

PAPER DETAILS

TITLE: Ülseratif kolitli hastalarda displazi varligi ve displastik mukozada p53 ve Ki-67 ekspresyonu

AUTHORS: Mehmet BEKTAS,Berna SAVAS,Hülya ÇETINKAYA,Murat TÖRÜNER,Arzu

ENSARI,Beyza Doganay ,Irfan SOYKAN,Ali TÜZÜN,Çagdas KALKAN,Ali ÖZDEN,Murat

PALABIYIKOGLU

PAGES: 41-46

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/16021>

Ülseratif kolitli hastalarda displazi varlığı ve displastik mukozada p53 ve Ki-67 ekspresyonu

The presence of dysplasia in patients with ulcerative colitis and p53 and Ki-67 expression in dysplastic mucosa

Mehmet BEKTAŞ¹, Berna SAVAŞ², Hülya ÇETINKAYA¹, Murat TÖRÜNER¹, Arzu ENSARI², Beyza DOĞANAY³, İrfan SOYKAN¹, Ali TÜZÜN¹, Çağdaş KALKAN¹, Ali ÖZDEN¹, Murat PALABIYIKOĞLU¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, ³Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Ülseratif kolitin başlangıcından 8-10 yıl sonra kolorektal kanser gelişim riski artar. Ülseratif kolit hastalarının kansere bağlı mortalite ve morbiditesi kolonoskopik tarama yöntemleriyle azaltılabilir. Bu çalışmanın amacı; ülseratif kolit hastalarında histopatolojik olarak displazi varlığını araştırmak ve immünohistokimyasal tekniklerle displastik mukozada p53 ve Ki-67 ekspresyon oranlarını belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya klinik olarak remisyonda olan 52 ülseratif kolit hastası alındı. Tüm hastalara total kolonoskopi uygulandı ve çekuma kadar girildi. Kolondan rektuma kadar 10 cm'de bir dört kadran biyopsiler alındı. Displazi varlığı biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak tespit edildi ve displazi saptanan hastalarda immünohistokimyasal olarak p53 ve Ki-67 ekspresyonu varlığı araştırıldı. **Bulgular:** Hastaların 32'sinde hastalık süresi 8 yıldan az, 20'sinde ise 8 yıl ve üzerindedir. Hastaların hepsi klinik olarak remisyonda olmasına rağmen endoskopik olarak sadece %59,6'ı remisyondaydı. Hastalık %44,2 sol kolon ve %55,8 pankolit yerleşimliydi. Displazi 52 ülseratif kolit hastasının 9'unda (%17,5) saptandı. Hastalık lokalizasyonu 6 hastada pankolit, 3 hastada ise sol kolon yerleşimliydi. Displazi, hastalık süresi 8 yıldan fazla olan hastalarda yüksek saptandı. İmmünohistokimyasal inceleme ile p53 için pozitif boyanma 6 hastada, Ki-67 boyanması 3 hastada görüldü. **Sonuç:** Displazi hastalık süresi 8 yıl ve üzeri olanlarda ve pankolitli olgularda daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızda hastalık süresi 8 yıldan daha az olanlarda da displazi saptanması, tarama programına erken başlanmalı mı sorusunu akla getirmektedir.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, displazi

GİRİŞ

Önceki yayınlarda kolit ilişkili kolon kanseri oranı hastalığın 20. yılında %7, 25. yılında %7-14 ve 30. yıldan sonra %30 rapor edilmiştir (1,2). Ancak son yıllarda özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinden yapılan çalışmalarda ve bazı meta analizlerde kolorektal kanser (KRK) görülme oranının daha düşük olduğu belirtilmiştir (3-5). İsveç'te yapılan bir çalışmada 1954-1989 arası ülseratif kolit (ÜK) tanısı alan 7.607 hasta 2004 yılına kadar izlenmiş ve 35 yıllık takip sırasında ÜK'den KRK nedeniyle ölenlerin verileri değerlendirilmiştir. Kolit ilişkili kanser oranı pankolitli olgularda 10. yılda %1,5, 20. yılda 3,8, 30. yılda %7,6; tüm

Background and Aims: The risk of developing colorectal cancer increases distinctly for more than 8-10 years from the onset of ulcerative colitis. Mortality and morbidity in patients with ulcerative colitis can be decreased with colonoscopic screening methods. The aim of this study was to investigate the presence of dysplasia histopathologically in patients with ulcerative colitis and to determine p53 and Ki-67 expression rates in dysplastic mucosa using immunohistochemical techniques. **Materials and Methods:** Fifty-two ulcerative colitis patients who were followed clinically while in remission were enrolled into the study. Total colonoscopy was applied to every patient. Biopsies were taken from the colon and rectum every 10 cm. Presence of dysplasia was detected histopathologically in the biopsy samples, and p53 and Ki-67 expression was investigated immunohistochemically in dysplastic samples. **Results:** The duration of disease was <8 years in 32 patients and ≥8 years in 20 patients. With respect to endoscopic disease activation, 40.4% of patients had active disease and 59.6% were in remission. Disease in 44.2% of patients was localized in the left colon and 55.8% had pancolitis. Dysplasia was found in 9 of 52 patients (17.5%). When disease localization was investigated, 6 patients had pancolitis, and disease was localized in the left colon in 3 patients. Presence of dysplasia was high in patients with disease duration of >8 years. On immunohistochemical examination, positive staining for p53 was detected in 6 patients and positive Ki-67 staining in 3 patients. **Conclusions:** Dysplasia was found at a higher rate in patients with disease duration >8 years and pancolitis. In our study, the presence of dysplasia in patients with disease duration of <8 years raises the question of investigating dysplasia earlier.

Key words: Ulcerative colitis, dysplasia

ÜK vakaları ele alındığında ise sırasıyla %1, %2,3 ve %5,2 olarak bulunmuştur (6).

Kolit ilişkili kolon kanseri gelişimi hastalığın süresinin uzamasıyla artar, özellikle kolondaki inflamasyonun başlangıcından 8-10 yıl sonra görülmeye başlar. Kolondaki inflamasyonun derecesi ve hastalığın yaygınlığıyla KRK gelişimi arasında pozitif ilişki mevcuttur (7-12). Yapılan çalışmalarda pankolitli olgularda KRK gelişimi daha sık iken; proktit varlığıyla kolit ilişkili KRK gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında ise erkek ÜK hastalarında KRK varlığı kadın hastalardan daha

Adres: Mehmet BEKTAŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, 06100
Telefon: +90 312 595 61 10 • Faks: +90 312 363 62 13
E-posta: mbektas@medicine.ankara.edu.tr

Geliş Tarihi: 23.01.2014 • **Kabul Tarihi:** 23.01.2014

sıktır (5). Primer sklerozan kolanjit ile birlikte olan hastalarda da kolit ilişkili kanser gelişme riski daha yüksektir (13-14).

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ilişkili KRK oluşumu inflamasyon-displazi-kanser sekansından gelişirken; sporadik KRK'ler adenom-kanser sekansından gelişir. İBH zemininde KRK oluşumunda allel kaybı, delesyon, tümör protoonkogenlerin somatik mutasyonu veya p53, K-ras, DCC ve APC gibi tümör supresör genlerinde mutasyonlar ve DNA "mismatch" tamir genlerinin polimorfizmi (MSH) gibi genetik değişiklikler vardır (15). Son yıllarda İBH hastalarında kanser taraması için rutin histopatolojiye tamamlayıcı olarak bazı markerlerin kullanılabileceği vurgulanmaktadır (16-18). Bu çalışmanın amacı; ülseratif kolitli olgularda surveyans kolonoskopisi sırasında alınan biyopsilerde histopatolojik olarak displazi varlığını araştırmak, displastik mukozada immunhistokimyasal yöntemle p53 ve Ki-67 ekspresyon oranlarını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı İnflamatuvar Barsak Hastalıkları polikliniğinde ÜK tanısıyla takip edilen, klinik olarak remisyonda, hastalık süresi 8 yıl üstü ve altı olmak üzere toplam 52 hasta [(28 kadın, 24 erkek), yaş ortalaması 45,86±14,15 (16-80)] alınmıştır. Hastalara 1 gece öncesinde kolon temizliği verildikten sonra ertesi sabah midazolam ve meperidin ile yüzeyel sedasyon uygulanmış ve total kolonoskopi işlemi Fujinon marka kolonoskopi cihazı ile yapılmıştır. Kolonoskopi işlemi, konusunda deneyimli 3 gastroenteroloji uzmanı (MB, HÇ, MT) tarafından yapılmış ve bütün hastalarda çekuma ulaşılmıştır. Çekumdan rektuma kadar tüm kolondan 10 cm'de bir dört kadran biyopsiler alınmıştır.

Histopatolojik inceleme

Rutin olarak formol (%10) tespitinde gönderilen biyopsi örneklerinden hazırlanan parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında yapılan kesitlere öncelikle Hematoksilen-eosin (H&E) boyası uygulandı. Kesitler ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Bu değerlendirmede biyopsi örnekleri; normal mukoza, inaktif kolit ve aktif kolit olmak üzere gruplandırıldı. Her biyopsi örneğinde displazi ayrıca değerlendirildi. Buna göre biyopsi örnekleri displazi negatif, displazi pozitif olarak gruplandırıldı, displazi gösteren örnekler hafif ve ağır displazi olmak üzere ayrıca sınıflandırıldı (19). Displazi gösteren biyopsi örneklerine immünhistokimyasal boyama ile inceleme yapıldı.

İmmünhistokimyasal inceleme

Displazi saptanan biyopsi örneklerine ait 4 mikron kalınlığındaki kesitlere avidin-biotin-peroksidaz kompleksi

(Zymed, California, USA) tekniği kullanılarak immünhistokimyasal boyama uygulandı. Antikor olarak p53 (Neomarkers, DO-7+BP5-12, 1/100) ve Ki-67 (Cellmark, SP6, 1/200) kullanıldı. Ki-67 ve p53 nükleer boyanmaları pozitif kabul edildi. Ki-67 boyanması normal mukozada proliferasyon zonu olarak kabul edilen foveola bazal 1/3'ünü aşmayan boyanma paterni göz önüne alınarak pozitif hücrelerin proliferasyon zonununun aşılıp aşmadığı değerlendirildi. Bunun yanı sıra üç ayrı alanda 100 epitel hücresi sayılarak Ki-67 yüzdesi belirlendi, %60 ve üstündeki boyanma yüzdesi pozitif olarak değerlendirildi. Kolon mukozasında biyopsi örneklerinde kriptlerde p53 boyanmasının olup olmadığı değerlendirilirken boyanma yüzdesi saptandı. Yüzde 5 ve üzerindeki p53 boyanma yüzdeleri pozitif boyanma olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme

Sürekli veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) ile, kategorik veriler ise frekans ve yüzdeliler ile özetlendi. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Analizler SPSS 11.0 programında gerçekleştirildi. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 52 hastanın 28'i kadın, 24'ü erkekti. Ortalama yaş 45,86±14,15 (16-80), ortalama hastalık süresi 6,63±5,76 (1-25 yıl), hastalık başlangıç yaşı ise 39,23±13,78 (14-79) olarak saptandı. Hastalık süresi olguların 32'sinde (%61,5) 8 yıldan az 24'ünde ise (%38,5)

Tablo 1. Çalışma grubunun genel özellikleri

Özellik		n	%
Hasta sayısı		52	100
Yaş ortalaması (yıl)		45 (16-80)	
Hastalık süresi (yıl)		6.5 (0-25)	
Cinsiyet	Kadın	28	53.8
	Erkek	24	46.2
Hastalık lokalizasyonu	Pankolit	29	55.8
	Sol kolon	23	44.2
Endoskopik aktivite	Remisyon	31	59.6
	Aktif	21	40.4
Ülseratif kolit nedeniyle aldığı tedaviler	İşlem sırasında almıyor	13	25.0
	5-ASA	39	75.0
	Kortikosteroid	10	19.0
	Azotiopürin	13	25.0

Tablo 2. Displazi saptanan hastaların özellikleri

Hasta no	Cins	Yaş	Hastalık Süresi	Hastalığın Yaygınlığı	Endoskopik Aktivite	Displazi Derecesi	p53 (%)	Ki-67 (%)
1	E	45	10	Pankolit	Remisyon	Düşük	5	20
2	K	40	5	Sol kolon	Remisyon	Düşük	10	50
3	E	47	3	Pankolit	Aktif	Düşük	1	20
4	E	57	22	Pankolit	Remisyon	Yüksek	60	50
5	E	55	1	Sol kolon	Remisyon	Yüksek	30	60
6	K	40	10	Pankolit	Aktif	Düşük	5	60
7	K	40	9	Pankolit	Aktif	Düşük	0	20
8	E	48	1	Sol kolon	Aktif	Düşük	1	80
9	K	70	20	Pankolit	Aktif	Düşük	5	20

Tablo 3. Displazi saptanan ve saptanmayan ülseratif kolit hastalarının özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik Özellikler		Displazi (-) N: 43		Displazi (+) N: 9		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	24	55,8	4	44,4	0,716 [£]
	Erkek	19	44,2	5	55,6	
Yaş (ortalama)		45,18±14,88 46 (16-80)		49,11±10,03 47 (40-70)		0,475 [¥]
Hastalık süresi (ortalama, yıl)		6,13±5,26 4 (1-25)		9,00±7,68 9 (1-22)		0,404 [¥]
Hastalık lokalizasyonu	Sol kolon	20	46,5	3	33,3	0,714 [£]
	Pankolit	23	53,5	6	66,7	
Hastalık süresi (yıl)	< 8 yıl	28	65,1	4	44,4	0,280 [£]
	≥ 8 yıl	15	34,9	5	55,6	
Hastalığın endoskopik aktivitesi	Aktif	17	39,5	4	44,4	1,000 [£]
	Remisyonunda	26	60,5	5	55,6	

£: Fisher's Exact Testi, ¥: Mann Whitney U Testi.

8 yıldan uzundu. Hastaların 29'unda (%55,8) pankolit, 23'ünde (%44,2) sol kolon tutulumu mevcuttu. Kolonoskopi sırasında görünüm olarak hastaların %59,6'ı (31) remisyonunda, %40,4'ü (21) aktif dönemdeydi. Aldıkları tedaviler açısından değerlendirildiğinde öykülerinde %75 mesalazin, %19 kortikosteroid ve %25 azotiopürin kullanımı mevcuttu (Tablo 1).

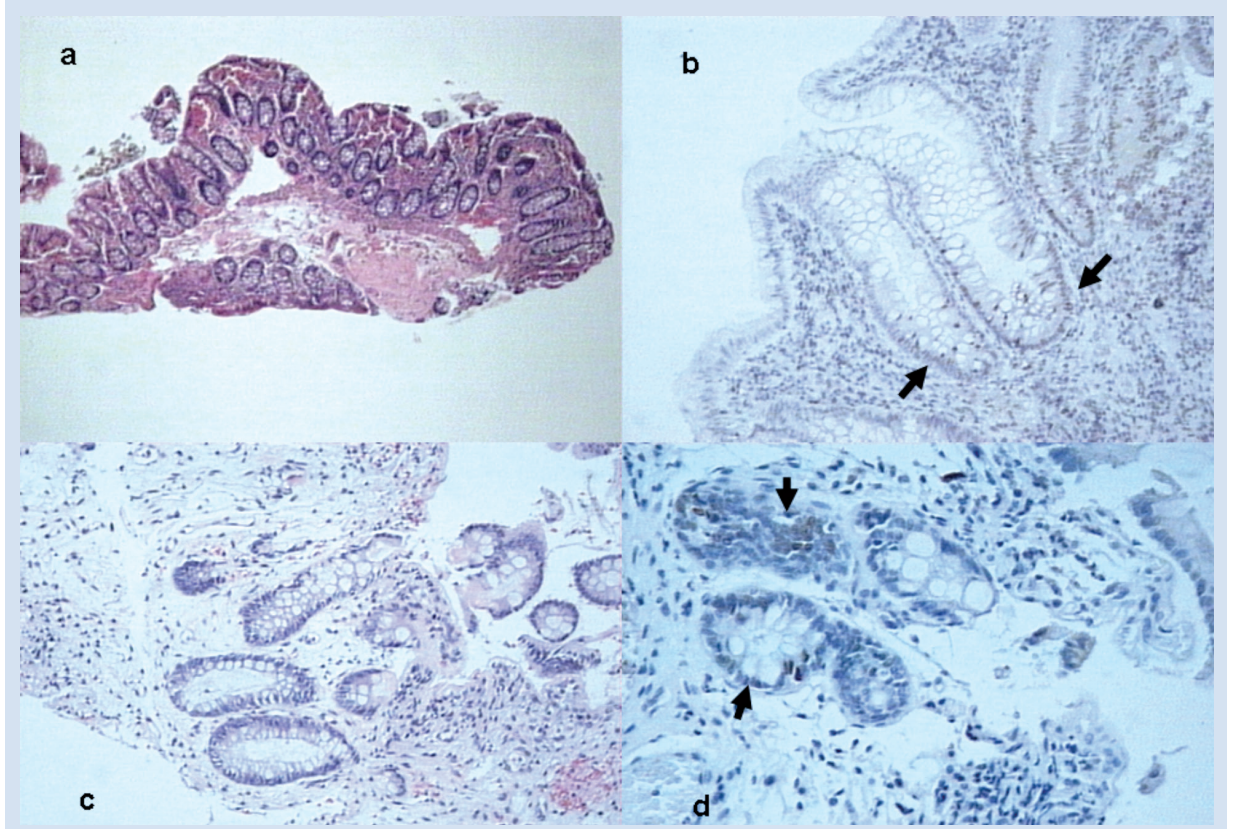
Kolonoskopi sırasında ortalama 28 (22-45) biyopsi alındı. Biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 9 hastada (%17,5) displazi saptandı. 9 hastanın 7'si düşük dereceli displazi, 2 tanesi ise yüksek dereceli displazi olarak rapor edildi. Displazi saptanan hastaların 4'ü endoskopik olarak remisyonunda, 5 tanesi ise aktif dönemde izlendi. Hastalık lokalizasyonu 6 hastada pankolit,

3 hastada ise sol kolon tutulumuydu. İmmunhistokimyasal incelemede displazi saptanan 9 hastanın 6'sında p53 pozitif boyanması mevcuttu (Resim 1). p53 ekspresyonunun yüksek dereceli displazi saptanan 2 olgunun hepsinde (%100); düşük dereceli displazi saptanan 7 olgunun 4'ünde (4/7, %57%) saptandığı gözlemlendi. Ki-67 pozitifliği düşük dereceli displazili 7 hastanın 2'sinde (%28,5) (Resim 2); yüksek dereceli displazi saptanan 2 hastanın 1 tanesinde (%50) görüldü (Tablo 2). Tablo 3'de displazi saptanan ve saptanmayan hastaların özellikleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında cinsiyet, yaş ortalaması, hastalık süresi, hastalık lokalizasyonu (pankolit), hastalık süresi (≥8 yıl), hastalığın endoskopik aktivitesi (remisyonunda) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı [sırasıyla

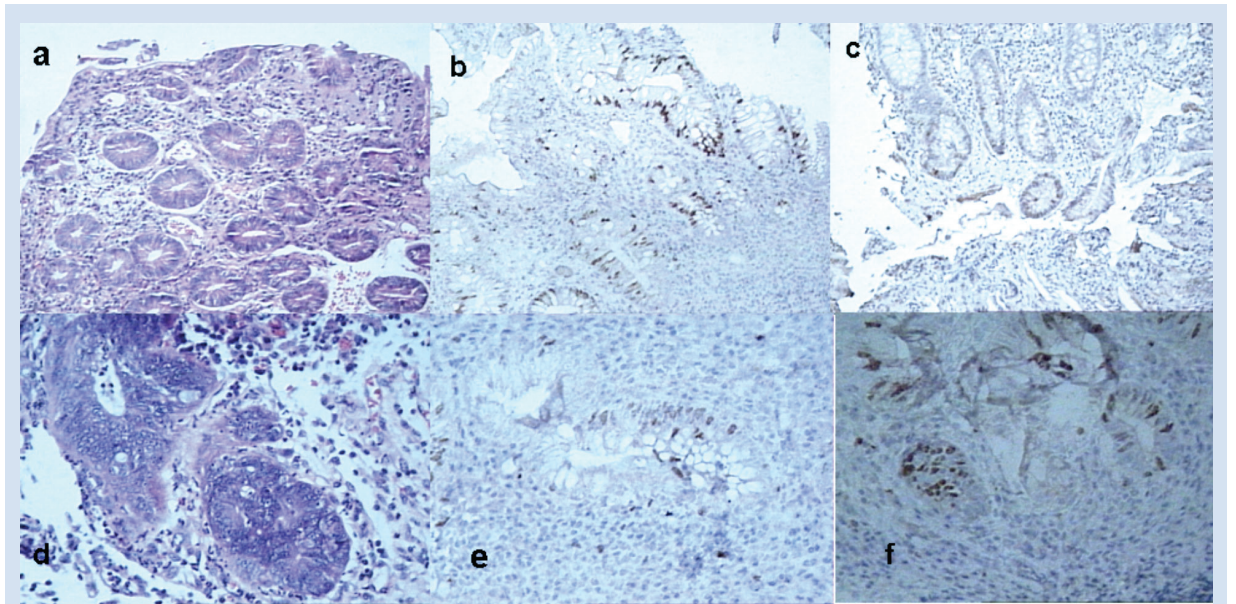
%55,6 vs %44,2, $p=0,716$; $49,11 \pm 10,03$ vs $45,18 \pm 14,88$, $p=0,475$; $9,00 \pm 7,68$ vs $6,13 \pm 5,26$, $p=0,404$; %66,7 vs %53,5, $p=0,714$; %55,6 vs %34,9, $p=0,280$; %55,6 vs %60,5, $p=1,00$].

TARTIŞMA

Ülseratif kolit ilişkili KRK varlığını ortaya koymak ve erken dönemde yakalamak için yaygın hastalık tipinde hastalığın başlangıcından 8-10 yıl sonrasında total kolonoskopi



Resim 1- a: Normal epitel Hematoksilen-eozin; **b:** Normal proliferasyon zonunda sınırlı Ki-67 boyanması; **c:** Rejeneratif epitelium hematoxilen eozin; **d:** Rejeneratif epitelium Ki-67 pozitif boyanma



Figür 2- a: Düşük dereceli displazi (H&E), **b:** Ki-67 ile proliferatif boyanma, **c:** p53 pozitif boyanma; **d:** Yüksek dereceli displazi (H&E), **e:** Yüksek grade displazi Ki-67 pozitifliği, **f:** Yüksek dereceli displazi alanında p53 pozitif boyanması.

yapılması önerilir. Hastalık süresi 20 yıla kadar olanlarda 2 yılda bir, 20. yıldan sonra her yıl kolonoskopi yapılarak random biyopsiler alınır (12, 20-22). Surveyans kolonoskopi ile kolit ilişkili KRK'ler erken dönemde yakalanır. Surveyans çalışması yapılmayan hastalarda prognoz yapılanlara göre daha kötüdür ve işlem ekonomiktir (23). Sol kolon tutulumunda surveyans yapılması 15. yıldan sonra önerilmekle beraber hastalığın 8. yılından itibaren inflamasyonun sol kolondan ileriye yayılabilme olasılığı nedeniyle bazı yayınlar daha erken başlanabileceğini vurgulamaktadır (12, 20, 21). Bu çalışmada surveyans kolonoskopi işlemi klinik olarak remisyonda olan 29 (%55,8) pankolitli ve 23 (%44,2) sol kolon tutulumu olan 52 ÜK hastasına yapıldı. Çekum-rektum arası tüm kolondan 4 kadrandan ortalama 28 biyopsi alındı.

Displazi kolon mukozasında lamina propria infiltrasyonu oluşturmaksızın, kriptlerde hem yapısal hem de epitelde ortaya çıkan atipi varlığı olarak tanımlanmaktadır. Tanımlanan atipik değişikliklerin şiddetine göre displazi düşük ve yüksek dereceli olmak üzere sınıflandırılmaktadır (19,24). Çalışmamızda alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirilmesi sonucu hastaların %17,3'ünde (9/52) displazi saptandı. Displazi gösteren 9 olgunun ikisinde ağır displazi (%22), 7'sinde ise hafif dereceli displazi (%88) saptandı. Displazi sol kolon tutulumu olan hastaların %13'ünde (3/23), pankolitli olguların %20,7'sinde (6/29) gözlemlendi. Çalışma grubunun %53,8'i kadınlardan oluşmakla birlikte displazi görülen vakaların çoğunluğu erkekti.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında, Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ve İngiliz Gastroenteroloji Derneği'nin (BSG) önerdiği surveyans programına başlangıç süresinden önce de KRK görülebilmektedir (25). Lutgens ve ark. yaptıkları bir çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığı zemininde KRK gelişen 149 hastanın verilerini incelemiş ve hastaların %22'sinde KRK tanısının önerilen surveyans başlama tarihlerinden önce olduğunu saptamıştır (25). Bu nedenle çalışmamıza hastalık süresi 8 yıldan az olan hastalar da dahil edilmiştir. Çalışmamızda displazi hastalık süresi 8 yıl altında olan 32 hastanın 4'ünde (%12,5) saptandı. Bu olguların 3'ünde düşük dereceli 1'inde ise yüksek dereceli displazi tespit edildi.

İnflamasyon ilişkili KRK taramasında surveyans kolonoskopi işlemleri hastalık remisyonda iken yapılmaktadır (26, 27). Endoskopik olarak aktif olan olgulardan alınan biyopsilerde aktif inflamasyon ve rejenerasyon varlığı displazi ayırıcı tanısında güçlüğe neden olabilmektedir. Bu yüzden inflamasyon ilişkili KRK taramasının bu olgularda endoskopik olarak remisyona girdikten sonra yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda hastaların tamamı klinik olarak remisyonda olmakla birlikte kolonoskopi sırasında %40'ının endoskopik olarak aktif olduğu görüldü. Displa-

zi klinik ve endoskopik olarak remisyonda olan 31 olgunun 4'ünde (%12,9); klinik remisyonda ancak endoskopik olarak hastalık aktif olan 21 olgunun 5'inde (%23,8) saptandı. Bu gruptaki 5 hastanın hepsinde displazi derecesi düşük dereceli idi.

İBH ilişkili KRK oluşumu inflamasyon-displazi-kanser özelliğinde olup; sporadik KRK gelişimindeki adenom-kanser sekansından farklıdır. Burada allel kaybı, delesyon, germ line veya tümör protoonkogenlerin somatik mutasyonu veya p53, K-ras, DCC ve APC gibi tümör supresör genlerinde mutasyonlar ve DNA "mismatch" tamir genlerinin polimorfizmi (MSH) gibi genetik değişiklikler vardır (15). Ki-67 antijen; insan hücre popülasyonunda büyüme fraksiyonunu göstermek için kullanılır, hücre siklusunun G0 aşaması dışında bütün aktif fazlarında (G1, G2, S ve Mitoz) gösterilebilir. Normal mukozada proliferasyon zonu olarak bilinen kriptlerin 1/3 bazalinde Ki-67 pozitif boyanması varken, p53 boyanması negatiftir. Rejeneratif mukozada 1/3 bazale sınırlı Ki-67 ve hafif ve seyrek p53 ekspresyonu izlenir. Displastik mukozada 2/3'de ya da tüm kriptte Ki-67 ve kuvvetli yaygın p53 ekspresyonu izlenir (28). p53 17. kromozomun kısa kolunda lokalize, hücre siklusunu kontrol eden apoptozu indükleyen bir tümör süpresör gendir. Mutant p53 inaktif bir protein olup yarılanma ömrü uzun ve yapısı daha stabildir. İmmunhistokimyasal boyamada p53 proteininin çekirdek içinde akümüasyonu p53 mutasyonu için bir belirleyicidir (29).

Çalışmamızda displazi saptanan 9 hastada immünhistokimyasal incelemede p53 ve Ki-67 pozitifliğine bakıldı. 6 hastada p53 pozitif boyanması saptandı. Yüksek dereceli displazili 2 hastanın hepsinde (%100); düşük dereceli displazili 7 hastanın ise 4'ünde (%57) pozitif boyanma gözlemlendi. Lashner ve ark. 75 ülseratif kolit zemininde KRK gelişen hastada p53 ekspresyonunu inceledikleri çalışmalarında hastaların %50,5'sinde p53 için pozitif boyanma saptamış, KRK nedeniyle ölüm p53 boyanan hastaların %36,8'inde, boyanmayanların ise %13,5'inde gözlenmiştir (p<0,05). Yorum olarak İBH zemininde KRK gelişen hastalarda p53 pozitifliğinin kötü prognostik kriter olabileceğini ve İBH hastalarında kanser surveyansı için rutin histopatolojiye tamamlayıcı bir marker olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (16).

Çalışmamızda Ki-67 pozitifliği immünhistokimyasal incelemede displazili 9 hastanın 3'ünde tespit edildi. Pozitiflik düşük dereceli displazi gösteren 7 hastanın 2'sinde (%28,5); yüksek dereceli displazi saptanan 2 hastanın 1 tanesinde (%50) mevcuttu. Anderson ve ark. 12 ÜK hastasına ait kolektomi materyallerinde yaptıkları çalışmada olguların tamamında displazi ve 3 olguda KRK bulunduğunu bildirmektedirler. Rezeksiyon materyallerine uygulanan Ki-67 incelemesinde Ki-67 pozitifliğini düşük ve yüksek dereceli displazide ve KRK alanlarında rejeneratif

epitele göre belirgin oranda yüksek olarak saptamışlardır. Özellikle yüksek dereceli displazi ve kanser vakalarında tüm yüzeye kadar ulaşan yaygın boyanma saptanırken; düşük dereceli displazide rejeneratif epiteldeki gibi proliferasyon zonu olarak bilinen kriptlerin bazalinde boyanma izlenmiş, Ki-67 ile yapılacak değerlendirmenin displazi derecesini belirlemede yardımcı olduğu bu nedenle displazinin araştırılmasında histopatolojiye kombine edilebileceği belirtilmiştir (17). Başka bir çalışmada da Frätılâ ve ark. 20 düşük dereceli displazi, 20 yüksek dereceli displazi, 20 şüpheli displazi ve 20 rejeneratif atipiden oluşan 80 ÜK biyopsi materyalinde immunhistokimyasal olarak Ki-67 pozitifliğine bakmışlar. Rejeneratif epitelyum ve şüpheli displazi olan biyopsilerde kriptin bazal kısmında, yüksek dereceli displazide ise kriptlerin üst tabakasında ve yüzey

epitelinde boyanma izlemişlerdir (18). Bizim çalışmamızda Ki-67 pozitifliği yüksek dereceli displazi saptanan vakalarda gözlenmiştir ve boyanmanın proliferasyon zonunu aşarak yüzey epiteline ulaştığı görülmüştür.

Sonuç olarak; çalışmamızda hastalık süresinden bağımsız olarak ÜK hastalarında kolorektal kanser taraması sırasında displazi saptandı. Klinik olarak remisyonda ancak endoskopik olarak aktif kolit evresindeki hastalarda histolojik olarak hem aktif kolit hem de displazi bulunabildiği gözlemlendi. Sonuçlarımız hastalık süresi 8 yıldan daha az olanlarda surveyans programı uygulanmalı mı sorusunu akla getirmektedir. Ayrıca displazi varlığını araştırmada ve derecesini belirlemede immunhistokimyasal olarak p53 ve Ki-67'nin değerlendirilmesinin tanıya ek katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29:206-17.
2. Broström O, Löfberg R, Nordenvall B, et al. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. An epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:1193-9.
3. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1088-95.
4. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130:1030-8.
5. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:639-45.
6. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136:1561-7.
7. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48:526-35.
8. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451-9.
9. Loftus EV Jr. Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35:517-31.
10. Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 682-7.e1.
11. Eaden J. Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl 4):24-30.
12. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138:738-45.
13. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:331-8.
14. Broomé U1, Löfberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22:1404-8.
15. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004 ; 287:G7-17
16. Lashner BA, Bauer WM, Rybicki LA, Goldblum JR. Abnormal p53 immunohistochemistry is associated with an increased colorectal cancer-related mortality in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1423-7.
17. Andersen SN, Rognum TO, Bakka A, Clausen OP. Ki-67: a useful marker for the evaluation of dysplasia in ulcerative colitis. *Mol Pathol* 1998; 51:327-32.
18. Frätılâ OC, Iliş Tİ. COX-2 and Ki-67 immunohistochemical markers in the assessment of long-standing ulcerative colitis associated dysplasia. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54:143-9.
19. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. Switzerland: IARC 2010; 10-2.
20. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2008; 2:63-92.
21. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138:746-74
22. Obrador A, Ginard D, Barranco L. Review article: colorectal cancer surveillance in ulcerative colitis – what should we be doing? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:56-63.
23. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:CD000279.
24. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14:931-68.
25. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57:1246-51.
26. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544-60
27. Eaden JA, Mayberry JF; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5):V10-2.
28. Wong NA, Mayer NJ, MacKell S, et al. Immunohistochemical assessment of Ki67 and p53 expression assists the diagnosis and grading of ulcerative colitis-related dysplasia. *Histopathology*. 2000 ;37:108-14
29. Carson DA, Lois A. Cancer progression and p53. *Lancet* 1995; 346:1009-11.