülfomûsinlerin azalması ya da tamamen yok olması ve sialomûsinlerin artmasıdır (24,33).

Filipe ve ark.n ile Griffioen ve ark. nin yaptıkları çalışmalarda, dokukimyasal boyama tekniği olarak HİD-AB ile PAS-AB uygulamışlardır. Sülfomûsinler için HİD, sialomûsinler için AB ve nötral mûsinler için ise PAS uygulanmıştır (14,22,24,33).

Listinsky ve ark.nin çalışmasında kolon mukozası-

ndaki sülfomûsin ve sialomûsin sekresyonu değişikliklerinin başlangıçta spesifik preneoplastik değişiklikler olarak düşünöldüğünü, ancak bu değişikliklerin primer kolon neoplazmlarından başka benign mezenşimal tümörler, kolon dışı bölgelerden olan metastatik lezyonlarda ve endometriozis gibi sekonder olaylarda da izlendiğini bildirmişlerdir. Bu yüzden kolorektal mukozadaki mûsin değişikliklerinin primer preneoplastik bir değişiklikten çok, sekonder reaktif bir fenomen olduğunu ileri sürmüşlerdir (23). Benzer bir çalışma da Allen ve ark.'ı tarafından yapılmış ve aynı sonuçlar alınmıştır (28).

Voro ve ark.'ı adenomatöz poliplerdeki sülfomûsin ve sialomûsin oranını %50-%50 olarak bulmuşlardır. Transizyonel mukoza ve kolorektal karsinom alanlarında ise sialomûsin dominantlığını göstermişlerdir. Kolondaki bu sialomûsin değişikliklerinin kolon karsinomu ve adenomlarındaki malignite potansiyelini gösterdiğini belirtmektedirler (25).

Çalışmamızda adenomlardaki mûsin değişikliklerini incelemek için HİD-AB ile PAS-AB yöntemleri kullanılmıştır. HİD sülfomûsinler için, AB sialomûsinler için, PAS ise nötral mûsinler için spesifiktir. Değişik atipi derecelerinde HİD boyanma paterni anlamlı farklılık göstermiştir (Ki kare testi, $p=0.01$). Atipi derecesi ile HİD boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.04$) ve ters orantılı ($r=-0.36$) bir korelasyon saptanmıştır (Kendall's Tau B korelasyon testi). Adenomlarda özellikle hafif derecede atipi olanlarda kuvvetli HİD ile boyanan sülfomûsin içeren çok sayıda goblet hücresi bulunurken, şiddetli derecede atipili olgularda ise, HİD boyanma skorları oldukça düşük ya da boyanma yoktur. Goblet hücrelerinin sülfomûsin içerikleri belirgin derecede azalmaktadır. AB ile aynı adenomlar boyandığında değişik atipi derecelerinde AB boyanma paterni anlamlı farklılık göstermiştir (Ki kare testi, $p=0.001$). Epiteliyal atipinin derecesi ile AB boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.01$) ve doğru orantılı ($r=0.41$) korelasyon saptanmıştır (Kendall's Tau B korelasyon testi). Hafif derecede atipi gösteren adenomlar, normal kolon mukozasından çok az selüler sapsmalar gösterdiği için, aynı normal kolon mukozasına özgü değişiklikler göster-

mekte, ya da hafif derecede sialomüsin yönüne kayma eğiliminde olmaktadır. Atipinin derecesi arttıkça AB boyanma skorları da artmaktadır. HİD boyanma skorları ile AB boyanma skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.005$) ve ters orantılı ($r = -0.85$) korelasyon saptanmıştır. Yani sülfomüsin içeriği, atipi derecesi arttıkça sialomüsin yönüne kaymaktadır. Atipinin derecesi ile PAS boyanma skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Ki kare testi, $p = 0.69$). Nötral müsinler açısından çalışmamızdaki olgularda belirgin ve anlamlı bir mukozal değişiklik olmamıştır.

Sonuç olarak bu araştırmada kolorektal adenomlardaki malignite potansiyelini belirlemede önemli olan epitelial atipinin şiddeti ile selektif epitelial hücresel değişiklikler arasındaki ilişkiler ortaya konulmuştur. Bu hücresel değişikliklerden biri müsinlerdeki değişikliklerdir. Histokimyasal müsin belirleyicilerden HİD-AB boyama yöntemi ve PAS-AB boyama yöntemi sülfomüsinler, sialomüsinler ve nötral müsinleri ayırmada kullanılmıştır. Adenomlardaki atipinin derecesi arttıkça adenomatöz kriplerdeki hücrelerin müsin içerikleri anlamlı olarak sialomüsin yönüne kaymıştır. Şiddetli atipi gösteren adenomlardaki dominant olan müsin sialomüsindir. Hafif derecede atipi gösteren adenomlarda ise dominant olan müsin tipi sülfomüsindir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır.

Adenom-karsinom silsilesinde önemli rol oynayan adenomlardaki malignite potansiyelini belirlemede, klasik histopatolojik bulgular (boyut, tür, atipinin derecesi) yanısıra histokimyasal bulguların araştırılması, tümör gelişiminin değerlendirilmesine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- Lewin KJ, Riddel RH, Weinstein WM. Large Bowel Polyps and Tumors. In: Lewin KJ, Ed. Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications. New York: Igaku Shoin; 1992.p.1222-1256.
- Fenoglio-Preiser CM, Lantz PE, Listrom MB, Davis M, Rilke FO. The Neoplastic Large Intestine. In: Fenoglio-Preiser CM, Lantz PE, Listrom MB, Davis M, Rilke FO, editors. Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text. New York: Raven Press; 1989.p.727-745.
- Cooper HS. Small Intestine, Colon and Rectum. In: Ming SC, Goldman H, editors: Pathology of the Gastrointestinal Tract. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992.p. 796-807.
- Pascal RR, Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE. Neoplastic Diseases of the Small and Large Intestine. In: Silverberg SG, ed. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. New York: Churchill Livingstone Inc; 1997.p.1818-1822.
- Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The Evaluation of Cancer of the Colon and Rectum. Cancer 1975;36:2251-2270.
- O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, Dickersin GR, Ewing S, Geller S, Kasimian D, Komorowski R, Szporn A. The National Polyp Study. Gastroenterology 1990;98:371-379.
- Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC, Frasca JM. Adenomatous Lesions of the Large Bowel. Cancer 1979;43:1847-1857.
- Durgun V, Perek S, Altın E, Toksöz T. Kolorektal Villöz ve Tubulovillöz Adenomlar. Kolon Rektum Hast Derg 1994;4:86-89.
- Thompson JJ, Enterline HT. The Macroscopic Appearance of Colorectal Polyps. Cancer 1981;48:151-160.
- Cooper HS. Intestinal Neoplasms. In: Sternberg SS, ed. Diagnostic Surgical Pathology. New York: Raven Press; 1994.p.1381-1387.
- Rosai J. Gastrointestinal Tract. In: Rosai J, ed. Ackerman's Surgical Pathology. 8 th ed. St Louis: Mosby; 1996.p.754-762.
- Morson BC, Sobin LH. Histological Typing of Intestinal Tumors. International Histological Classification of Tumors. No:15 Geneva: WHO 1976;56-57.
- Pascal RR. Dysplasia and Early Carcinoma in Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Adenomas. Hum Pathol 1994;25:1160-1171.
- Griffioen S, Bosman FT, Verspaget HW, Bruin PAF, Biemond I, Lamers CBHW. Mucin Profiles and Potential for Malignancy of Human Colorectal Adenomatous Polyps. Cancer 1989;63:1587-1591.
- Brown IJR, Smeeton NC, Dixon MF. Assessment of

- Dysplasia in Colorectal Adenomas: An Observer Variation and Morphometric Study. *J Clin Pathol* 1985;38:174-179.
16. Buisine MP, Janin A, Maunoury V, Audic JP, Delescaut MP, Copin MC, Colombel JF, Degand P, Aubert JP, Porchet N. Aberrant Expression of a Human Mucin Gene (MUC5AC) in Rectosigmoid Villous Adenoma. *Gastroenterology* 1996;110:84-91.
 17. Hollingsworth MA, Strawhecker JM, Coffrey TC, Mack DR. Expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC4 Mucin mRNAs in Human Pancreatic and Intestinal Tumor Cell Lines. *Int J Cancer* 1994;57:198-203.
 18. Gambus G, Bolos C, Andreu D, Franci C, Egea G, Real FX. Detection of the MUC2 Apomucin Tandem Repeat with a Mouse Monoclonal Antibody. *Gastroenterology* 1993;104:93-102.
 19. Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C, Yan PS, Cherwitz DL, Gum ET, Dahiya R, Kim YS. Heterogeneity of Mucin Gene Expression in Normal and Neoplastic Tissues. *Cancer Res* 1993;53:641-651.
 20. Niv Y, Bryd JC, HO SB, Dayiha R, Kim YS. Mucin Synthesis and Secretion in Relation to Spontaneous Differentiation of Colon Cancer Cells In Vitro. *Int J Cancer* 1992;50:147-152.
 21. Carrato C, Balague C, Bolos C, Gonzales E, Gambus G, Planas J, Perini JM, Andreu D. Differential Apomucin Expression in Normal and Neoplastic Human Gastrointestinal Tissues. *Gastroenterology* 1994;107:160-172.
 22. Cook HC. Carbohydrates. In: Bancroft JD, Stevens A, editors. *Theory and Practice of Histological Techniques*. New York: Churchill Livingstone; 1990;p.195-203.
 23. Listinsky CM, Riddell RH. Patterns of Mucin Secretion in Neoplastic and Non-Neoplastic Diseases of the Colon. *Hum Pathol* 1981;12:923-929.
 24. Filipe MI. The Value of a Study of the Mucosubstances in Rectal Biopsies from Patients with Carcinoma of the Rectum and Lower Sigmoid in the Diagnosis of Premalignant Mucosa. *J Clin Pathol* 1972;25:123-128.
 25. Vora IM, Chitale AA, Amaraqurkar AD, Joshi A. Mucin Histochemistry of Gastric and Colonic Carcinomas. *Hastroenterology* 1997;112:674.
 26. Sadahiro S, Ohmura T, Saito T, Akatsuka S. An Assessment of the Mucus Component in Carcinoma of the Colon and Rectum. *Cancer* 1989;64:1113-1116.
 27. Terho I, Laitio M. Hexosamine-Containing Macromolecules in Human Colon Carcinomas. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:7-15.
 28. Allen DC, Connolly NS, Biggart JD. High Iron Diamine-Alcian Blue Mucin Profiles in Benign, Premalignant and Malignant Colorectal Disease. *Histopathology* 1988;13:399-411.
 29. Kalus M. Carcinoma and Adenomatous Polyps of the Colon and Rectum in Biopsy and Organ Tissue Culture. *Cancer* 1972;30:972-981.
 30. Ming RH, Weiss B, Deflice J, blessing I, Gilliland F, Chao A. First Degree Relatives of Patient with Colon Cancer Have a High Incidence of Colorectal Adenomas. *Gastroenterology* 1997;112:A616.
 31. Stryker SJ, Wolf BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarthy RL. Natural History of Untreated Colonic Polyps. *Gastroenterology* 1987;93:1009-1013.
 32. Konishi F, Morson BC. Pathology of Colorectal Adenomas: A Colonoscopic Survey. *J Clin Pathol* 1982;35:830-841.
 33. Filipe MI, Branfoot AC. Abnormal patterns of mucus secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma. *Cancer* 1974;34:282-290.