



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLESİSTEKTOMİ MATERYALLERİNDE SAPTANAN SAFRA
KESESİ POLİPLERİNİN KOLOREKTAL POLİP
HİSTOPATOLOJİSİ VE LOKALİZASYONU İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. KORHAN TEK

ANKARA - 2022



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLESİSTEKTOMİ MATERYALLERİNDE SAPTANAN SAFRA
KESESİ POLİPLERİNİN KOLOREKTAL POLİP
HİSTOPATOLOJİSİ VE LOKALİZASYONU İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. KORHAN TEK

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. NURETDİN SUNA

ANKARA - 2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları hekimi olma yolunda hekimlik sanatını bana öğreten, tüm eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı Başkanı **Sayın Prof. Dr. A. Eftal Yücel** olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yoluma ışık tutan, anlayış ve hoşgörüsüyle desteğini her daim yanımda hissettiğim Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı **Sayın Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü'ye,**

Tez çalışmamda bilgi ve birikimlerini benimle paylaşarak yol gösteren Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı **Sayın Prof. Dr. A. Sedat Boyacıoğlu'na,**

Tez çalışmamın her aşamasında ve tamamlanmasında bilgisini, tecrübesini ve değerli zamanını esirgemeyerek bana her fırsatta destek olan ve yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım **Sayın Doç. Dr. Nuretdin Suna'ya,**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, eğitim hayatıma rehber olan değerli hocam **Sayın Doç. Dr. Ali Kemal Oğuz'a,**

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birlikte güzel anılar biriktirdiğim asistan doktor, pratisyen doktor ve tıp teknisyeni arkadaşlarıma,

Beni bugünlere gelmemde yüreklendiren, her durum ve şartta bana koşulsuz destek olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, çok sevdiğim ve üyesi olmaktan gurur duyduğum kıymetli aileme,

Sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Korhan TEK

ÖZET

Kolesistektomi Materyallerinde Saptanan Safra Kesesi Poliplerinin Kolorektal Polip Histopatolojisi ve Lokalizasyonu ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Kolorektal kanser (KRK), dünyada en yaygın görülen üçüncü; kansere bağlı mortalite açısından ise ikinci sırada yer alan önemli bir sağlık sorunudur. KRK'lerin çoğu adenomatöz poliplerden yıllar içinde gelişmektedir. İleri histolojik özellikler, polip boyutu ve polip sayısının adenomatöz poliplerin maligniteye dönüşümünde önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Kolorektal adenomun erken saptanması ve çıkarılması KRK ile ilişkili mortaliteyi azaltır. Bu nedenle kolorektal adenomlarla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi, kanserlerin taranmasını ve önlenmesini kolaylaştırabilir. Safra kesesi polipleri sıklıkla rutin abdominal ultrasonografi sırasında teşhis edilir ve çoğu neoplastik olmayan kolesterol polipleridir. Safra kesesi polipleri aynı zamanda kolorektal adenom için de yaygın risk faktörleri olan obezite, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve artmış beden kitle indeksi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, safra kesesi polipleri ile kolorektal prekanseröz lezyonlar arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada, kolesistektomi materyallerinde saptanan safra kesesi poliplerinin kolorektal poliplerin sayısı, boyutu, yerleşim yeri ve histopatolojik özellikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde 01.01.2012-10.03.2022 tarihleri arasında farklı endikasyonlarla kolonoskopi yapılmış ve kolonoskopi öncesi ya da sonrası iki yıl içinde farklı safra kesesi hastalıkları nedeniyle açık veya laparoskopik kolesistektomi prosedürü uygulanmış hastalara ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 762 erişkin hastada demografik veriler, komorbiditeler, kolorektal poliplerin endoskopik ve histopatolojik özellikleri ile kolesistektomi materyallerinin patolojik sonuçları analiz edildi. Kolorektal poliplerin karakteristik özellikleri, safra kesesi polipleri olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $56,49 \pm 8,77$ (29-78) olup olguların %52,9'u (n=403) kadındı. Hastaların %47'sinde (n=358) safra kesesinde polip ve %57'sinde (n=434) kolorektal polip saptandı. Kolorektal polipli hastaların %32,3'ünde (n=140) neoplastik olmayan polip(ler), %64'ünde (n=278) en az bir neoplastik (adenomatöz

ve/veya SSA/P) polip ve %3,7'sinde (n=16) kolorektal karsinom saptandı. Safra kesesi polipli hastaların %96,1'inde (n=344) benign neoplastik olmayan, %2,8'inde (n=10) benign neoplastik ve %1,1'inde (n=4) malign polip saptandı. Safra kesesinde polip bulunan hastaların %62'sinde (n=222) ve bulunmayan hastaların %52,4'ünde (n=212) herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p değeri=0,011). Ayrıca safra kesesinde polip bulunan hastaların %45,8'inde (n=164) ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların %32,2'sinde (n=130) kolorektal adenom veya invaziv karsinom saptandı (p değeri=0,005). Safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan kolorektal polipli hastaların yaş ortalaması sırasıyla $57,17 \pm 7,6$ ve $58,59 \pm 8,26$ olarak bulundu (p değeri=0,025). Kolorektal neoplastik polip sayı ortalaması safra kesesinde neoplastik polip bulunanlarda $3,00 \pm 1,18$ ve safra kesesinde polip bulunmayanlarda $2,20 \pm 1,29$ olarak saptandı (p değeri=0,017). Safra kesesinde neoplastik polipi olanlarda neoplastik olmayan polipi olanlara göre, kolorektal neoplastik poliplerin hem sayı ortalaması ($3,00 \pm 1,18$ 'e karşı $2,16 \pm 1,41$; p değeri=0,014) hem de çoklu (≥ 2) olması (%90,9'a karşı %56,2; p değeri=0,027) arasında anlamlı fark saptandı. Safra kesesinde adenomyomatöz hiperplazi bulunan hastalarda safra kesesinde polip bulunmayan hastalara göre ileri adenomatöz polip varlığı açısından anlamlı fark saptandı (%69'a karşı %33,8; p değeri=0,001).

Sonuç: Çalışmamızın, kolesistektomi materyallerinde saptanan safra kesesi polipleri ile kolorektal polip karakteristikleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması ile literatüre önemli katkılar sağladığı açıktır. Bu çalışmada safra kesesinde polip bulunanlarda bulunmayanlara göre, safra kesesindeki polipin histolojik tipinden bağımsız olarak, kolorektal neoplastik polip sıklığının artmış olduğu bulundu. Aynı zamanda safra kesesinde polip bulunmayanlara göre; safra kesesinde neoplastik polip bulunanlarda kolorektal neoplastik polip sayı ortalamasının artmış olması ve adenomyomatöz hiperplazi bulunanlarda kolorektal neoplastik poliplerin ileri histolojik değişiklikler göstermesi açısından da anlamlı sonuçlar saptandı. Sonuç olarak; safra kesesi polipleri ile kolorektal neoplastik polipler arasındaki ilişki ortaya konduğu için kolorektal kanser tarama programlarında safra kesesi polipleri de dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: safra kesesi polipleri, kolesistektomi materyalleri, kolorektal polipler, kolorektal adenomlar, risk faktörleri

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship between Gallbladder Polyps Detected in Cholecystectomy Materials with Colorectal Polyp Histopathology and Localization

Aim: Colorectal cancer (CRC), the third most common cancer in the world and the second in terms of cancer-related mortality, is a major health problem. Most CRCs develop from adenomatous polyps over the years. Advanced histological features, polyp size, and polyp count are factors known to increase the risk of adenomatous polyps' transformation into a malignancy. Early detection and removal of colorectal adenoma may decrease colorectal cancer related mortality. Therefore, identification of risk factors associated with colorectal adenomas may facilitate screening and prevention of colorectal cancers. Gallbladder polyps are frequently diagnosed on routine abdominal ultrasonography and most of are non-neoplastic cholesterol polyps. The risk of gallbladder polyps has been linked to obesity, glucose intolerance, metabolic syndrome, and an increased body mass index, which are also common risk factors for colorectal adenoma. However, the relationship between gallbladder polyps and colorectal precancerous lesions remains elusive. In the present study aimed to evaluate the relationship between gallbladder polyps detected in cholecystectomy materials with the number, size, localization and histopathological features of colorectal polyps.

Material and Method: In our study, the data of patients is retrospectively examined who underwent colonoscopy for different indications between 01.01.2012 and 10.03.2022 in the Baskent University Faculty of Medicine Gastroenterology Department Endoscopy Unit and underwent open or laparoscopic cholecystectomy procedure for different gallbladder diseases within the two years before or after colonoscopy. Demographic data, comorbidities, endoscopic and histopathological characteristics of colorectal polyps and pathological results of cholecystectomy materials were analyzed for 762 adult patients who included in our study. The characteristics features of colorectal polyps were compared between patients with or without gallbladder polyps.

Results: The mean age of the patients were 56.49 ± 8.77 (29-78) and 52.9% (n=403) of the patients were female. Gallbladder polyps were detected in 47% (n=358) and colorectal polyps were detected in 57% (n=434) of the patients. Among the patients with colorectal polyps, non-neoplastic polyp(s) were detected in 32.3% (n=140), at least one

neoplastic (adenomatous and/or SSA/P) polyp in 64% (n=278), and colorectal carcinoma in 3.7% (n=16). Among the patients with gallbladder polyps, benign non-neoplastic polyps were detected in 96.1% (n=344), benign neoplastic polyps in 2.8% (n=10) and malignant polyps in 1.1% (n=4). Colorectal polyps of any histological type were found in 62% (n=222) of the patients with polyps in the gallbladder and in 52.4% (n=212) of the patients without them, and a statistically significant difference was found (p value=0.011). In addition, colorectal adenoma or invasive carcinoma were detected in 45.8% (n=164) of the patients with polyps in the gallbladder and in 32.2% (n=130) of the patients without polyps in the gallbladder (p value=0.005). The mean age of the patients with colorectal polyps with and without gallbladder polyps was 57.17 ± 7.6 and 58.59 ± 8.26 , respectively (p value=0.025). The mean number of colorectal neoplastic polyps was 3.00 ± 1.18 in patients with neoplastic polyps in the gallbladder and 2.20 ± 1.29 in those without polyps in the gallbladder (p value=0.017). In those with neoplastic polyps in the gallbladder, there was a significant difference between both mean number of colorectal neoplastic polyps (3.00 ± 1.18 vs. 2.16 ± 1.41 , p value=0.014) and multiple (≥ 2) of colorectal neoplastic polyps (90.9% vs. 56.2%, p value=0.027) compared to those with non-neoplastic polyps in the gallbladder. There was a significant difference in the presence of advanced adenomatous polyps in patients with adenomyomatous hyperplasia in the gallbladder compared to patients without gallbladder polyps (69% vs. 33.8%, p value=0.001).

Conclusion: It is clear that our study makes important contributions to the literature as it is the first study to investigate the relationship between gallbladder polyps detected in cholecystectomy materials and colorectal polyp characteristics. In this study, the frequency of colorectal neoplastic polyps was found to be increased in patients with gallbladder polyps compared to those without gallbladder polyps, regardless of the histological type of gallbladder polyp. At the same time according to those who do not have polyps in the gallbladder significant results were also found in terms of the increased mean number of colorectal neoplastic polyps in patients with neoplastic polyps in the gallbladder and advanced histological changes in colorectal neoplastic polyps in patients with adenomyomatous hyperplasia. As a result, the relationship between gallbladder polyps and colorectal neoplastic polyps has been demonstrated, gallbladder polyps should also be considered in colorectal cancer screening programs.

Key Words: gallbladder polyps, cholecystectomy materials, colorectal polyps, colorectal adenomas, risk factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kolorektal Polipler	5
2.1.1. Kolorektal Poliplerin Tanımı	5
2.1.2. Kolorektal Poliplerin Prevalansı.....	5
2.1.3. Kolorektal Poliplerin Sınıflandırılması.....	6
2.1.3.1. Histolojik Sınıflandırma.....	6
2.1.3.1.1. Neoplastik Olmayan Polipler.....	7
2.1.3.1.1.1. Enflamatuvar Polipler	7
2.1.3.1.1.2. Hiperplastik Polipler	7
2.1.3.1.1.3. Hamartomatöz Polipler	8
2.1.3.1.1.4. Mukozal Polipler	10
2.1.3.1.1.5. Submukozal Polipler.....	11
2.1.3.1.2. Neoplastik Polipler	12
2.1.3.1.2.1. Adenomatöz Polipler	12
2.1.3.1.2.2. Serrated Polipler	13
2.1.3.2. Şekil ve Boyutlarına Göre Sınıflandırılması	17
2.1.4. Adenomatöz Poliplerin Malign Potansiyelleri.....	17
2.1.5. Kolorektal Kanseri ve Poliplerle İlişkili Risk Faktörleri.....	18
2.1.6. Kolorektal Karsinogenez Mekanizmaları.....	20
2.1.7. Kolorektal Poliplerde Kolonoskopik Tarama	21
2.2. Safra Kesesi Polipleri.....	23
2.2.1. Safra Kesesi Poliplerinin Tanımı	23
2.2.2. Safra Kesesi Poliplerinin Prevalansı	23

2.2.3. Safra Kesesi Poliplerinin Sınıflandırılması.....	24
2.2.3.1. Benign Neoplastik Olmayan Safra Kesesi Polipleri.....	25
2.2.3.1.1. Kolesterolozis ve Kolesterol Polipleri	25
2.2.3.1.2. Enflamatuvar polipler.....	25
2.2.3.1.3. Adenomyomatozis.....	26
2.2.3.2. Benign Neoplastik Safra Kesesi Polipleri	27
2.2.3.3. Malign Safra Kesesi Polipleri	28
2.2.3.4. Çeşitli Diğer Safra Kesesi Polipleri	28
2.2.4. Safra Kesesi Poliplerinin Radyolojik Tanısı.....	28
2.2.5. Safra Kesesi Poliplerinin Doğal Seyri.....	29
2.2.6. Safra Kesesi Poliplerinde Malignite Riski	30
2.2.7. Safra Kesesi Poliplerinin Takibi ve Yönetimi.....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Araştırmanın Kapsamı.....	32
3.2. Araştırmada Değerlendirilen Veriler.....	32
3.3. Verilerin Sınıflandırılması ve Tanımlamalar	32
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	33
3.5. Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	33
3.6. Araştırmanın Tipi.....	34
3.7. Araştırma Projesi.....	34
3.8. İstatistiksel Yöntemler.....	34
4. BULGULAR	36
4.1. Tüm Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri	36
4.2. Kolorektal Polip Karakteristikleri ve Kolorektal Polip Varlığına Göre Hastaların Karşılaştırılması.....	38
4.3. Safra Kesesi Polip Karakteristikleri ve Safra Kesesinde Polip Varlığına Göre Hastaların Karşılaştırılması.....	43
4.4. Kolorektal Polipli Hastaların Safra Kesesi Polip Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	45
4.5. Kolorektal Polipli Hastaların Safra Kesesi Poliplerinin Histolojik Tiplerine Göre Karşılaştırılması	48
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR.....	66

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Kolorektal poliplerin genel sınıflandırılması	6
Tablo 2.2. Serrated kolorektal lezyonların sınıflandırılması	14
Tablo 2.3. Serrated kolorektal lezyonların klinik, endoskopik ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması	16
Tablo 2.4. Adenomatöz polipli ortalama riskli bireylerde kolonoskopi sonrası sürveyans	22
Tablo 2.5. Serrated polipli ortalama riskli bireylerde kolonoskopi sonrası sürveyans.....	22
Tablo 2.6. Yetişkinlerde safra kesesi polipoid lezyonlarının prevalansı	23
Tablo 2.7. Safra kesesi poliplerinin farklı patolojik tipleri ve göreceli sıklığı.....	24
Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	37
Tablo 4.2. Hastaların demografik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.3. Kolorektal polip bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırılması	39
Tablo 4.4. Kolorektal polip bulunan kadın ve erkek hastaların karşılaştırılması	40
Tablo 4.5. Kolorektal neoplastik polip bulunan ve kolorektal polip bulunmayan hastaların karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.6. Kolorektal neoplastik polip bulunan kadın ve erkek hastaların karşılaştırılması	42
Tablo 4.7. Safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırılması	44
Tablo 4.8. Herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastaların safra kesesinde polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.9. Kolorektal neoplastik polip bulunan hastaların safra kesesinde polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması	47

Tablo 4.10. Kolorektal polipli hastaların safra kesesinde neoplastik olmayan polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması	48
Tablo 4.11. Kolorektal neoplastik polipli hastaların safra kesesinde neoplastik olmayan polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.12. Kolorektal polipli hastaların safra kesesinde neoplastik polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.13. Kolorektal neoplastik polipli hastaların safra kesesinde neoplastik polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması	51
Tablo 4.14. Kolorektal polipli hastaların safra kesesi poliplerinin histolojik tiplerine göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.15. Kolorektal neoplastik polipli hastaların safra kesesi poliplerinin histolojik tiplerine göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması	53
Tablo 4.16. Kolorektal polipli hastaların safra kesesinde polip varlığına göre safra kesesi polipinin histolojik alttipleri ile karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.17. Kolorektal neoplastik polipli hastaların safra kesesinde polip varlığına göre safra kesesi polipinin histolojik alttipleri ile karşılaştırılması	56
Tablo 4.18. Kolorektal neoplastik polipli ve safra kesesi polipli hastaların safra kesesinde taş varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.19. Safra kesesinde herhangi bir histolojik tipte polip bulunan hastaların kolorektal polip varlığına göre karşılaştırılması	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Dünya çapında 2020 yılında her yaşta ve her iki cinsiyette yeni kanser vakalarının tahmini sayısı.....	2
Şekil 1.2. Dünya çapında 2020 yılında her yaşta ve her iki cinsiyette kansere bağlı ölümlerin tahmini sayısı	3
Şekil 2.1. Safra kesesindeki yerleşim yerine göre adenomyomatozis tipleri	27
Şekil 4.1. Hastalardaki kolonoskopik inceleme endikasyonları	36
Şekil 4.2. Safra kesesi polipoid lezyonlarının histopatolojik tipleri.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACG	American College of Gastroenterology
AGA	American Gastroenterological Association
APC	Adenomatous Polyposis Coli
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BKİ	beden kitle indeksi
BMPRI1A	Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1A
BRAF	V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B
CH	Crohn Hastalığı
CIMP	CpG Island Methylator Phenotype
CIN	Chromosomal Instability
DM	diyabetes mellitus
DNA	deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAES	European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques
EFISDS	International Society of Digestive Surgery–European Federation
ESGAR	European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
GCHP	goblet hücreli hiperplastik polipler
GİS	gastrointestinal sistem
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HNPCK	Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser
HP	hiperplastik polip
HT	hipertansiyon
İBH	enflamatuvar bağırsak hastalığı
JPS	Juvenil Polipozis Sendromu
KRAS	Kristen Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KRK	kolorektal kanser
LKB1	Liver Kinase B1
MMR	Mismatch Repair
MPHP	müsinden fakir hiperplastik polipler
MSI	Microsatellite Instability
MVHP	mikroveziküler hiperplastik polipler
OD	otozomal dominant
PJS	Peutz-Jeghers Sendromu
SMAD4	Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4
SPS	Serrated Polipozis Sendromu
SSA/P	sesil serrated adenom/polip
SSL	sesil serrated lezyon
STK11	Serine/threonine Kinase 11
TGF-β	Transforming Growth Factor-beta
Tis	karsinoma in situ
TSA	traditional serrated adenom
USG	ultrasonografi
ÜK	Ülseratif Kolit

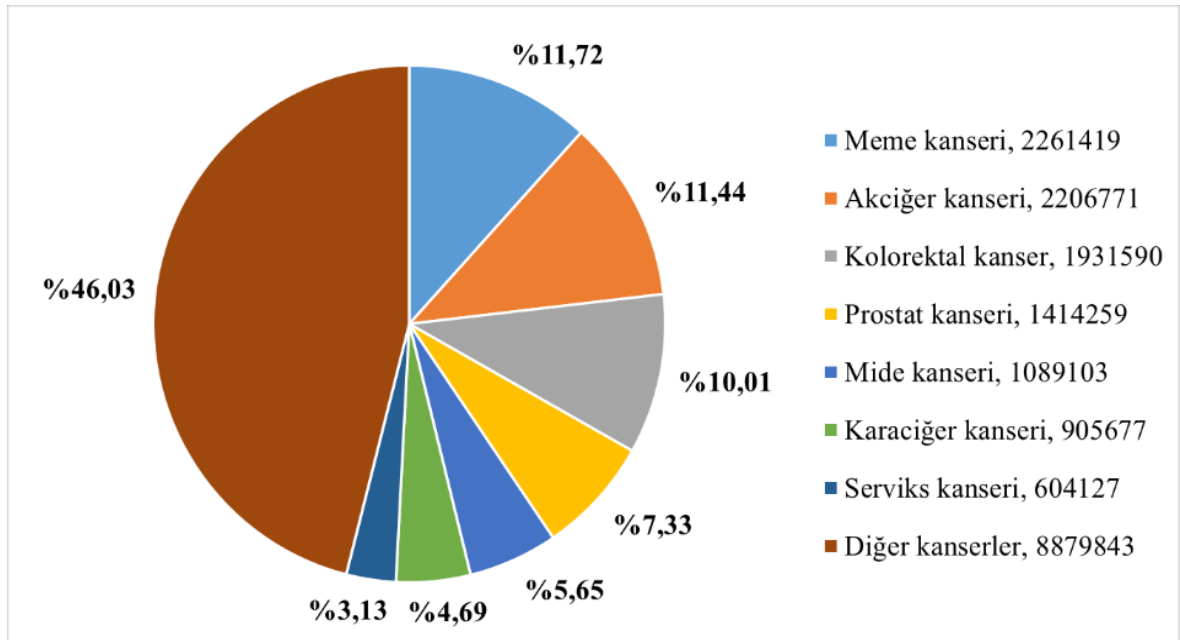
1. GİRİŞ ve AMAÇ

Polipler; en genel anlamıyla, içi boş organların duvarından köken alan ve lümen içine doğru çıkıntı yapan herhangi bir kitlesel lezyon olarak tanımlanırlar (1). Tüm gastrointestinal sistem (GİS) içinde en çok kolon mukozasında görülürler (2).

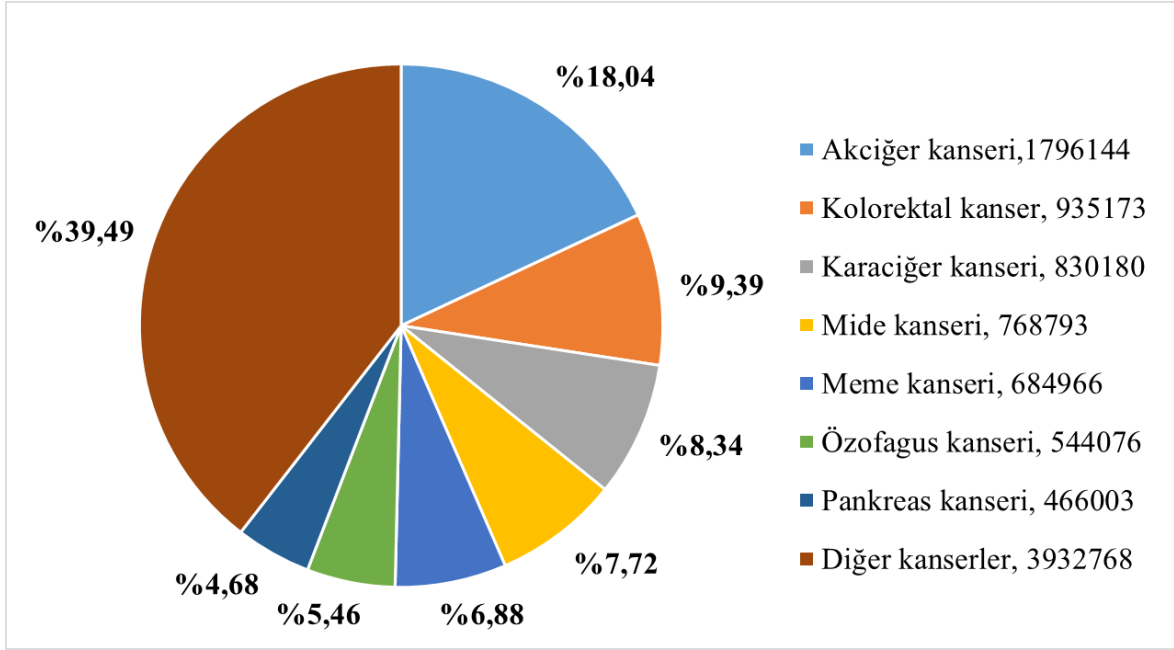
Safra kesesi polipleri, safra kesesi mukozasından köken alan lezyonlardır. Sıklıkla herhangi bir belirti ve bulgu vermezler. Büyük çoğunluğu farklı nedenlerle yapılan abdominal ultrasonografi (USG) gibi radyolojik incelemelerde veya kolesistektomi sonrası tesadüfen saptanır (3). Bazen sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, epigastrik rahatsızlık gibi yakınmalara neden olabilirler (4). USG safra kesesi poliplerinin tanı ve takibinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte polip saptamadaki duyarlılığı %36-90 arasında değişmektedir (5,6). Bunun en önemli nedenleri; USG'nin kişiye bağımlı olması, hasta ile ilgili faktörler, polip boyutu ve eşlik eden safra taşlarının varlığıdır. Bir polipin; 10 mm'den büyük olması, boyutunda ve şeklinde hızlı değişim olması, sapsız olması gibi özellikleri malignite riskini artırabilmektedir. Ayırıcı tanı ise kesin olarak histolojik inceleme ile yapılır. Safra kesesi polipleri histolojik olarak, benign polipler ve malign polipler olarak sınıflandırılmaktadır. Benign safra kesesi polipleri ise, neoplastik polipler (gerçek polipler) ve neoplastik olmayan polipler (psödopolipler) olarak kendi içinde ikiye ayrılmaktadır. Safra kesesi poliplerinin büyük bir kısmını neoplastik olmayan kolesterolozis ve kolesterol polipleri oluşturur (7).

Kolorektal polipler, kalın bağırsağın mukoza veya submukozasından köken alan lezyonlardır. Sıklıkla herhangi bir belirti ve bulgu vermediklerinden, tarama amaçlı ya da diğer nedenlerle yapılan kolonoskopik işlemlerde tesadüfen saptanırlar. Nadiren ülser olup kanayabilirler; bağırsak lümenini tam ya da tama yakın dolduracak şekilde büyüyerek obstrüksiyona neden olabilirler (8). Kolorektal polipler; şekline, sayısına, boyutuna, yerleşim yerine ve görünümüne göre tanımlanarak sınıflandırılabilir. Histolojik olarak ise, neoplastik polipler ve neoplastik olmayan polipler olarak sınıflandırılırlar. Adenomatöz polipler en başta gelen neoplastik poliplerdir (9). Neoplastik polipler önemlidir; çünkü potansiyel kolorektal kanser (KRK) öncülleridir. KRK'lerin yaklaşık %70'i adenomatöz poliplerin genetik, histolojik ve morfolojik olarak çok aşamalı değişimleri sonucu gelişir (10). Bu değişime yol açan olaylar dizisine adenom-karsinom yolağı denir ve en az 10 yıl zaman alır (11).

Kolorektal kanser, GİS'in en sık görülen malignitesidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Kanser Ajansı'nın ("International Agency for Research on Cancer") küresel ölçekte kanser gözlemi yapan GLOBOCAN ("Global Cancer Observatory") 2020 yılı verilerine göre; dünya genelinde en sık rastlanan kanserler arasında üçüncü sırada yer alırken, ölüme neden olan tüm kanserler arasında ise ikinci sıradadır. Söz konusu yıl 1931590 kişinin (%10) KKRK tanısı aldığı, 935173 kişinin (%9,4) ise aynı kanser nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (12). Dünya çapında 2020 yılında her yaşta ve her iki cinsiyette yeni kanser vakalarının ve kansere bağlı ölümlerin tahmini sayısı Şekil 1.1 ve Şekil 1.2'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Dünya çapında 2020 yılında her yaşta ve her iki cinsiyette yeni kanser vakalarının tahmini sayısı (GLOBOCAN 2020)



Şekil 1.2. Dünya çapında 2020 yılında her yaşta ve her iki cinsiyette kansere bağlı ölümlerin tahmini sayısı (GLOBOCAN 2020)

Türkiye’de ise, Sağlık Bakanlığı’nın 2017 yılı istatistik verilerine göre, KRK görülme sıklığı tüm yaş gruplarında erkeklerde %9,8 ve kadınlarda %8,1 oranı ile üçüncü sıradadır. Bu oran 70 yaş ve üzerindeki kadınlarda %11,9 ile ikinci sıraya yükselmektedir (13).

Kolorektal kanser, kanser ile ilişkili mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Cerrahi tedavi, kemoterapi ve özellikle hedefe yönelik ilaçlar gibi ilerlemiş sistemik tedavi seçenekleri sayesinde KRK’lerde tüm evrelerde önemli sağkalım avantajı elde edilmiştir (14). Buna rağmen KRK ileri evrelerde prognozu kötü bir kanser türü olmaya devam etmektedir. Erken evrelerde 5 yıllık sağkalım oranları %90’ları bulurken, ileri evrelerde bu oran %13’lere düşmektedir (15). Kolorektal adenomlar için optimal tarama ile erken tespit ve adenomun çıkarılması KRK’ye bağlı insidans ve mortalite oranını azaltır (16-18). Öyle ki; adenomatöz poliplerin kolonoskopik polipektomi ile çıkarılması uzun süreli mortalitede % 53’lük bir azalma göstermiştir (19).

Tüm bu nedenlerledir ki; kanser geliştikten sonra kür sağlamayı geliştirmenin ötesinde, KRK gelişimine neden olabilecek ve daha da önemlisi onun öncül lezyonu kabul edilen neoplastik kolorektal poliplerle ilişkili olabilecek risk faktörlerinin tanımlanması önem arz etmektedir. Safra kesesi polipleri aynı zamanda kolorektal polipler için de yaygın risk faktörleri olan obezite, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve artmış beden kitle

indeksi (BKİ) ile ilişkilendirilmiştir. (20). Bununla birlikte, safra kesesi polipleri ile kolorektal prekanseröz lezyonlar arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır.

Bu çalışmada, kolesistektomi materyallerinde saptanan safra kesesi poliplerinin kolorektal poliplerin sayısı, boyutu, yerleşim yeri ve histopatolojik özellikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Polipler

2.1.1. Kolorektal Poliplerin Tanımı

Kolorektal polipler, mukoza veya submukoza epitelinden köken alan ve bağırsak lümenine doğru çıkıntı yapan kitlesel lezyonlardır (9). Literatürdeki ilk kolon polipi vakası 1721’de Menzel tarafından bildirilmiştir (21,22). Kolorektal poliplerin çoğu herhangi bir belirti ve bulgu vermediğinden, yapılan tarama veya tanı çalışmaları ile tesadüfen saptanır. Bununla birlikte en sık belirti ve bulguları alt GİS kanaması ve anemidir. Ayrıca boyut, sayı ve yerleşim yerleri ile ilişkili olarak; karın ağrısı, diyare, konstipasyon, tenesmus ve obstrüksiyon gibi belirti ve bulgulara da neden olabilirler (9).

2.1.2. Kolorektal Poliplerin Prevalansı

Kolorektal poliplerin prevalansı yaş, cinsiyet, aile öyküsü, coğrafi farklılık gibi popülasyona özgü nedenlere göre değişir. Ayrıca bildirilen prevalans oranları adenom tespit oranları ile yakından ilişkilidir ve bu da kolon temizliğinin kalitesine, endoskopistin deneyimine ve işlemin yapıldığı cihazın teknik görüntüleme özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir (23).

Otopsi çalışmalarında hiperplastik polip prevalansı %12-52 ve adenomatöz polip prevalansı %10-40 arasında bildirilmiştir (24-26). Tarama çalışmalarında ise bu oranlar hiperplastik polip için %9-34 ve adenomatöz polip için %24-48 arasında değişmektedir (27-30). Bununla birlikte literatürde, tarama çalışmasında adenomatöz polip prevalansını %58 oranında bildiren çalışma da bulunmaktadır (31). Kolon poliplerinin prevalansı yaş ile beraber artar. Tarama çalışmalarında; 50-59 yaş aralığında tüm popülasyonun dörtte birinde, 60-69 yaş aralığında üçte birinde, 70 yaş ve üzerinde yarısında kolon polipleri olduğu gösterilmiştir (32-36). 55-64 yaş arası ve ortalama riskli bireylerin tarama kolonoskopisinin yapıldığı popülasyon temelli bir çalışmada polip sıklığı %48 olarak bulunmuştur (35).

Ülkemizde ise Türk KRK ve polip çalışma grubu tarafından tarama amacıyla kolonoskopik incelemesi yapılanlarda polip sıklığı %31 ve KRK sıklığı %2,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda kolon polip sıklığı %27, KRK sıklığı %1 iken; erkeklerde kolon polip sıklığı %37, KRK sıklığı %3,8 olarak bulunmuştur. Tarama sonucu

kolorektal polip saptanma oranları 40 yaşından itibaren yaşla artmış olup; polip saptanan hastaların %14'ü 40-49 yaş aralığında, %23'ü 50-59 yaş aralığında, %27'si 60-69 yaş aralığındadır. Poliplerin tüm olgularda %83'ü (erkeklerde %86, kadınlarda %80) adenomatöz polip olarak belirlenmiştir. Böylece çalışma sonucuna göre her 3 olgudan 1'inde polip veya kanser (%2,3), her 4 olgudan 1'inde kanser öncülü adenomatöz polip saptanmıştır (37).

Sağlık Bakanlığı tarafından sunulan verilerde ise, ülkemizde tarama amaçlı yapılan toplam 37272 hastanın kolonoskopisinde %47 oranla (17517 hastada) kolorektal polip, %4,6 oranla (1714 hastada) KRK saptanmıştır (38).

2.1.3. Kolorektal Poliplerin Sınıflandırılması

Polipler; görünümleri, boyutları, saplı veya sapsız olmaları ya da sayıları ile tanımlanabilmektedir. Spesifik tanımlama ise histolojik değerlendirme temelinde yapılmaktadır.

2.1.3.1. Histolojik Sınıflandırma

Kolorektal polipler histolojik olarak neoplastik polipler ve neoplastik olmayan polipler olarak sınıflandırılır (9). Kolorektal poliplerin genel sınıflandırılması Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Kolorektal poliplerin genel sınıflandırılması

Neoplastik Polipler	Neoplastik olmayan polipler
Adenomatöz polipler Tübüler adenom Tübülovillöz adenom Villöz adenom	Enflamatuvar polipler Hiperplastik polipler Hamartomatöz polipler Juvenil polipler Peutz-Jeghers polipleri
Serrated kolorektal lezyonlar Sesil serrated polip/adenom Geleneksel serrated adenom	Mukozal polipler Submukozal polipler (lezyonlar) Kolitis sistika profunda Pnömatosis sistoides koli Lenfoid polipler Lipom Diğer lezyonlar
Malign (Karsinom) İnvaziv olmayan karsinom Karsinoma in situ İntramukozal karsinom İnvaziv karsinom	

2.1.3.1.1. Neoplastik Olmayan Polipler

2.1.3.1.1.1. Enflamatuvar Polipler (Psödopolipler)

Enflamatuvar polipler, mukozada ülserasyon ve rejenerasyon sonucu oluşan düzensiz şekilli bozulmamış kolon mukozası adacıklarıdır. En sık ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) gibi enflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) seyrinde görülürler (39). İBH dışında; iskemik kolitte veya amibik kolit, şistozomiyazis gibi paraziter enfestasyonlarda da görülebirlirler (40-42). Neoplastik olmadığını belirtmek için psödopolip tanımı kullanılmaktadır. Histolojik olarak erken dönemde yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu ve zengin granülasyon dokusu görülür. Daha geç dönemlerde polip yüzeyi normal mukozaya benzeyebilir (43).

İBH'lilerde enflamatuvar poliplerin prevalansı her iki cinste eşittir ve %10-20 arasında değişmektedir (39). ÜK'de CH'ye göre daha sık görülürler (44). Enflamatuvar polipler sesil, pediküllü ya da filiform şekilde olabilirler. Boyutları 1,5 cm'den büyük olanlara dev psödopolip denilmektedir (45). Dev psödopolipler villöz adenom ya da karsinomu taklit edebilir. Enflamatuvar polipler doğrudan malign dönüşüm göstermezler; ancak bunların varlığı İBH'de kolon kanseri için bir risk faktörü olan şiddetli enflamasyonun göstergesidir (46-48). Kanama, obstrüksiyon gibi semptomlara neden olmadıkça rutin olarak eksize edilmeleri gerekli değildir. Tedavi enflamasyonun altında yatan nedene yöneliktir (39).

2.1.3.1.1.2. Hiperplastik Polipler

Hiperplastik polipler, kolondaki en yaygın neoplastik olmayan poliplerdir. Tipik olarak rektosigmoid bölgede bulunurlar. Sıklıkla; düzgün yüzeyli, çevre mukozaya göre hafif soluk renkli, sesil ya da yassı ("*flat*") poliplerdir (49). Yaklaşık üçte ikisi 5 mm veya daha küçük çaplıdır; nadiren 10 mm'yi aşabilirler (50,51). Hiperplastik poliplerin, adenomatöz poliplerden farklı olarak, görülme sıklığı yaş ile uyum göstermez (52).

Hiperplastik polipler, histolojik olarak displazi göstermez ve kript epitelinde karakteristik serrated (tırtıklı, testere dişi benzeri) katlanmalar içerirler (53). Normal kolon kriptlerinin tabanında (bazal) çoğalan hücrelerin oluşturduğu bir proliferasyon merkezi bulunmaktadır. Hücreler buradan kript lümeni boyunca olgunlaşarak yüzeye ulaşır ve her 3-5 günde bir epitelyal dökülme ile kolon mukozası yenilenir (54). Hiperplastik poliplerde bu proliferasyon merkezinin mimari yapısı bozulmamıştır ve serrated yapı polip yüzeyinin

üst yarısı ile sınırlıdır (55). Serrated yapının, programlı hücre ölümünün (apoptozis) inhibisyonu nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (56).

Hiperplastik polipler ayrıca epitelyal hücrelerdeki müsin içeriğine göre 2 alt sınıfa ayrılırlar. Mikroveziküler hiperplastik polipler (MVHP); sitoplazmasında çok sayıda küçük müsin damlacığı bulunan hücrelerden oluşur. Goblet hücreli hiperplastik polipler (GCHP); neredeyse tamamen büyük müsin keseleri içeren goblet hücrelerinden oluşur (55). Daha önceden müsinden fakir hiperplastik polipler (MPHP) olarak tanımlanan polipler ise bu sınıflamadan çıkarılmıştır (57). Bu histolojik alt tiplerin klinik önemi kanıtlanmadığından patolojik olarak ayrımı sıklıkla yapılmaz (58). Ancak MVHP'lerin B-RAF, GCHP'lerin ise K-RAS mutasyonu içermeleri nedeniyle serrated karsinogenez yolağı üzerinden kansere yol açma potansiyeli olabileceği düşünülmektedir (59-61).

Küçük rektosigmoid hiperplastik poliplerin KRK riskini artırmadığı kabul edilir (62-65). Ayrıca bunların proksimal neoplazi riskini artırıp artırmadığı belirsizdir ve risk artışı olsa bile bu küçük görünmektedir. Bir sistematik derlemede; distal hiperplastik polipi olan hastaların %21-25'inde proksimal neoplazi olduğu, bunların da %4-5'inde ileri bir neoplazi olduğu görülmüştür (66).

2.1.3.1.1.3. Hamartomatöz Polipler

Hamartomatöz polipler, bulunduğu anatomik lokalizasyondaki normal olgun hücrelerin ve dokunun disorganize bir şekilde (normal olmayan bir sayı ve dağılımda) büyümesi ile oluşan kitlesel lezyonlardır. Histolojik olarak glandüler ve stromal komponentlerin proliferasyonu, sıklıkla artmış vaskülarite ve değişik miktarlarda lenfosit, plazma hücresi ve eozinofillerin baskın olduğu polimorfonükleer lökositler hücre infiltrasyonu vardır. Sporadik hamartomatöz polipler herhangi bir malign potansiyel barındırmaz. Oldukça vaskülarize yapıda oldukları için kanamaya eğilimlidirler. İnvajinasyon ve obstrüksiyona neden olabilirler (67). Bu polipler genellikle tekli olarak bulunurlar; ancak otozomal dominant (OD) geçişli ve kalıtsal KRK'lerin %1'inden azını temsil eden hamartomatöz polipozis sendromlarında çoklu polipler görülür (68). Hamartomatöz polipler, juvenil polip ve Peutz-Jeghers polipi olarak ikiye ayrılır.

Juvenil Polipler (Retansiyon Polipleri) ve Juvenil Polipozis Sendromu: Juvenil polipler, mikroskopik olarak mukusla dolu genişlemiş glandlar ve lamina propriada enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu genişlemiş gland yapıları nedeniyle retansiyon polipleri olarak da bilinirler. Polipler; birkaç mm'den birkaç cm'ye kadar çapta olabilen, yüzeyi erozyone, saplı ve lobüle yapıdadır. Sıklıkla rektosigmoid bölgede yer

alırlar; ancak proksimalde de görülebilirler (68). Pediatrik popülasyonda kolonoskopi sırasında görülen poliplerin yaklaşık %70'ini soliter juvenil polipler oluşturur (67). Erişkinlerde diğer polip türlerinin artmasıyla bu oran azalır; 55 yaşında hamartomatöz polip sıklığı yaklaşık %0,15'tir (69). Soliter juvenil polipli hastalarda KRK riskinin düşük olmasından dolayı, teşhis sonrasında takip etmeye gerek yoktur (67).

Juvenil Polipozis Sendromu (JPS); GİS boyunca çok sayıda hamartomatöz polip ile karakterize OD geçişli bir sendromdur. İnsidansı yaklaşık 1/100.000'dir (67). Hamartomatöz polipler sıklıkla kolorektum (%98) ve midede (%14), nadiren de ince bağırsakta (%8,8) yerleşir (70). Bir seride büyük kısmının sağ kolon yerleşimli olduğu bildirilmiştir (71). Polipler genellikle 20 yaşından önce gelişmeye başlar. Ancak juvenil terimi polip görülme yaşı ile değil, polip tipi ile ilgilidir. Rektal kanama en sık görülen semptomdur. JPS'li hastaların yaklaşık %40-60'ında TGF- β sinyalizasyonunda görevli SMAD4 ve BMPR1A mutasyonu saptanmaktadır (72). SMAD4 bir tümör supresör gen olup kromozom 18q'da lokalizedir. Bir serin-treonin kinazı kodlayan BMPR1A'da kromozom 10q'da lokalizedir (68). Olguların %25'inde aile öyküsü yoktur; de novo mutasyona sahip oldukları düşünülmektedir (73).

JPS tanısı için şu kriterlerden birini sağlamak gerekir; 1) kolorektumda 5 veya daha fazla sayıda juvenil polip olması, 2) GİS'in kolorektum dışındaki diğer bölümlerinde juvenil polip olması, 3) herhangi bir sayıda juvenil polip ile birlikte ailede JPS öyküsü olması (73).

JPS'li hastalarda KRK ve mide kanseri riski artmıştır. KRK tanısı alma yaşı ortalama 34 olup, büyük kısmı distal kolon ve rektum yerleşimlidir. KRK kümülatif riski 35 yaşında %17-22 ve 60 yaşında %68'dir (73). Mide kanseri tanısı alma yaşı ise ortalama 58 olup, kümülatif riski %21'dir (67). Diğer hamartomatöz durumlarda (Peutz-Jeghers) görülen ekstraintestinal maligniteler belirgin değildir.

JPS tanılı olgularda 12-15 yaş arasında üst GİS endoskopi ve kolonoskopi tetkiklerine başlanması, polip saptanırsa yıllık, saptanmazsa 1-3 yıllık aralıklarla takip önerilmektedir. Tedavide tüm poliplerin çıkarılması gereklidir. Eğer çıkarılamayacak kadar çok polip veya ailede KRK öyküsü varsa profilaktik kolektomi düşünülmelidir (73).

Peutz-Jeghers Polipleri ve Peutz-Jeghers Sendromu: Peutz-Jeghers polipleri, juvenil poliplerden lamina proprianın normal olması ve karakteristik yapısının esas olarak anormal düz kas dokusundan oluşması ile ayrılır.

Peutz-Jeghers Sendromu (PJS); mukokutanöz pigmentasyonlar ile beraber GİS'te çoklu hamartomatöz poliplerle karakterize OD geçişli bir sendromdur. İnsidansı yaklaşık

1/200.000'dir (68). PJS'de poliplerin yerleşim yeri %60-90 ince bağırsaktır. İnce bağırsakta da en sık jejunum, ikinci sırada ileum ve en az duodenumda bulunurlar. Bunun dışında kolonda (%50-64) ve midede de (%15-30) polipler olabilir (74). Endoskopik incelemede; sesil, pediküllü veya lobüle polipler izlenebilir. Boyutları 1 mm ila 5 cm arasında değişebilir. Hastalığın tanısında endoskopik bulgu özgün değildir. Poliplerin invajinasyon, obstrüksiyon ve kanama gibi semptomları 20 yaş dolayında başlar ve olguların %50'sinde izlenir (75). Kromozom 19p'de lokalize serin/treonin kinaz 11 (STK11/LKB1) geninde mutasyon vardır. Bu gen, tümör süpresör bir gendir; hücre döngüsü ve hücre polaritesini etkileyen bir serin-treonin kinazı kodlar. Olguların %10-20'sinde aile öyküsü yoktur; de novo mutasyona sahip oldukları düşünülmektedir (76).

PJS tanısı için şu kriterlerden birini sağlamak gerekir; 1) GİS'te 2 veya daha fazla sayıda Peutz-Jeghers polipi olması, 2) herhangi bir sayıda Peutz-Jeghers polipi ile birlikte karakteristik mukokutanöz lezyonların olması, 3) herhangi bir sayıda Peutz-Jeghers polipi ile birlikte ailede PJS öyküsü olması, 4) karakteristik mukokutanöz lezyonlarla birlikte ailede PJS öyküsü olması (77).

PJS'li hastalarda hem GİS hem de GİS dışı kanser gelişim riski artmıştır. İlk kanser tanı yaşı ortalama 42 olup; kanser riski meme için %24-54, kolonda %39, midede %29, pankreasta %11-36, overde %21, servikste %10-23, akciğerde %7-17, ince bağırsakta %13, uterusta %9 ve testiste %9 civarındadır (73). PJS'li olgularda safra kesesi polipi de bildirilmiştir (78).

PJS tanılı olgularda 8-10 yaş arasında üst GİS endoskopi ve kolonoskopi tetkiklerine başlanması, polip saptanır ise 2-3 yıllık aralıklar ile, saptanmaz ise 18 yaşından itibaren tekrar başlanarak (semptom gelişirse daha erken) her 3 yılda bir takip önerilmektedir (79).

2.1.3.1.1.4. Mukozal Polipler

Endoskopik olarak yassı adenomlara benzeyen, mukozaya bitişik, histolojik olarak normal mukozadan farklı olmayan, <5 mm boyutunda ve neoplastik olmayan mukozal kabarıklıklardır. Kolonun veya rektumun herhangi bir yerinde bulunabilirler. Bu polipler endoskopide rezeke edilen küçük poliplerin %18'inden sorumlu olabilir (80). Mukozal poliplerin klinik önemi yoktur ve izlem ihtiyacı duyulmamaktadır (81).

2.1.3.1.1.5. Submukozal Polipler (Lezyonlar)

Submukozal polipler, bağırsak lümenine doğru ilerleyerek polipoid görünüm oluşturan çeşitli submukozal yerleşimli lezyonlardır. Bunlara; benign lenfoid polipler, lipomlar, kolitis sistika profunda, pnömatozis sistoides koli gibi lezyonlar örnek olarak verilebilir.

Benign lenfoid polipler; submukozal lenfoid dokunun hiperplazisi ile gelişirler. Genellikle tek, küçük boyutta ve sesil görünümündedir. Bununla birlikte 3 cm'ye kadar büyüyebilirler. En sık rektumda görülürler (81).

Lipomlar; GİS'te en sık yerleşim yeri kolondur. Tekli olmaya meyilli olup, çoklu submukozal lezyonlar şeklinde de olabilirler. Sıklıkla sağ kolon ve özellikle ileoçekal valv üzerinde veya komşuluğundadır. Yumuşak ve deforme yapısı kolonoskopiste tanı koyarken yardımcıdır. Biyopsi forsepsi ile dokunulduğunda esneme gösterir (yastık belirtisi). Genellikle semptomatik değildir ve tesadüfen saptanırlar (81).

Kolitis sistika profunda; tek veya çok sayıda olabilen, submukozada dilate, mukus dolu glandlardan ibarettir. Patogeneizde; İBH, divertikülit, rektal cerrahi girişim gibi enflamatuvar ve mukozal hasarlanma ilişkili durumlar yer almaktadır (82-84). Genellikle rektumda ve 3 cm'den daha küçüktür. Displazi görülmez. Soliter rektal ülser ile birlikte rektal prolapsusa eşlik edebilir (85).

Pnömatozis sistoides koli; kolon ve ince bağırsakların submukozasında bazen çoklu, içi hava dolu kistler görülebilir ve bunlar polipoid görünüme neden olabilirler. İnce bağırsaklarda kolondan daha sık görülürler. Oluş şekli ile ilgili farklı mekanizmalar öne sürülmüştür: 1) Mekanik teoriye göre; intralüminal gaz bağırsak duvarına intestinal mukozadaki hasar sonucu (direkt travma veya intralüminal basınç artışı gibi nedenlerle oluşan) geçmektedir. 2) Bakteriyel teoriye göre; submukozadaki hava dolu kistik yapılar bağırsak duvarındaki bakteriler aracılığıyla gelişmektedir. 3) Alveolar rüptür teorisine göre; akciğer intertisyumundan mediasten, retroperitoneum, mezenter ve bağırsak duvarına hava kaçıışı olmaktadır (86). Tanı, tam kalınlıkta patolojik örnekleme ile incelenmesi veya tipik radyolojik ve endoskopik görünümle konulur. Endoskopi sırasında bu polipler, skleroterapi iğnesi veya biyopsi forsepsi ile aspirasyon sonrası çökerler. (87). Hastaların çoğunda spontan gerileme izlenir. Semptomatik hastalarda hiperbarik oksijen tedavisi uygulanabilir (88).

Bunlar dışında; karsinoidler, metastatik kanserler (malign melanom gibi), fibrom, nörofibrom, leiomyom, granüler hücreli tümörler, hemanjiyom ve endometriyozis gibi

lezyonlar karakteristik belirtiler vermeksizin submukozal polipoid görünüme neden olabilirler (81).

2.1.3.1.2. Neoplastik Polipler

2.1.3.1.2.1. Adenomatöz Polipler

Adenomatöz polipler kolonun en sık görülen neoplastik polipleridir. Genellikle semptoma neden olmazlar ve KRK taraması sırasında saptanırlar. Tüm kolorektal poliplerin yaklaşık üçte ikisini oluştururlar. Bir adenom bulunan kolonun %30-50'sinde en az bir senkron (eşlik eden) adenom daha bulunmaktadır (88). KRK tarama çalışmalarında adenom prevalansı 50 yaşında yaklaşık %25-30 arasındadır (28, 90-92). Yaş ilerledikçe bulunma sıklığı artar. Otopsi çalışmalarında 70 yaşında %50'ye varan oranlar bulunmuştur; ancak yirmili veya otuzlu yaşlarda olanlarda yalnızca %1-4'tür (93,94). Erkeklerde kadınlardan daha sık adenomatöz polip izlenmektedir ve bu oran yaklaşık 1,5 kat kadardır (95,96).

Adenomlar glandüler yapılarının histolojik özelliklerine göre; tübüler, tübülovillöz ve villöz olarak sınıflandırılırlar (97).

Tübüler adenom; tüm adenomların %80'den fazlasını oluşturur. Tübüler olarak sınıflandırılabilmesi için tübüler içeriğin (komponent) en az %75 olması gerekir (başka bir ifadeyle; villöz içeriğin %25'inden azında bulunması gerekir). Değişik boyutlarda olabilirler; genellikle saplı, küçük ve düzgün yüzeylidir. Tüm kolonda bulunabilirler (99).

Tübülovillöz adenom; tüm adenomların %8-16'sını oluşturur. Villöz içerik oranı %25-75 arasındadır. Genellikle saplı ve 1-1,5 cm çapındadırlar. Çoğunlukla rektum yerleşimlidirler (99).

Villöz adenom; tüm adenomların %3-16'sını oluşturur. Adenomatöz bezler, polipin merkezinden yüzeye doğru uzanır ve böylece uzun, parmak benzeri çıkıntılar oluşturur. Villöz komponent oranı %75'ten fazladır. Genellikle sapsız, geniş tabanlıdırlar ve çok büyük boyutlara ulaşabilirler (99).

Adenomatöz poliplerin tümü, boyutlarından bağımsız olarak displastik epitelden oluşur; yani en azından düşük dereceli displazi içerir (98). Adenomlardaki displazi derecelendirmesi önceleri hafif, orta ve şiddetli olarak incelenirken; günümüzde sıklıkla düşük dereceli displazi (hafif ve orta displazi terimlerini kapsar) ve yüksek dereceli displazi (şiddetli displazi ve karsinoma in situ (Tis) terimlerini kapsar) olmak üzere ikili derecelendirme kullanılmaktadır (102). Bazı polipler düşük ve yüksek dereceli displazinin

bir karışımını sergileyebilir; ancak her durumda, bir adenom en displastik odağına göre sınıflandırılır. Yüksek dereceli displazi (intraepitelyal karsinom ile eş anlamlı), düşük dereceli bir displaziye göre kanser riskinde ileri bir adımı temsil eder. Bu tanıma göre lezyonlar, kriptlerin epitel tabakasıyla sınırlıdır ve bazal membrandan lamina propriaya invazyon göstermezler. Tis veya intramukozal adenokarsinomda ise kanser hücreleri lamina propriaya girerler; ancak muskularis mukozaya genişlemezler (103). Hem yüksek dereceli displazi hem de intramukozal adenokarsinom metastaz riski olmayan lezyonlardır; çünkü lenfatikler kolon mukozasında muskularis mukoza seviyesinin üzerinde mevcut değildir. İnvazyonun muskularis mukozanın altına geçerek submukozal sap invazyonu görülmesi ise invaziv karsinom olarak tanımlanır (104).

2.1.3.1.2.2. Serrated Polipler (Serrated Kolorektal Lezyonlar)

Yakın bir geçmişe kadar tüm serrated polipler hiperplastik polip olarak adlandırılmakta ve bunların malignite riski olmadığı düşünülmekteydi (112). Serrated polipler konusundaki bilgiler ilk kez 1990'da Longacre ve Fenoglio-Preiser tarafından “hiperplastik poliplerin mimari özelliklerini sergileyen ancak sitolojik olarak onlardan farklılık gösteren” polipleri “serrated adenom” olarak tanımlamasıyla değişmiştir (113). Daha sonra Torlakovic ve ark. tarafından günümüzdeki sınıflamaya ışık tutan sesil serrated adenom ve geleneksel serrated adenomların karakteristik histolojik özelliklerinin tarifi yapılmıştır (114,115).

Serrated poliplerin sınıflandırma sistemleri ise, yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle birlikte değişiklik göstermeye devam etmektedir (116). Serrated polipler en bilinen şekliyle; hiperplastik polipler (HP), sesil serrated adenom/polipler (SSA/P) ve geleneksel (“*traditional*”) serrated adenomlar (TSA) şeklinde üçe ayrılır. Sesil serrated adenom ve sesil serrated polip terimleri tanısız olarak eş anlamlıdır (117). Bununla birlikte 2019 DSÖ sınıflamasında SSA/P yerine sesil serrated lezyon (SSL) tanımı kullanılmaktadır (57). Serrated kolorektal lezyonların sınıflandırılması Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Serrated kolorektal lezyonların sınıflandırılması (118)

Serrated Kolorektal Lezyonlar	
Histolojik tip	Histolojik alttip
Hiperplastik Polip (HP)	• Mikroveziküler tip (MVHP) • Goblet hücreli tip (GCHP)
Sesil Serrated Lezyon (SSL)	• SSL • Displazisi olan SSL (SSLD)
Geleneksel Serrated Adenom (TSA)	
Serrated Adenom, sınıflandırılmayan	

Gelişen sınıflandırma sistemleri ile birlikte, önceden HP olarak sınıflandırılan poliplerin yaklaşık %20-30'u SSA/P olarak yeniden sınıflandırılmıştır (119,120). Ayrıca poliplerin ≥ 10 mm ve proksimal kolon yerleşimli olması, SSA/P olarak yeniden sınıflandırılmaları ile ilişkili bulunmuştur (120).

Serrated poliplerde sıklık çok değişkendir. Otopsi serilerinde %13-52, metaanalizlerde %6-29 oranında saptanmıştır. Ancak çoğu çalışmada HP, TSA ve SSA/P ayırımı yapılmamıştır (121-123). Patoloji serisi çalışmalarında; tarama, izlem ya da tanı amacıyla yapılan kolonoskopilerde saptanan tüm poliplerin %30-40'ını serrated polipler oluşturmaktadır (124-128). Hiperplastik polipler, tüm serrated poliplerin %70-90'ını oluşturan neoplastik olmayan poliplerdir (52). Serrated polipler çoğunlukla kolon ve rektumda görülmesine rağmen apendiks yerleşimli serrated polipler de bildirilmiştir (129).

Sesil serrated adonamlar/polipler; tüm serrated poliplerin %10-25'ini oluştururlar (130). Sıklıkla proksimal kolonda görülürler (133). SSA/P'ler 50 yaş üzerinde daha sık görülürler; ancak adenomlarda olduğu gibi ileri yaş ve erkek cinsiyet belirgin risk faktörü değildir. Boyutları ortalama 5-7 mm arasında değişmektedir (116). Yaklaşık %20'si de 10 mm'den büyüktür (131). Ortalama riske sahip hastaların kolonoskopi serilerinde SSA/P saptama oranları ise %2-8 arasında değişmektedir (132-136).

SSA/P'leri endoskopik olarak tanımlamak güçtür; çünkü renkleri çevre mukoza ile hemen hemen aynıdır, genellikle yassıdırlar ve polip sınırları net seçilemeyebilir. SSA/P'lerin çoğu aşırı miktarda müsin salgılar ve genelde ince, sarı, müsinöz bir başlık ile kaplıdırlar (52). Histolojik olarak kriptlerin mimari yapısı bozulmuştur. HP'lerden farklı olarak hem kript tabanlarında hem de kript lümeni boyunca düzensiz yerleşimli proliferasyon merkezleri bulunur. Hücreler lümenal yüzeye doğru düzenli bir şekilde yönelim göstermezler. Bu düzenli yönelimin kaybı da; muskularis mukoza boyunca

kriptlerin yatay olarak büyümesi (L ya da ters T şekilli kriptler), kript tabanında genişlemeler ve kript derinliklerine uzanan serrated yapı ile sonuçlanır (55).

Displazi gösteren SSA/P'ler kansere ilerlemede bir adım öteyi temsil eder. SSA/P'lerin %2-5'inde displazi görülür (137-139). SSA/P'den displaziye ilerleme hızı genellikle yavaşken, displazili bir SSA/P hızlıca kansere ilerler. Bu da endoskopik olarak displazili SSA/P'lere neden nadir rastlandığının açıklaması olabilir (137). SSA/P boyutu arttıkça displazi oranları da artmaktadır. Boyutu 20 mm'den büyük SSA/P'lerin yaklaşık %32'sinde displazi görüldüğü bildirilmiştir (140). SSA/P'ler, özellikle de displazi odağına sahip olanlar, KRK öncüsü lezyonlardır (141). SSA/P'li hastaların %15'inde proksimal kolonda olmak üzere KRK gelişebilmektedir (142). Yine büyük (≥ 10 mm) serrated polipler artmış KRK riski ile ilişkilidir ve adenomatöz polipi olanlara göre daha genç yaşlarda KRK gelişmektedir (143).

Geleneksel serrated adenomlar; tüm serrated poliplerin yaklaşık %1'ini oluştururlar (130). Sıklıkla distal kolonda bulunan, saplı ve boyutları ortalama 15 mm olan poliplerdir (116). Tarama çalışmalarında TSA prevalansı %0,1-0,8 arasında değişmektedir (144-146). TSA'lar sıklıkla 50 yaş üzerinde ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülürler (147-149). Histolojik olarak en belirgin özellikleri eozinofilik sitoplazmalı uzun hücreler ve ektopik kript formasyonu adı verilen muskularis mukoza ile ilişkilerini kaybetmiş kript dallanmalarının görülmesidir (55). TSA'larda sırasıyla %25 ve %8 oranında yüksek dereceli displazi ve intramukozal adenokarsinom görülebilmektedir. TSA'lar kansere ilerlerken, konvansiyonel adenomlara benzer histolojik değişiklikler gösterebildiğinden patolojik olarak bunların ayrımını yapmak zor olabilir (150).

Serrated kolorektal lezyonların klinik, endoskopik ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Serrated kolorektal lezyonların klinik, endoskopik ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması (116)

	HP	SSA/P	TSA
Prevalans	%20-30	%5-15	<%1
Boyut	≤5 mm	5-7 mm	Sıklıkla SSA/P'den büyük
Morfoloji	Sesil ya da flat	Sesil ya da flat (%45)	Pediküllü
Yerleşim yeri	Distal (%70-80)	Proksimal (%75-90)	Sıklıkla distal
Histopatoloji	Kript üst yarısında serrated yapı	Kript alt kısmına yayılan serrated yapı, kriptlerde dallanma	Ektopik kriptler, villöz yapı, eozinofilik hücreler

HP: Hiperplastik polip; SSA/P: Sesil serrated adenom/polip; TSA: Geleneksel serrated adenom

Serrated Polipozis Sendromu (SPS); Serrated polipozis sendromu (SPS), tüm kolon boyunca yayılmış çok sayıda serrated polipin (HP, SSL ve TSA) bulunduğu ve artmış KRK riski ile ilişkili bir polipozis sendromudur (151-154). SPS'li hastalardaki KRK prevalansı ise %15-35 arasındadır (151, 152, 155).

Tanı için DSÖ kriterleri kullanılır ve şunlardan biri olmalıdır; 1) rektum proksimalinde, 2 veya daha fazlası ≥ 10 mm olan, en az 5 adet ≥ 5 mm serrated polip olması, 2) en az 5 tanesi rektum proksimalinde olacak şekilde tüm kolon boyunca dağılmış herhangi bir boyutta 20'den fazla serrated polip bulunması (156). Daha önceki sınıflamada yer alan ailede SPS öyküsüyle birlikte sigmoid kolon proksimalinde herhangi bir sayıda serrated polip olması ise tanı kriterleri arasından çıkarılmıştır. Bu kriterler kişinin yaşam boyu kümülatif serrated polip sayısına göre değerlendirilir ve eşlik eden adenomatöz polipler dahil edilmez. SPS prevalansı tarama kolonoskopilerinde ortalama riskli bireylerde %0,09-0,4 ve yüksek riskli bireylerde %0,3-0,8 arasında değişmektedir (144, 157-160).

SPS'li hastalarda 1-2 yılda bir kolonoskopik izlem ve >5 mm poliplerin endoskopik işlemle çıkarılması önerilir. Polipler; sayısı, boyutu, yerleşim yeri gibi nedenlerle endoskopik rezeksiyona uygun değilse kolektomi önerilir. Ayrıca SPS tanılı hastaların birinci derece yakınlarında da, şu kriterlerden hangisi daha önce sağlanıyorsa o zaman başlanarak, izlem önerilir: 1) 40 yaşında, 2) ailedeki en genç SPS tanılı kişi ile aynı yaşta, 3) SPS tanılı kişide KRK gelişmişse, yakınına tanı konulan yaştan 10 yıl önce. Sürveyans kolonoskopisinde polip saptanmazsa 5 yılda bir, saptanırsa her 1-3 yılda bir izleme devam edilir (161).

2.1.3.2. Şekil ve Boyutlarına Göre Sınıflandırılması

Morfolojik olarak polipler; saplı (pediküllü), sapsız (sesil), yassı ('*flat*') ve deprese (çökük) olarak sınıflandırılırlar. Pediküllü polipler, polip ile kolon duvarı arasında mukozal bir sap izlenen poliplerdir. Görüntüleri tipiktir ve polipektomisi sesil poliplere göre nispeten daha kolaydır. Sesil poliplerin sap kısmı yoktur ve doğrudan kolon duvarına yapışık olan poliplerdir. Sesil poliplerde polip tabanı ile üstü aynı genişliğe sahiptir (162). Yassı poliplerde polip yüksekliği, polip çapının yarısından azdır. Yassı poliplerin kolonoskopik olarak belirlenmesi genellikle zordur ve yanlış negatif kolonoskopik değerlendirmelere neden olabilirler (163). Adenomların %8,5-12'si yassı görünümündedir (162). Deprese poliplerde lezyondaki mukoza kalınlığı, komşu mukozadan daha azdır. Bunlar küçük olsalar bile genellikle ileri evre lezyonlardır. Deprese polipler, adenomların %1 kadarını oluşturur (164).

Kolorektal polipler boyutlarına göre; diminütif (≤ 5 mm), küçük (6-9 mm) ve büyük (≥ 10 mm) olarak sınıflandırılabilir (165). Poliplerin çaplarının ya da yüzeyden olan kabarıklığının belirlenmesi için açık forseps ya da snare ucu (2-2,5 mm olarak değerlendirilir) referans olarak kullanılır. Küçük poliplerin çoğunun ortalama büyüme hızı 0,5 mm/yıldır (166). Poliplerin yaklaşık %90'ı 10 mm'den küçük boyuttadır. Bunların da %10'unun boyutu 6-9 mm arasında değişirken, geriye kalan %90'ı diminütiftir (167). Bir polipin boyutu genellikle histolojik yapısının iyi bir göstergesi değildir. Örneğin; 18549 kişide yapılan taramanın kümülatif analizinde, diminütif poliplerin %51'i ve 6-9 mm arasındaki poliplerin %64'ü adenomatöz histoloji ile karakterize edilmiştir (168). Araştırmalar arasında ise diminütif polipler için %49-64 ve 6-9 mm boyutundaki polipler için %59-71 arasında değişen bir aralık vardır (169-172).

2.1.4. Adenomatöz Poliplerin Malign Potansiyelleri

Adenomatöz polipler çoğu kişinin yaşamı boyunca kanserleşmez. Ancak KRK'lerin büyük kısmı adenomatöz polip zemininde gelişir. Öyle ki; KRK'lerin yaklaşık %70'i adenomatöz poliplerden gelişir; ancak adenomların %5'ten daha azı kansere ilerler (90). Adenomatöz poliplerde artmış malignite riski ile ilişkili temel özellikler; boyut, displazi derecesi ve histolojik tiptir. Bir adenomun boyutu ve histolojik özellikleri genellikle birbirine bağlıdır. Örneğin; adenomatöz poliplerin çoğu 10 mm'den küçük tübüler yapılardır; ancak boyutun büyümesi ile villöz yapı olasılığı artar. Benzer şekilde 10 mm'den büyük poliplerde yüksek dereceli displazi olasılığı daha fazladır (100, 101).

Bir adenom; çapı ≥ 10 mm ise, tübülovillöz/villöz yapıda ise ve/veya yüksek dereceli displazi içeriyorsa ileri evre (“*advanced*”) adenom olarak tanımlanır. İleri evre adenomlarda malignite gelişme riski daha yüksektir. Bununla birlikte 3 veya daha fazla sayıda adenom da artmış malignite riski ile ilişkilidir. Ancak adenom sayısı tek başına ileri evre adenom tanımı içinde yer almaz; çünkü <10 mm ve ileri histolojik değişiklikler göstermediği halde 3 veya daha fazla sayıda adenomu olan hastaları karşılamaz. Bunun için her iki durumdan birinin varlığı (ileri evre adenom ve/veya ≥ 3 adenom) yüksek riskli adenom olarak adlandırılır (105).

Normal kolonoskopik bulguları olanlarda 10 yıllık tahmini KRK riski %0,5’ten daha düşüktür (106). Batı dünyasında yaşam boyu KRK riskinin %5 civarında olduğu tahmin edilmektedir (173). İleri evre adenomlarda ise yıllık kanser gelişme riski %2,6-5,7 arasındadır (107). Adenomdan karsinoma ilerlemenin yıllık oranı; 10 mm’den büyük adenomlar, villöz komponentliler ve yüksek dereceli displazi için sırasıyla %3, %17 ve %37’dir (108). İleri evre histolojik değişiklikler diminütif adenomlarda %1-2, 5-9 mm arasındaki adenomlarda %7-12 ve ≥ 10 mm adenomlarda %20-30 oranında görülmektedir (109-111); 25 mm ve üzeri poliplerde bu oran %75’lere kadar çıkmaktadır (111). Üç veya daha fazla sayıda adenom, en az bir adenomun ≥ 10 mm olması, en az bir adenomun villöz komponent içermesi ve en az bir adenomda yüksek dereceli displazi bulunması sırasıyla; 4,3 kat, 5,2 kat, 7,4 kat ve 13,2 kat artmış KRK riski ile ilişkilidir (17).

2.1.5. Kolorektal Kanser ve Poliplerle İlişkili Risk Faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler KRK’nin gelişme olasılığını artırmaktadır (194). En yüksek risk artışı genetik temelli olsa da, KRK’lerin büyük kısmını ailesel kanserlerden çok sporadik vakalar oluşturur (195). Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPKK) ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenler olmalarına karşılık, bunlar KRK vakalarının %5’ten azını oluşturur (196). Sporadik adenom ve karsinomlar yaklaşık %95 oranında bu sendromlara sahip olmayan kişilerde ortaya çıkar. Epidemiyolojik çalışmalar kolon kanserine veya adenoma sahip birinci derece akrabaları olan kişilerin kolon kanseri için 2 ile 3 kat artış riskini ortaya çıkarmıştır; adenomları olan kişilerin birinci derece akrabalarında adenomlar için de benzer bir artış riski bulunmuştur (211).

Genetik faktörler dışında, kolorektal polipler için en iyi bilinen risk faktörlerinin başında sigara kullanımı gelmektedir (174-176). Sigaranın içerdiği karsinojenlerin kolorektal mukozada geri dönüşümsüz genetik değişikliklere neden olarak polip

oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir (174). Birçok çalışmada sigara içenlerde kolon polipi sıklığının 2-3 kat arttığı saptanmıştır (177, 178). Sigara kullanımı tüm kolorektal poliplerde artan risk ile ilişkili olsa da, bazı çalışmalarda özellikle serrated poliplerle ilişkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (179, 180).

Alkol kullanımı kolorektal polipler için olası bir risk faktörüdür; ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada günde 30 gram ve üzerinde alkol tüketen kadınlarda kolorektal polip riskinin arttığı gösterilmiştir (181). Ancak bazı çalışmalarda alkol kullanımı ile kolorektal polip arasında anlamlı bir ilişki olmadığı da saptanmıştır (182).

Yüksek BKİ, hem adenomatöz hem de serrated poliplerle ilişkili bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (175, 183). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin, insülin benzeri büyüme faktörü aracılığı ile mitojenik ve antiapoptotik yolları uyardığı düşünülmektedir (184). Diğer bir risk faktörü diyetdir. Özellikle fazla yağ alımı ve çok miktarda kırmızı et tüketiminin kolorektal polip riskini artırdığı saptanmıştır (185, 186).

Bunlar dışında; fiziksel aktivite, lifli diyet, folat ve kalsiyum alımı, aspirin ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaç kullanımı ile kolorektal polipler arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (187-192). SSA/P'lerde; polip epitelinde COX-2, IL-4 ve TNF- α gibi enflamatuvar protein seviyelerinin, klasik adenomlardan ve HP'lerden daha fazla olduğu görülmüştür (193).

Kolon kanseri ve adenomatöz polipler ile çeşitli klinik durumlar ilişkilendirilmiştir. Akromegali hastaları, kolon kanseri ve adenomatöz polip geliştirme eğiliminde artışa sahiptir. Her ne kadar bu çalışmalarda az sayıda kişi yer alsada, akromegali hastalarında kolon kanseri ve adenomatöz polipler için sırasıyla %5-25 ve %14-35 yüksek risk oranları görülmüştür (197). Kolesistektomi ve kolon kanseri arasında da olası bir ilişki olabileceği yönünde bazı çalışmalar vardır (198, 199). Kolesistektomi sonrası 33 yıl takip edilen 278460 hastada sağ taraf kolon kanseri riskinde topluma göre 1,16 kat hafif bir artış görülmüş; bu artış sol kolon kanserlerinde görülmemiştir (200). Birçok metaanaliz bu ilişkiyi sağ kolon tümörleri arasında kurmuştur (201, 202). Mekanizmanın, kolesistektomiden sonra kolonda safra asit bileşimindeki değişimlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (203). Benzer şekilde kolelitiazis ile kolon kanseri ve adenomatöz polipler arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (204, 205). Ancak bu ilişkinin gösterilemediği ve safra kesesi taşı olanların olmayanlara göre benzer riske sahip olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (206).

2.1.6. Kolorektal Karsinogenez Mekanizmaları

Her KRK belli başlı genetik ve epigenetik değişikliklerin varlığı ya da yokluğuna göre çeşitli moleküler mekanizma ve yolakların kapsamına girer. Bu yolaklardaki başlıca yürütücü moleküler mekanizmalar; CIN (*“Chromosomal instability”*), MSI (*“Microsatellite instability”*) ve CIMP (*“CpG island methylator phenotype”*) olarak ayrılmaktadır (207).

Adenom karsinom yolağı: Bu yolağın öncül lezyonu adenomlardır ve sporadik KRK'lerin yaklaşık %70'inin gelişiminden sorumludur. Esas yürütücü genetik mekanizması CIN'dir (10). Çeşitli onkogen ve tümör süpresör genlerde görülen seri mutasyonların ardı ardına birikimi sonucu CIN ortaya çıkmaktadır. Erken adenom gelişiminde rol oynayan başlatıcı mutasyon, tümör süpresör bir gen olan APC (*“Adenomatous Polyposis Coli”*) geninde olur. Böylece normal kolon epitelinde çoğalma uyarılır ve adenomatöz polip oluşur. Erken adenom gelişiminde yer alan ikinci önemli mutasyon; hücre büyümesi, farklılaşması ve sağkalımı ile ilgili etkileri olan K-RAS onkogenindeki mutasyondur. K-RAS mutasyonu sıklıkla APC mutasyonundan sonra ortaya çıkar. KRK'lerin yaklaşık %40'ında K-RAS mutasyonu saptanmaktadır. Kolorektal karsinogenezin geç evrelerinde yer alan mutasyon ise, 17p kromozomu üzerindeki p53 tümör süpresör geninin mutasyonudur (207). Tümör gelişimi CIN yolağı ile en az 10 yıl zaman alır (11).

Serrated neoplazi yolağı: Bu yolağın esas öncül lezyonu SSA/P'lerdir. Serrated neoplazi yolağı KRK'lerin yaklaşık %25'inin gelişiminden sorumludur. Esas yürütücü genetik mekanizması, tümör süpresör genlerin başlatıcı (*“promoter”*) bölgelerinde yer alan CpG adalarının hipermetilasyonudur (CIMP). Bu durum genlerin sessizleşmesi ile sonuçlanır. DNA dizisinde değişikliğe yol açmadığından epigenetik bir değişikliktir. Bu yolağın diğer önemli bileşeni ise B-RAF onkogen mutasyonudur. Bu durum hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına neden olur (116). CIMP, MSI durumundan bağımsız olarak, interval kolon kanseri ile (bir sonraki planlanan tarama programından önce görülen) ilişkilendirilmiştir (208). Serrated neoplazi yolağındaki bu orantısız interval kanserlerin; kaçırılan veya tam eksiz edilemeyen poliplerle ya da bu yolağın KRK'ye daha hızlı ilerlemesiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir (112).

MSI yolağı: Mikrosatellitler tüm genom boyunca dağılmış olarak bulunan, uzunlukları 1 ile 6 nükleotidden oluşan tekrarlı DNA (deoksiribonükleik asit) dizileridir. Bu tekrar bölgelerinde DNA replikasyonu sırasında sık hata oluşur. Bu hatalar yanlış eşleşme tamiri (*“Mismatch Repair-MMR”*) genleri tarafından tespit edilerek düzeltilir.

MMR genlerinde mutasyon varsa mikrosatellit instabilitesi meydana gelir (209). Sıklıkla serrated neoplazi yolağında yürütücü genetik mekanizma olarak yer alır. Sporadik KKK'lerin yaklaşık %15'inde MSI bulunmaktadır (141). MSI mekanizması ile tümör gelişimi, CIN ile gelişen tümörlerden daha hızlı olur (11).

2.1.7. Kolorektal Poliplerde Kolonoskopik Tarama

KKK'lerin gelişiminin uzun zaman alması, neoplastik lezyonları ileri evreye ulaşmadan önce tespit etmek ve ortadan kaldırmak için zaman sağlar. Mevcut kanıtlar, KKK taramasının ilgili mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Bu bulgu; Amerikan Gastroenteroloji Derneği (*“AGA-American Gastroenterological Association”*), Amerikan Gastroenteroloji Koleji (*“ACG-American College of Gastroenterology”*) ve Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (*“ASGE-American Society for Gastrointestinal Endoscopy”*) ortak kılavuzu (*“MSTF-US Multi-Society Task Force”*) tarafından, KKK taramasının ortalama riskli 45-75 yaş aralığındaki tüm kişilerde yapılması önerisiyle sonuçlanmıştır (210).

Ortalama riskli bireyler; elli yaşın üzerinde, kendilerinde ya da ailesinde KKK ya da polip olmayan, ayrıca FAP ya da HNPCK gibi herediter kanser sendromları ve İBH gibi KKK ilişkili hastalıkları bulunmayan bireylerdir. Bu grup, taranan popülasyonun yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Optimal bir bağırsak hazırlığı altında gerçekleşmiş, başlangıç kolonoskopisinde polip saptanması nedeniyle artan riskin söz konusu olduğu hastalarda, sonraki kolonoskopik takip aralıkları için öneriler Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'te gösterilmiştir (105).

Tablo 2.4. Adenomatöz polipli ortalama riskli bireylerde kolonoskopi sonrası sürveyans (105)

Başlangıç kolonoskopisinde saptanan polip sayısı ve özelliği	Sürveyans kolonoskopisi için önerilen aralık	Tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi
Normal	10 yıl	Yüksek
1-2 tübüler adenom <10 mm	7-10 yıl	Orta
3-4 tübüler adenom <10 mm	3-5 yıl	Çok düşük
5-10 tübüler adenom <10 mm	3 yıl	Orta
Adenom ≥10 mm	3 yıl	Yüksek
Tübülovillöz ya da villöz histolojisi olan adenom	3 yıl	Orta
Yüksek dereceli displazisi olan adenom	3 yıl	Orta
Tek işlemde >10 adenom	1 yıl	Çok düşük
Parçalı şekilde çıkarılmış ≥20 mm adenom	6 ay	Orta

Tablo 2.5. Serrated polipli ortalama riskli bireylerde kolonoskopi sonrası sürveyans (105)

Başlangıç kolonoskopisinde saptanan polip sayısı ve özelliği	Sürveyans kolonoskopisi için önerilen aralık	Tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi
≤20 HP <10 mm (rektum ya da sigmoid kolonda)	10 yıl	Orta
≤20 HP <10 mm (sigmoid kolon proksimalinde)	10 yıl	Çok düşük
1-2 SSP <10 mm	5-10 yıl	Çok düşük
3-4 SSP <10 mm	3-5 yıl	Çok düşük
5-10 SSP <10 mm	3 yıl	Çok düşük
SSP ≥10 mm	3 yıl	Çok düşük
Displazisi olan SSP	3 yıl	Çok düşük
HP ≥10 mm	3-5 yıl	Çok düşük
TSA	3 yıl	Çok düşük
Parçalı şekilde çıkarılmış ≥20 mm SSP	6 ay	Orta

HP: Hiperplastik polip; SSP: Sesil Serrated Polip; TSA: Geleneksel Serrated Adenom

2.2. Safra Kesesi Polipleri

2.2.1. Safra Kesesi Poliplerinin Tanımı

Safra kesesi polipleri, safra kesesi mukozasından köken alan ve lümene doğru büyüyen kitlesel lezyonlardır (3). Sessiz ya da pediküllü olabildikleri gibi, tekli ya da çoklu olarak da bulunabilirler (212). Sıklıkla herhangi bir belirti ve bulgu vermezler. Büyük çoğunluğu farklı nedenlerle yapılan USG gibi görüntüleme yöntemleri sırasında tesadüfi olarak veya kolesistektomi sonrası patolojik inceleme ile tespit edilmektedir. Bazen sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi gibi özgül olmayan yakınmalara neden olabilirler. Nadiren; çok büyük olduklarında sistik kanalı veya bulundukları yerden koparak ana safra kanalını tıkeyıp, semptomatik hale gelebilirler (213,214). Bunlar dışında klinik olarak en önemli özellikleri ise malignite riski taşımalarıdır.

2.2.2. Safra Kesesi Poliplerinin Prevalansı

Safra kesesi poliplerinin prevalansı, çalışma popülasyonunu oluşturan hasta özellikleri ve coğrafi farklılıklar ile birlikte, USG çalışmalarında %0,32-9,96 arasında değişmektedir (Tablo 2.6). Kolesistektomi materyallerinin ise %0,5-13,8'inde görüldüğü bildirilmiştir (224-227). USG ve diğer görüntüleme yöntemlerinin yaygın ve etkin kullanımıyla birlikte giderek artan bir sıklıkta safra kesesi polipi tespit edilmektedir.

Tablo 2.6. Yetişkinlerde safra kesesi polipoid lezyonlarının prevalansı

Yazar, yıl (referans)	Hasta popülasyonu	Kişi sayısı	Prevalans (%)
Jørgensen ve ark., 1990 (215)	Danimarka	3608	4,3
Segawa ve ark., 1992 (216)	Japonya	21771	5,6
Pandey ve ark., 1996 (217)	Hindistan	610	0,32
Chen ve ark., 1997 (218)	Çin	3647	6,9
Okamoto ve ark, 2002 (219)	Japonya	9947	8,1
Lin ve ark., 2008 (220)	Çin	34172	9,5
Kratzer ve ark, 2011 (221)	Almanya	2099	6,1
Park ve ark., 2013 (222)	Kore	5685	8,5
Choi ve ark., 2016 (223)	Kore	23827	9,96

Yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, dislipidemi, DM, yüksek BKİ ve HBV enfeksiyonu safra kesesi polipleri için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (228-235). Bununla birlikte; popülasyonun yaş ortalaması, BKİ'nin yüksekliği ve dislipidemi varlığı prevalans artışı ile ilişkilendirilen en tutarlı faktörlerdendir (236). Ancak safra kesesi poliplerinin insidansını etkileyen faktörler büyük ölçüde hala bilinmemektedir (237).

Safra kesesi poliplerinin görülme sıklığı cinsiyetler arasında da değişmektedir. Kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olmakla beraber, genel olarak erkeklerde daha sık görülmektedir. (238-245). Polipoid lezyonlar her yaşta görülebilir; ancak her iki cinsiyette 40-50 yaşlar arasında pik yapmaktadır (235, 246, 247). Bir çalışmada safra kesesi polipoid lezyonlarının prevalansı; 31-40 yaş arasında erkeklerde %11,2 ve kadınlarda %7,4; 41-50 yaş arasında erkeklerde %13,9 ve kadınlarda %7,7; 51-60 yaş arasında erkeklerde %11 ve kadınlarda %8; 61-70 yaş arasında erkeklerde %9,4 ve kadınlarda %6,7; 70 yaş ve üzerinde erkeklerde %7,6 ve kadınlarda %6,1 olarak bildirilmiştir (220).

2.2.3. Safra Kesesi Poliplerinin Sınıflandırılması

Safra kesesi poliplerinin ileri sınıflandırılması ilk kez Christensen ve Ishak tarafından 1970 yılında yapılmıştır (248). Buna göre safra kesesi polipleri, benign ve malign olarak ikiye ayrılırlar. Benign polipler ise kendi arasında, neoplastik polipler (gerçek polipler) ve neoplastik olmayan polipler (psödopolipler) olarak sınıflandırılmaktadır (7). Benign safra kesesi poliplerinin çok büyük bir kısmını neoplastik olmayan polipler oluşturmaktadır. Bunlar arasında en sık görülenler; kolesterol polipleri ve kolesterolozis, takiben adenomyomatozis ve enflamatuvar poliplerdir (248). Gerçek polipler olarak bilinen benign neoplastik polipler ise bu grubun yaklaşık %5'ini oluştururlar ve malignite riski taşıyan lezyonlardır (212).

Tablo 2.7. Safra kesesi poliplerinin farklı patolojik tipleri ve göreceli sıklığı (249, 250)

Patolojik Tip		Sıklık(%)
Benign Neoplastik Olmayan	Kolesterol polipleri	60
	Adenomyomatozis	25
	Enflamatuvar polipler	10
Benign Neoplastik	Adenomlar	4
	Çeşitli: Leiomyom, fibrom, lipom	1
Malign	Adenokarsinom	80
	Çeşitli: Müsinöz kistadenom, skuamöz hücreli karsinom, adenoakantom	20

2.2.3.1. Benign Neoplastik Olmayan Safra Kesesi Polipleri

2.2.3.1.1. Kolesterolozis ve Kolesterol Polipleri

Kolesterolozis; trigliserit, kolesterol öncülleri ve kolesterol esterlerinin safra kesesi mukozasında normal olmayan birikimi sonucu oluşmaktadır (251). Safra kesesinin makroskopik incelemesinde, hiperemik mukoza zemininde lipid birikimine bağlı sarı renkli nodüller bir görüntü vardır. Bu görüntüye “çilek safra kesesi” adı verilmektedir. Mikroskopik incelemede ise, köpüksü makrofajlar olarak bilinen lipid yüklü makrofajların varlığı ile karakterizedir. Bu lipid birikimlerinin oluşturduğu nodüllerin çapı sıklıkla 1 mm’den küçüktür ve bu lezyonlar kolesterolozis olarak ifade edilirler. Çapları daha büyük olanlar ise polipoid bir görünüm oluştururlar ve kolesterol polipleri olarak adlandırılırlar (252). Kolesterolozis safra kesesinde yaygın olabileceği gibi daha sınırlı bir alanda da görülebilir (253). Safra taşı ile ilişkili kolesterolozis safra kesesindeki en yaygın patolojik bulgudur (215). Kolestrol polipleri, tüm polipoid lezyonların yaklaşık %60-70’ini oluşturur ve safra kesesinde bulunan en sık polipoid lezyondur (254, 255). Psödopolip olarak kabul edilirler ve malignite potansiyelleri yoktur. Sıklıkla 10 mm’den küçük ve çoklu olarak bulunurlar (212). Bir çalışmada; yaşı 50’nin üzerinde olması, yüksek BKİ, düşük HDL ve yüksek LDL seviyeleri kolestrol polipleri için risk faktörü olarak bulunmuştur ve her iki cins arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (256). Yüksek LDL seviyelerinin; safra kesesinin kolesistokinin duyarlılığını azalttığı, kolesistokinin salgılanmasını inhibe ettiği ve böylece safra kesesi motilitesinin azalmasına bağlı olarak gelişen kolestaz ortamının da kolestrol kristalleri ve kolestrol polipinin oluşumuna zemin hazırladığı düşünülmektedir (257).

2.2.3.1.2. Enflamatuvar polipler

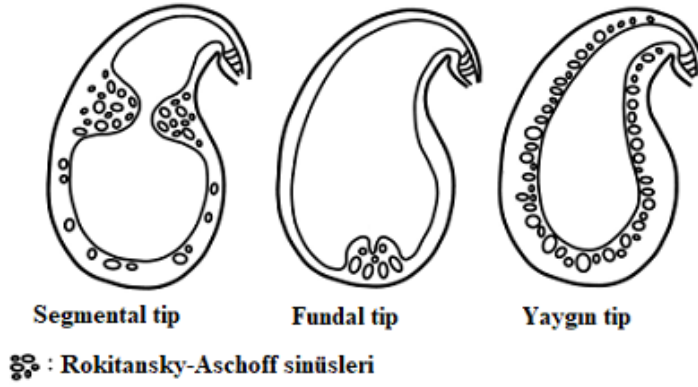
Enflamatuvar polipler, neoplastik olmayan polipler arasında en az görülen tiptir. Sıklıkla kronik enflamasyona bağlı epitelyal proliferasyon sonucu oluşurlar. Histopatolojik olarak, plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan granülasyon dokusu ve fibrozis ile karakterizedir. USG’de sesil ya da pediküllü olarak görülebilirler (212). Boyutu 1 cm’den büyük enflamatuvar polipler tanımlanmış olmasına rağmen, bu polipler genellikle 5-10 mm çapındadırlar (258).

2.2.3.1.3. Adenomyomatozis

Adenomyomatozis, mukozal epitelin aşırı proliferasyon olarak kese duvarındaki müsküler tabakaya doğru lokal ya da diffüz olarak invajinasyonu ile karakterize benign bir lezyondur. İnvajinasyonlara sekonder ortaya çıkan intramural divertiküller ise Rokitansky-Aschoff sinüsleri olarak adlandırılır (259). İlk olarak 1842'de Rokitansky ve daha sonra 1905'te Aschoff tarafından tanımlanmıştır (260, 261). Bu sinüslerin varlığı tanı için gereklidir; ancak adenomyomatozise özgül bir bulgu değildir. Ksantogranüloamatöz kolesistit gibi diğer safra kesesi hastalıklarında da görülebirlirler (259). Rokitansky-Aschoff sinüslerinde kalsifikasyon veya kolesterol kristalleri bulunabilir (262).

Adenomyomatozis; adına rağmen, safra kesesi epitelinde herhangi bir adenomatöz değişiklik içermez. Literatürde adenomyomatozis ile eş anlamlı olarak; adenomyozis, adenomyom, adenomyomatöz hiperplazi gibi isimlendirmeler de kullanılmıştır (263). Adenomyomatozis, kolesterol poliplerinden sonra en sık karşılaşılan benign neoplastik olmayan polipoid lezyondur. Benign safra kesesi poliplerinin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Kolesistektomi materyallerindeki prevalansı %1-9 olarak bildirilmiştir (264-266). Eşlik eden biliyer bir hastalık olmadıkça genellikle semptomla neden olmazlar. Geniş bir yaş aralığında tanı konulabilmesine rağmen; sıklıkla ve tipik olarak 50-60 yaş üstü kişilerde görülmektedir. Genel olarak kadınlarda erkeklerden daha sık görülür; ancak literatürde kadın ve erkeklerdeki prevalansın eşit olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. (262, 267).

Adenomyomatozisin safra kesesi duvarındaki yerleşim yeri ve kapsadığı bölgeye göre; segmental (anüler), fundal (lokalize) ve yaygın (diffüz) olmak üzere üç tipi bulunmaktadır. Segmental tip; sıklıkla safra kesesi korpus kısmında bulunan ve lümeni birbiriyle bağlantılı iki bölüme ayıran halkasal bir lezyon olarak tanımlanır. Fundal tip; safra kesesi fundus kısmından lümene doğru uzanan ve merkezinde çukur bir alan bulunan lokal kalınlaşma şeklinde görülür. Safra kesesi duvarı bu lokalize alan dışında fizyolojik olarak ince görünür ve safra kesesinin şekli genellikle korunmuştur. Diffüz tip; tüm safra kesesi duvarı boyunca yaygın kalınlaşma ile karakterizedir (268). Önceki çalışmalarda segmental tipin daha yaygın görüldüğü bildirilse de; daha yeni çalışmalarda en yaygın tipin fundal tip olduğu gösterilmiştir (265, 267, 269).



Şekil 2.1. Safra kesesindeki yerleşim yerine göre adenomyomatozis tipleri (265)

Adenomyomatozisin etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Safra kesesinin kronik enflamatuvar süreçleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bir kolesistektomi serisinde hastaların %14,2'sinde adenomyomatozis tespit edilmiş olup; özellikle segmental tip olmak üzere adenomyomatozise yaklaşık %74 oranında kolesistolitiyazis eşlik ettiği bildirilmiştir (265). Bunun dışında adenomyomatozisin, safra kesesi lümeninde basınç artışına bağlı olarak ya da pankreatikobiliyer kanal anormalliklerinden kaynaklandığı da düşünülmektedir (268, 270, 271). Kronik enflamatuvar süreçlerin displastik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir; ancak adenomyomatozisin kendisi doğrudan malign bir lezyon olarak kabul edilmemektedir (272). Safra kesesi duvarını kalınlaştıran bir lezyon olduğundan, özellikle USG'de karakteristik görüntüleme bulgularının yokluğunda, safra kesesi karsinomu ile karışabilir. Semptomatik olduğunda ya da karsinom ile ayırıcı tanının zor olduğu olgularda kolesistektomi önerilir.

2.2.3.2. Benign Neoplastik Safra Kesesi Polipleri

Adenomatöz polipler, safra kesesinin en sık görülen benign neoplastik lezyonlarıdır (273). Bunlar gerçek poliplerdir ve tüm safra kesesi poliplerinin %4-8,9'unu oluştururlar (274, 275). Prekanseroz lezyonlar olarak kabul edilirler. Adenomlar sesil ya da pediküllü olabilirler ve genellikle 5-20 mm çapındadırlar ve tekli olarak bulunurlar (255). Mikroskopik olarak; tübüler, papiller veya tübülopapiller yapıya sahip olabilir ve tübüler tip histopatoloji raporlarında en yaygın olanıdır (212). Adenomların %6-36'sının kanserleştiği ve adenomların çapı 10 mm'den büyük olduğunda malignite riskinin belirgin olarak artarak %25-75 arasında değiştiği bildirilmiştir (276-279).

2.2.3.3. Malign Safra Kesesi Polipleri

Adenokarsinomlar malign safra kesesi poliplerinin çoğunluğunu oluşturlar. Sıklıkla kadınlarda ve ileri yaş hastalarda görülmektedir. USG’de genellikle 10 mm’den büyük, tekli ve geniş tabanlı lezyonlar olarak görülürler. Adenomların adenokarsinomlardan çok daha fazla bulunduğu kolonun aksine, safra kesesi adenokarsinomları safra kesesi adenomlarına göre daha yaygındır. Safra kesesinin skuamöz hücreli karsinomları, müsinöz kistadenomları ve adenoakantomları gibi diğer malign lezyonlar ise çok daha nadirdir (7). Kolelitiazis ön tanısıyla ameliyat edilen hastalarda, dokunun histopatolojik incelenmesi sonucunda safra kesesi karsinomu tanısı konulması, insidental safra kesesi karsinomu olarak tanımlanmaktadır. İnsidental kanserler genellikle erken evre tümörlerdir (282). USG yönlendirici olmazsa preoperatif erken evre safra kesesi kanserlerini tanımak güçtür. Laporoskopik kolesistektomi sonrası %0,19-3,3 arasında insidental kanser bildirilmiştir (283). Safra kesesi adenokarsinomları %15-25 olguda ilk tanısını intralüminal polipoid kitle görüntüsü ile almaktadır (255).

2.2.3.4. Çeşitli Diğer Safra Kesesi Polipleri

Safra kesesinin diğer benign neoplastik olmayan polipleri arasında, papiller hiperplazi ile karakterize hiperplastik polipler ve lenfoid hiperplazi ile karakterize lenfoid polipler yer almaktadır (280). Diğer nadir görülen benign neoplastik lezyonlar ise leiomyom, fibrom, lipom gibi mezenkimal tümörlerdir ve tüm poliplerin yaklaşık %1’ini oluşturlar (281). Bu poliplerin doğal gidişatı iyi tanımlanmamıştır; ancak muhtemelen GİS’in diğer bölgelerindeki benzer poliplerle aynıdır.

2.2.4. Safra Kesesi Poliplerinin Radyolojik Tanısı

Transabdominal USG, safra kesesi poliplerinin tanısında ilk tercih edilen ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Safra kesesi poliplerinin sonografik özellikleri; safra kesesi lümenine doğru çıkıntı yapan hiperekoik, posterior akustik gölgelenmesi olmayan ve pozisyon ile yer değiştirmeyen lezyonlar olmalarıdır (225). Kolesterol polipleri USG’de; küçük, yuvarlak, düzgün sınırlı hiperekoik lezyonlar olarak görülürler. Sıklıkla 10 mm’den küçük ve çok sayıdadırlar. Ancak tekli olarak da bulunabilirler. Kese duvarına ince bir sapla tutunmuşlardır. Bu ince sap sıklıkla görüntülenemediğinden, polipler de duvarla bağlantısı seçilemeyen kitle şeklinde görülürler. Buna “duvardaki top bulgusu” denilmektedir (284). Adenomyomatozisin USG’deki tipik görüntüsü ise, intramural kistik yapılarla birlikte safra kesesi duvarında kalınlık artışı (>3 mm) ve kuyruklu yıldız artefaktı

denilen ekojenik alanlardır (285). USG safra kesesi karsinomu ve premalign adenom olasılığını dışlamak için sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Ayrıca duvara impakte olmuş taşlar ve kitle şeklinde izlenebilen tümefaktif safra çamuru görüntüleme esnasında gerçek safra kesesi polipleri ile kolaylıkla karışabilir. (286). Boyutu 5 mm'den küçük safra kesesi taşlarının pratikte safra kesesi polipleri ile ayrımının yapılamayacağı belirtilmiştir (280). Ek olarak USG'nin kişiye bağımlı olması ve hastaya ait faktörlerin (obezite, eşlik eden safra kesesi taşı gibi) doğru tanıyı etkilemesi en önemli kısıtlayıcı faktörlerdir (287). Literatürde safra kesesi polipleri için USG'nin sensitivitesi %36-90 arasında rapor edilmiştir (5,6). Bir çalışmada, USG'nin <10 mm poliplerde doğru tanı oranının %20'ye kadar düştüğü bildirilmiştir (288). USG ile yapılan incelemelerde yanlış pozitiflik oranı ise %6-43 arasında değişmektedir (7, 240, 289, 290). Bunun nedeni; mukozal katlantılar, safra kesesinde çamur ya da küçük taşların varlığı olabilmektedir. Ayrıca kolesistektomi materyali içerisindeki safra boşaltılırken polipler yerinden ayrılmış olabilir (290).

Bilgisayarlı tomografinin, safra kesesi polipi tanısı için duyarlılığı USG'ye göre düşüktür. Özellikle 10 mm'den küçük poliplerde duyarlılık belirgin azalmaktadır (291). Manyetik rezonans görüntüleme safra kesesi poliplerinin benign ve malign ayrımında yardımcı olabilir (292). Endoskopik USG (EUS); safra kesesi poliplerinin tanısında, özellikle de malign ve benign lezyonların ayırımında, son derece hassastır. EUS ile daha nitelikli görüntü sağladığından, gerçek histolojik bulgular ile belirgin uyum saptanmıştır. Neoplastik lezyonların tespiti açısından, 10 mm'den küçük poliplerde %50 ve 10 mm'den büyük poliplerde %88,3 oranında histopatoloji ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir (293).

2.2.5. Safra Kesesi Poliplerinin Doğal Seyri

Safra kesesi poliplerinin doğal seyri ve bunun patogenezi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Çalışmalar arasındaki izlem süresinin 1,5 ila 7 yıl arasında değiştiği bir metaanalizde, safra kesesi poliplerinin boyutlarındaki değişiklikler değerlendirilmiştir. Buna göre; poliplerin %7,6'sında boyut artışı ve %7'sinde boyut küçülmesi olduğu, %45,1'inde boyut değişikliği olmadığı ve %7,6'sının tamamen kaybolduğu bildirilmiştir (294). Başka bir çalışmada ise, USG ile yaklaşık 2 yıllık takip süresi boyunca, safra kesesi poliplerinin %6,7'sinde 2 mm ve daha fazla boyut artışı, %5,3'ünde 2 mm ve daha fazla boyut azalması görüldüğü ve %11,7'sinin ise tamamen kaybolduğu bildirilmiştir (237).

2.2.6. Safra Kesesi Poliplerinde Malignite Riski

Safra kesesi poliplerinin çoğu benign ve adenom dışındaki benign safra kesesi poliplerinin malignite potansiyeli yoktur. Bir polipin benign ve malign olarak ayrımı kesin olarak histolojik inceleme ile mümkün olsa da, artmış malignite riski ile ilişkili bazı faktörler bulunmaktadır. Malignite riski taşıyan poliplerin erken tespit ve tedavisi önemlidir; çünkü safra kesesi kanserleri geç evrelerde kötü bir prognoza sahiptir. Evre 3 ve 4 safra kesesi kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları %5-12 arasında değişmektedir (295, 296).

Safra kesesi karsinogenezindeki temel mekanizmanın displazi-karsinom yolağı olduğuna inanılmaktadır (297). Ancak safra kesesi kanserinin polip boyutuna bağlı olarak adenomun malign dönüşümüne (adenom-karsinom yolağı) bağlı gelişebileceği de düşünülmektedir (277). Safra kesesi poliplerinde artmış malignite riski ile ilişkili bazı faktörler bildirilmiştir. Bunlar arasında; 10 mm'den büyük polipler, sesil polipler, safra kesesi duvar kalınlığında artışın eşlik etmesi (>4 mm), polip boyutunda hızlı artış olması, primer sklerozan kolanjit (PSC), etnik köken ve 50-60 yaş üzerinde olmak yer almaktadır (298-300). Poliplere taş eşlik etmesinin ise malignite riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla beraber, riskin artmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (238, 239, 301, 302). Aynı şekilde, malignite açısından tek polip olması ile çoklu polip olması arasında fark izlenmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (238). Cinsiyet ile malignite riskinin ilişkisi de belirsizdir (215, 303). Malignite riski ile ilişkili en önemli faktör ise polipin boyutudur; 10-15 mm arası poliplerde malignite riski %45-67 arasında değişmektedir (304). Bu oran 20 mm'den büyük poliplerde %100 olarak bildirilmiştir (305). Bununla birlikte 10 mm'den küçük poliplerde de yaklaşık %15 oranında malignite riski olabileceği bildirilmiştir (299). Safra kesesi poliplerinin malign değişiklik gösterme riski yaşla birlikte artmaktadır. Çoğu çalışmada 50-60 yaş üzerinde bu değişiklik daha belirgindir (299, 306). Ancak yaş faktörü tek başına değerlendirilmemelidir. Polip çapının 10 mm üzerinde izlendiği 50 yaş altındaki hastalarda da malignite bildirilmiştir (302). Sonuç olarak; malignite riski ile ilişkili faktörler, kümülatif bir artış ile ilişkilidir. Örneğin; tekli poliplerde %4,3 ve sesil poliplerde %13,9 malignite riski bulunurken, ikisinin aynı anda bulunması ile bu riskin %24,8'e çıktığı tahmin edilmektedir. Benzer şekilde 50 yaş ve üzerinde olmak %20,7 risk oluştururken, buna tekli ve sesil polipin aynı anda eşlik etmesi ile riskin %79,6'ya çıktığı tahmin edilmektedir (299).

2.2.7. Safra Kesesi Poliplerinin Takibi ve Yönetimi

Safra kesesi poliplerinin takibi ve yönetiminde; ESGAR (*“European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology”*), EAES (*“European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques”*), EFISDS (*“International Society of Digestive Surgery–European Federation”*) ve ESGE (*“European Society of Gastrointestinal Endoscopy”*) katılımları ile güncellenmiş ortak kılavuz önerileri şu şekildedir (307):

Safra kesesi polipoid lezyonlarının tanı ve takibinde ilk seçilecek görüntüleme yöntemi transabdominal USG’dir. Diğer görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanımı önerilmemekle birlikte; ulaşılabilirlik ve merkezin deneyimine göre, kontrastlı USG ya da EUS gibi görüntüleme yöntemleri zor durumlarda karar vermeye yardımcı olabilir (tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi: düşük-orta).

Safra kesesi polipinin boyutu 10 mm ve üzerinde ise kolesistektomi önerilir (tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi: düşük).

Semptomatik hastalarda, safra kesesi polipinin boyutundan bağımsız olarak, mevcut semptomlar polip ile ilişkilendiriliyorsa kolesistektomi önerilir (tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi: düşük).

Polip boyutu 6-9 mm arasında ve hastada 1 ya da daha fazla risk faktörü varsa (yaşın 60 üzerinde olması, PSC öyküsü, Asya kökenli olmak, sesil polipoid lezyon (safra kesesi duvar kalınlığında >4 mm artış dahil)) kolesistektomi önerilir (tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi: düşük-orta).

Hasta risk faktörü taşıyor ve polip boyutu 6-9 mm arasında ise ya da hasta risk faktörü taşıyor ve polip boyutu ≤ 5 mm ise; 6. ay, 1. yıl ve 2. yılda yapılmak üzere USG ile takip önerilir. Polip büyüme göstermiyorsa 2 yıl sonra takip kesilir (tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi: orta).

Hasta risk faktörü taşıyor ve polip boyutu ≤ 5 mm ise takip gerekli değildir (tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi: orta).

Takip sırasında polipoid lezyon 10 mm boyutuna ulaşırsa kolesistektomi önerilir. Eğer polipoid lezyon 2 yıllık takip süresi içinde 2 mm ya da daha fazla boyut artışı gösterirse, lezyonun ulaştığı yeni boyut ile birlikte hastadaki mevcut risk faktörleri tekrar gözden geçirilmelidir. Bu durumda izleme devam etme ya da kolesistektomi kararının multidisipliner olarak verilmesi önerilir (tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi: orta).

Takip sırasında safra kesesi polipoid lezyonu kayboluyorsa izlem kesilebilir (tavsiyeyi destekleyen kanıt kalitesi: orta).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Kapsamı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde 01.01.2012-10.03.2022 tarihleri arasında farklı endikasyonlarla kolonoskopi yapılmış ve kolonoskopi öncesi ya da sonrası iki yıl içinde farklı safra kesesi hastalıkları nedeniyle açık veya laparoskopik kolesistektomi prosedürü uygulanmış hastalara ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

3.2. Araştırmada Değerlendirilen Veriler

Bu çalışmada hastaların yaşı, cinsiyeti, kolonoskopik inceleme endikasyonları, sigara ve alkol kullanım öyküsü, trigliserid ve total kolesterol düzeyi, BKİ'si, ailede KRK öyküsü, eşlik eden hastalıklardan DM ve HT varlığı, kolonoskopik incelemede saptanan kolorektal poliplerin yeri, sayısı, endoskopik boyutları ve patolojik inceleme sonuçları ile kolesistektomi materyallerinin patolojik inceleme sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında belirlenen süre içinde olmak şartıyla; farklı nedenlerle (yetersiz bağırsak temizliği, çekum entübasyonunun sağlanamaması, işlemi tolere edememe, teknik aksaklıklar gibi) birden daha fazla kolonoskopik inceleme yapılan hastaların, eğer varsa herhangi bir kolorektal polip saptanan ilk kolonoskopik incelemeleri değerlendirilmiştir.

3.3. Verilerin Sınıflandırılması ve Tanımlamalar

Kolorektal polipler histopatolojik olarak; neoplastik polipler (adenomatöz, SSA/P ve intramukozal ya da invaziv karsinom) ve neoplastik olmayan polipler (hiperplastik, enflamatuvar ve diğer benign histoloji) olarak sınıflandırılmıştır. Normal mukoza örneği olarak raporlanan polipoid lezyonlar değerlendirmeye alınmamıştır. Boyutu 10 mm ve üzeri olan, tübülovillöz/villöz komponent içeren, yüksek dereceli displazisi olan veya intramukozal ya da invaziv karsinom bulunan adenomatöz polipler ileri evre adenom olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca boyutu 10 mm ve üzerinde veya herhangi bir derecede displazisi olan serrated polipler de bu sınıfa dahil edilmiştir. Kolorektal polip sayıları hem toplam polip sayısı hem de neoplastik polip sayıları belirtilerek sınıflandırılmıştır. Sadece bir neoplastik polip bulunan hastalar tekli, iki ya da daha fazla neoplastik polip bulunan hastalar çoklu polip olarak sınıflandırılmıştır. Kolorektal polip boyutları en büyük polip çapı üzerinden değerlendirilmiştir ve neoplastik polipler <10 mm ve ≥10 mm olarak

sınıflandırılmıştır. Kolorektal polip yerleşim yeri; proksimal kolon (çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolon), distal kolon (splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon, rektum) ve pankolonik (proksimal ve distal kolon) olarak sınıflandırılmıştır.

Safra kesesi polipleri histopatolojik olarak; neoplastik olmayan (kolesterolozis, kolesterol, adenomyomatöz hiperplazi, enflamatuvar, hiperplastik) ve neoplastik (benign neoplastik (adenom, lipom ve diğerleri) ve malign (adenokarsinom)) olarak sınıflandırılmıştır. Benign neoplastik ve malign safra kesesi poliplerinin ikisi birden safra kesesi neoplastik polipli hasta grubu olarak kabul edilmiştir. Histopatolojik inceleme sonucu; kolesterolozis ve kolesterol polipleri olanlar aynı grup içinde sınıflandırılmış ve adenomyom, adenomatöz hiperplazi ve diğer safra kesesi patolojilerinin eşlik etmediği Rokitansky-Aschoff sinüslerinin varlığı adenomyomatöz hiperplazi grubuna dahil edilmiştir. Histopatolojik incelemede; kronik taşlı kolesistit, akut taşlı kolesistit ve akut atak gösteren kronik taşlı kolesistit saptanan kolesistektomi materyallerinin tümü ayrıca safra kesesi taşı olarak sınıflandırılmıştır. Klinik olarak safra kesesinde taş varlığı, patolojik olarak doğrulanmadıysa, safra kesesi taşı olarak değerlendirilmemiştir.

Beden kitle indeksi, kilogram (kg) cinsinden beden ağırlığının, metre (m) cinsinden boyun karesine bölünmesi ile kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Hastalar sigara ve alkol içme özellikleri açısından; içmeye devam eden ya da bırakmasının üzerinden 12 aydan daha kısa bir süre geçmiş hastalar için aktif kullanım ve 12 ay veya daha önceden bırakmış olanlar için kullanmayı bırakmış olarak değerlendirilmiştir.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya, kolorektal polipektomi ve biyopsi örnekleri ile kolesistektomi materyalleri patoloji laboratuvarına ulaşarak raporlanmış olan 18 yaş ve üstü hastalar dahil edilmiştir.

3.5. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Aşağıdaki hasta gruplarının verileri tarama incelemesi sırasında çalışmadan dışlanmıştır:

1. 18 yaş altında olanlar
2. Kolonoskopik incelemesi ve kolesistektomi arasında iki yıldan daha fazla süre olanlar
3. Kolektomi öyküsü olanlar
4. Abdominopelvik radyasyon öyküsü olanlar

5. Kolonoskopik işlem açısından;
 - Kolonoskopisi acil şartlarda yapılmış olanlar (akut alt ve üst GİS kanaması gibi)
 - Kolonoskopisinde çekum entübasyonu sağlanamamış olanlar
6. Kolon polipi veya kanseri açısından yüksek riskli hastalar;
 - Önceden kolon kanseri veya rektum kanseri tanısı almış olanlar
 - Bilinen yüksek riskli adenom (adenom boyutu ≥ 10 mm, toplam adenom sayısı ≥ 3 , tübülovillöz/villöz bileşen ya da yüksek dereceli displazi içeren) öyküsü olanlar
 - HNPKK ve FAP sendromu gibi polipozis sendromu tanısı almış olanlar
 - Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı olanlar
7. Hem kolon polipi veya kanseri hem de safra kesesi polipi veya kanseri açısından riskli hastalar;
 - Primer sklerozan kolanjit öyküsü olanlar
 - Akromegali öyküsü olanlar
8. Histopatolojik incelemelerde primer invaziv kolorektal karsinom ya da primer safra kesesi adenokarsinomu dışında diğer metastaz ile uyumlu bulguları olanlar

3.6. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif tipte bir araştırmadır.

3.7. Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 15.03.2022 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA22/133 olarak belirlenmiştir.

3.8. İstatistiksel Yöntemler

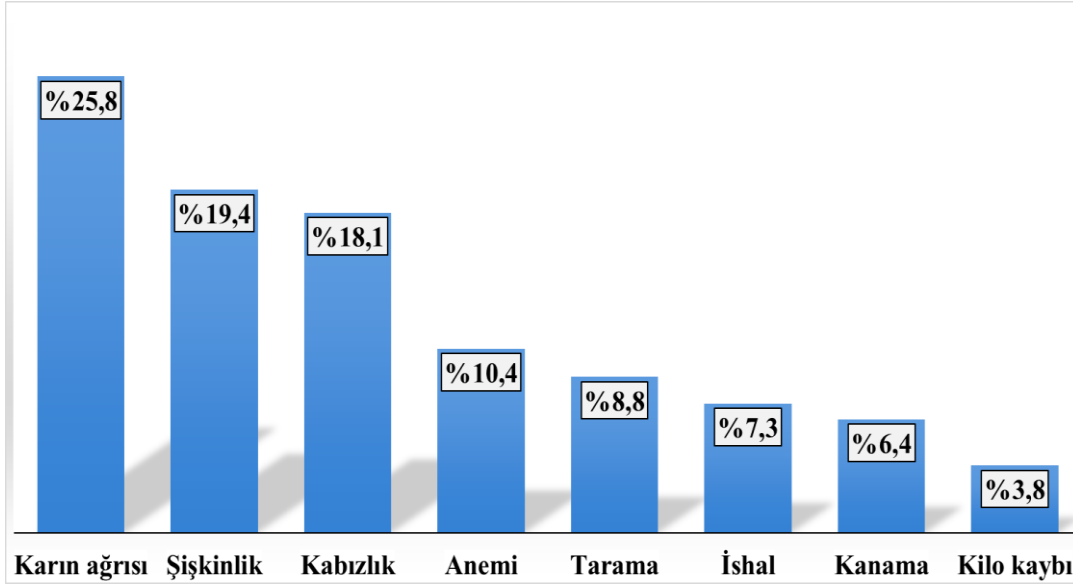
Verilerin istatistiksel değerlendirmesi “*Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 20.0*” kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama±standart sapma (SS) ve minimum-maksimum (alt-üst) değerleri olarak sunulmuştur. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk “*Kolmogorov Simirnov*” testi ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal değişkenlerin analizinde ise parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı “*Mann-*

Whitney U” testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “*Chi-Square*” koşulu sağlandığı durumlarda “*Chi Square*” test istatistiği, sağlanmadığı durumlarda ise “*Fisher’s Exact Test*” istatistiği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek, p değeri 0,05’ten küçük ise testler anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tüm Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri

Bu çalışma kapsamında 762 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %52,9'u (n=403) kadın, %47,1'i (n=359) erkek olup yaş ortalaması $56,49 \pm 8,77$ (29-78) yıldır. Erkek hastaların yaş ortalaması $56,66 \pm 8,70$ (30-78) yıl, kadın hastaların yaş ortalaması $56,34 \pm 8,85$ (29-75) yıl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,760$). Kolonoskopik incelemeler hastaların; %25,8'sinde (n=196) karın ağrısı, %19,4'ünde (n=148) şişkinlik, %18,1'inde (n=138) kabızlık, %10,4'ünde (n=79) anemi, %8,8'inde (n=67) tarama, %7,3'ünde (n=56) ishal, %6,4'ünde (n=49) kanama, %3,8'inde (n=29) kilo kaybı nedeniyle gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastalardaki kolonoskopik inceleme endikasyonları

Hastaların %6,8'inde (n=52) sadece DM, %33,7'sinde (n=257) sadece HT ve %15,9'unda (n=121) DM+HT tanısı bulunmaktadır. Eşlik eden hastalıklar açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların %10,2'sinde (n=78) aktif ya da bırakılmış alkol kullanım öyküsü bulunurken, %39,6'sında (n=302) aktif ya da bırakılmış sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Sigara ve alkol kullanım öykülerine göre her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hastaların ortalama trigliserid değeri $133,43 \pm 63,69$ (31-742) mg/dL, ortalama total kolesterol değeri $182,38 \pm 49,20$ (40-482) mg/dL ve ortalama BKİ'leri $25,66 \pm 3,00$ (17,2-42,2) kg/m² olarak bulunmuştur. Her iki cinsiyet arasında ortalama total kolesterol

değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,028$). Kadın hastaların %47,1'inde ($n=190$) ve erkek hastaların %46,8'inde ($n=168$) herhangi bir histolojik tipte safra kesesi polipi bulunmakta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,923$). Kadın hastaların %52,3'ünde ($n=211$) ve erkek hastaların %62,1'inde ($n=223$) herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunmakta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,009$). Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de ve demografik özelliklerin cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi

Tanıttıcı özellik	n=762
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS (alt-üst)	56,49 $\pm$ 8,77 (29-78)
Trigliserid (mg/dL), ortalama $\pm$ SS (alt-üst)	133,43 $\pm$ 63,69 (31-742)
Total kolesterol (mg/dL), ortalama $\pm$ SS (alt-üst)	182,38 $\pm$ 49,20 (40-482)
BKİ (kg/m ²), ortalama $\pm$ SS (alt-üst)	25,66 $\pm$ 3,00 (17,2-42,2)
Cinsiyet (kadın), n(%)	403 (52,9)
Sadece DM tanısı, n(%)	52 (6,8)
Sadece HT tanısı, n(%)	257 (33,7)
DM ve HT tanısı, n(%)	121 (15,9)
Alkol kullanımı, n(%)	78 (10,2)
Sigara kullanımı, n(%)	302 (39,6)
Safra kesesi polip varlığı, n(%)	
Yok	404 (53)
Var	358 (47)
Kolorektal polip varlığı, n(%)	
Yok	328 (43)
Var	434 (57)

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma

Alkol ve sigara kullanımı: Aktif kullanan ve kullanmayı bırakmış toplam hasta sayısıdır.

Tablo 4.2. Hastaların demografik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Erkek (n=359)	Kadın (n=403)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama±SS	56,66±8,70	56,34±8,85	0,760 ¹
Sadece DM tanısı, n(%)	21 (5,8)	31 (7,7)	0,314 ²
Sadece HT tanısı, n(%)	125 (34,8)	132 (32,8)	0,547 ²
DM ve HT tanısı, n(%)	53 (14,8)	68 (16,9)	0,426 ²
Alkol kullanımı, n(%)	61 (17)	17 (4,2)	<0,001 ²
Sigara kullanımı, n(%)	199 (55,4)	103 (25,6)	<0,001 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	135,91±58,81	131,21±67,75	0,140 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	178,07±43,20	186,22±53,76	0,028¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,61±2,78	25,69±3,19	0,870 ¹

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi

4.2. Kolorektal Polip Karakteristikleri ve Kolorektal Polip Varlığına Göre Hastaların Karşılaştırılması

Bu çalışmada; %59,1'i (n=613) adenomatöz, %37,5'i (n=389) neoplastik olmayan (hiperplastik ve enflamatuvar) ve %3,4'ü (n=35) SSA/P olmak üzere toplam 1037 kolorektal polip saptandı. Kolorektal polipli 434 hastanın %32,3'ünde (n=140) sadece neoplastik olmayan kolorektal polip(ler), %64'ünde (n=278) diğer histolojik tiplerin eşlik ettiği ya da etmediği en az bir neoplastik (adenomatöz ve/veya SSA/P) kolorektal polip ve %3,7'sinde (n=16) diğer histolojik tiplerin eşlik ettiği ya da etmediği kolorektal karsinomlu polip bulundu. Kolorektal karsinomların tamamı adenomatöz polip (tübülovillöz veya villöz) zemininde gelişirken; diğer histolojik tiplerin eşlik ettiği ya da etmediği en az bir SSA/P bulunan 22 hastadaki toplam 35 SSA/P'nin hiçbirisinde karsinom saptanmadı. Kolorektal polipler hastaların %48,2'sinde (n=209) distal kolon, %27,4'ünde (n=119) pankolonik ve %24,4'ünde (n=106) proksimal kolon yerleşimli olarak saptandı. Kolorektal poliplerin hastaların %74,7'unda (n=324) ileri evre adenom özelliği göstermediği, %25,3'inde (n=110) ileri evre adenom özelliği gösterdiği saptandı.

En az bir neoplastik polip (n=278) ve kolorektal karsinomlu polip (n=16) bulunan toplam 294 hastada (ikisi birden kolorektal neoplastik polipli hasta grubu olarak kabul

edildi); poliplerin histopatolojik tipleri hastaların %74,5'inde (n=219) tübüler adenom, %12,9'unda (n=38) tübülovillöz adenom, %5,1'inde (n=15) villöz adenom ve %7,5'inde (n=22) SSA/P olarak saptandı. Bu grupta, polipler hastaların %62,6'sında (n=184) çoklu (≥ 2 adet) ve %37,4'ünde (n=110) tekli olarak; %63,3'ünde (n=186) <10 mm ve %36,7'sinde (n=108) ≥ 10 mm olarak; %39,1'inde (n=115) distal kolon, %30,6'sında (n=90) pankolonik ve %30,3'ünde (n=89) proksimal kolon yerleşimli olarak saptandı.

Herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastaların %51,2'sinde (n=222) ve kolorektal polip bulunmayan hastaların %41,5'inde (n=136) safra kesesi polipi bulunmakta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,008$). Kolorektal polip bulunan hastaların yaş ortalaması $57,86 \pm 7,99$ (30-78) yıl ve kolorektal polip bulunmayan hastaların yaş ortalaması $54,67 \pm 9,43$ (29-73) yıl olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kolorektal polip bulunan hastaların %17,5'inde (n=76) ve bulunmayan hastaların %15,9'unda (n=52) ailede KRK öyküsü mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,544$). Kolorektal polip bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırılması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kolorektal polip bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırılması

	Kolorektal polip yok (n=328)	Kolorektal polip var* (n=434)	p değeri
Cinsiyet (erkek), n(%)	136 (41,5)	223 (51,4)	0,007²
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS	54,67 $\pm$ 9,43	57,86 $\pm$ 7,99	<0,001¹
Ailede KRK öyküsü, n(%)	52 (15,9)	76 (17,5)	0,544 ²
DM tanısı, n(%)	27 (8,2)	25 (5,8)	0,180 ²
HT tanısı, n(%)	96 (29,3)	161 (37,1)	0,024²
DM ve HT tanısı, n(%)	40 (12,2)	81 (18,7)	0,016²
Alkol kullanımı, n(%)	30 (9,1)	48 (11,1)	0,388 ²
Sigara kullanımı, n(%)	110 (33,5)	192 (44,2)	0,003²
Trigliserid (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	137,56 $\pm$ 75,23	130,30 $\pm$ 53,23	0,522 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	183,24 $\pm$ 52,97	181,73 $\pm$ 46,21	0,739 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama $\pm$ SS	25,75 $\pm$ 3,27	25,58 $\pm$ 2,78	0,646 ¹
Safra kesesi polip varlığı, n(%)	136 (41,5)	222 (51,2)	0,008²

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi

*Herhangi bir histolojik tipte en az bir kolorektal polip bulunan hasta sayısı

Herhangi bir histolojik tipteki kolorektal polipli hastaların %51,4'ü (n=223) erkek ve %48,6'sı (n=211) kadın olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,007). Kolorektal polipli kadın hastaların; %52,1'inde (n=110) safra kesesinde polip, %6,6'sında (n=14) sadece DM tanısı, %37'sinde (n=78) sadece HT tanısı, %18'inde (n=38) DM+HT tanısı, %4,3'ünde (n=9) alkol kullanım öyküsü, %27'sinde (n=57) sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Kolorektal polipli kadın hastaların yaş ortalaması 57,82±7,96 (32-75) yıl, trigliserid ortalaması 129,32±54,65 (31-468) mg/dL, total kolesterol ortalaması 185,32±49,33 (57-321) mg/dL ve BKİ ortalaması 25,57±2,79 (17,5-37,5) kg/m² olarak saptandı. Kolorektal polipli erkek hastaların; %50,2'sinde (n=112) safra kesesinde polip, %4,9'unda (n=11) sadece DM tanısı, %37,2'sinde (n=83) sadece HT tanısı, %19,3'ünde (n=43) DM+HT tanısı, %17,5'inde (n=39) alkol kullanım öyküsü, %60,5'inde (n=135) sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Kolorektal polipli erkek hastaların yaş ortalaması 57,91±8,03 (30-78) yıl, trigliserid ortalaması 131,23±51,97 (43-349) mg/dL, total kolesterol ortalaması 178,34±42,88 (62-359) mg/dL ve BKİ ortalaması 25,60±2,78 (19,2-40) kg/m² olarak saptandı. Kolorektal polip bulunan kadın ve erkek hastalar arasında alkol ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Bunun dışında safra kesesinde polip varlığı dahil diğer özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Kolorektal polip bulunan kadın ve erkek hastaların karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Kolorektal polip bulunan kadın ve erkek hastaların karşılaştırılması

	Erkek (n=223)	Kadın (n=211)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama±SS	57,91±8,03	57,82±7,96	0,982 ¹
DM tanısı, n(%)	11 (4,9)	14 (6,6)	0,447 ²
HT tanısı, n(%)	83 (37,2)	78 (37)	0,957 ²
DM+HT tanısı, n(%)	43 (19,3)	38 (18)	0,734 ²
Alkol kullanımı, n(%)	39 (17,5)	9 (4,3)	<0,001 ²
Sigara kullanımı, n(%)	135 (60,5)	57 (27)	<0,001 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	131,23±51,97	129,32±54,65	0,489 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	178,34±42,88	185,32±49,33	0,146 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,60±2,78	25,57±2,79	0,880 ¹
Safra kesesi polip varlığı, n(%)	112 (50,2)	110 (52,1)	0,691 ²

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi

Kolorektal neoplastik polip bulunan hastaların %55,8'inde (n=164) ve kolorektal polip bulunmayan hastaların %41,5'inde (n=136) herhangi bir histolojik tipte safra kesesi polipi bulunmakta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p<0,001). Kolorektal neoplastik polip bulunan hastaların yaş ortalaması 58,71±7,04 (32-75) yıl ve kolorektal polip bulunmayan hastaların yaş ortalaması 54,67±9,43 (29-73) yıl olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p<0,001). Kolorektal neoplastik polip bulunan ve kolorektal polip bulunmayan hastaların karşılaştırılması Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Kolorektal neoplastik polip bulunan ve kolorektal polip bulunmayan hastaların karşılaştırılması

	Kolorektal polip yok (n=328)	Kolorektal neoplastik polip var* (n=294)	p değeri
Cinsiyet (erkek), n(%)	136 (41,5)	163 (55,4)	<0,001 ²
Yaş (yıl), ortalama±SS	54,67±9,43	58,71±7,04	<0,001 ¹
DM tanısı, n(%)	27 (8,2)	19 (6,5)	0,400 ²
HT tanısı, n(%)	96 (29,3)	109 (37,1)	0,039 ²
DM ve HT tanısı, n(%)	40 (12,2)	58 (19,7)	0,010 ²
Alkol kullanımı, n(%)	30 (9,1)	33 (11,2)	0,391 ²
Sigara kullanımı, n(%)	110 (33,5)	135 (45,9)	0,002 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	137,56±75,23	129,76±54,02	0,416 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	183,24±52,97	181,19±45,85	0,640 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,75±3,27	25,64±2,53	0,952 ¹
Safra kesesi polip varlığı, n(%)	136 (41,5)	164 (55,8)	<0,001 ²

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi

*En az bir kolorektal neoplastik polip bulunan hasta sayısı

Kolorektal neoplastik polipli hastaların %55,4'ü (n=163) erkek ve %44,6'sı (n=131) kadın olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p<0,001). Kolorektal neoplastik polipli kadın hastaların; %55,7'sinde (n=73) safra kesesinde polip, %6,1'inde (n=8) sadece DM tanısı, %36,6'sında (n=48) sadece HT tanısı, %19,1'inde (n=25) DM+HT tanısı, %3,1'inde (n=4) alkol kullanım öyküsü, %24,4'ünde (n=32) sigara

kullanım öyküsü bulunmaktadır. Kolorektal neoplastik polipli kadın hastaların yaş ortalaması 58,61±7,34 (32-75) yıl, trigliserid ortalaması 127,38±52,91 (31-368) mg/dL, total kolesterol ortalaması 184,43±50,38 (57-321) mg/dL ve BKİ ortalaması 25,79±2,59 (17,6-37,5) kg/m² olarak saptandı. Kolorektal neoplastik polipli erkek hastaların; %55,8'inde (n=91) safra kesesinde polip, %6,7'sinde (n=11) sadece DM tanısı, %37,4'ünde (n=61) sadece HT tanısı, %20,2'sinde (n=33) DM+HT tanısı, %17,8'inde (n=29) alkol kullanım öyküsü, %63,2'sinde (n=103) sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Kolorektal neoplastik polipli erkek hastaların yaş ortalaması 58,79±6,81 (38-73) yıl, trigliserid ortalaması 131,66±54,98 (43-349) mg/dL, total kolesterol ortalaması 178,59±41,84 (62-359) mg/dL ve BKİ ortalaması 25,53±2,48 (19,2-32,8) kg/m² olarak saptandı. Kolorektal neoplastik polip bulunan kadın ve erkek hastalar arasında alkol ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Bunun dışında safra kesesinde polip varlığı dahil diğer özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Kolorektal neoplastik polip bulunan kadın ve erkek hastaların karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Kolorektal neoplastik polip bulunan kadın ve erkek hastaların karşılaştırılması

	Erkek (n=163)	Kadın (n=131)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama±SS	58,79±6,81	58,61±7,34	0,889 ¹
DM tanısı, n(%)	11 (6,7)	8 (6,1)	0,824 ²
HT tanısı, n(%)	61 (37,4)	48 (36,6)	0,890 ²
DM+HT tanısı, n(%)	33 (20,2)	25 (19,1)	0,804 ²
Alkol kullanımı, n(%)	29 (17,8)	4 (3,1)	<0,001 ²
Sigara kullanımı, n(%)	103 (63,2)	32 (24,4)	<0,001 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	131,66±54,98	127,38±52,91	0,547 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	178,59±41,84	184,43±50,38	0,282 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,53±2,48	25,79±2,59	0,431 ¹
Safra kesesi polip varlığı, n(%)	91 (55,8)	73 (55,7)	0,986 ²

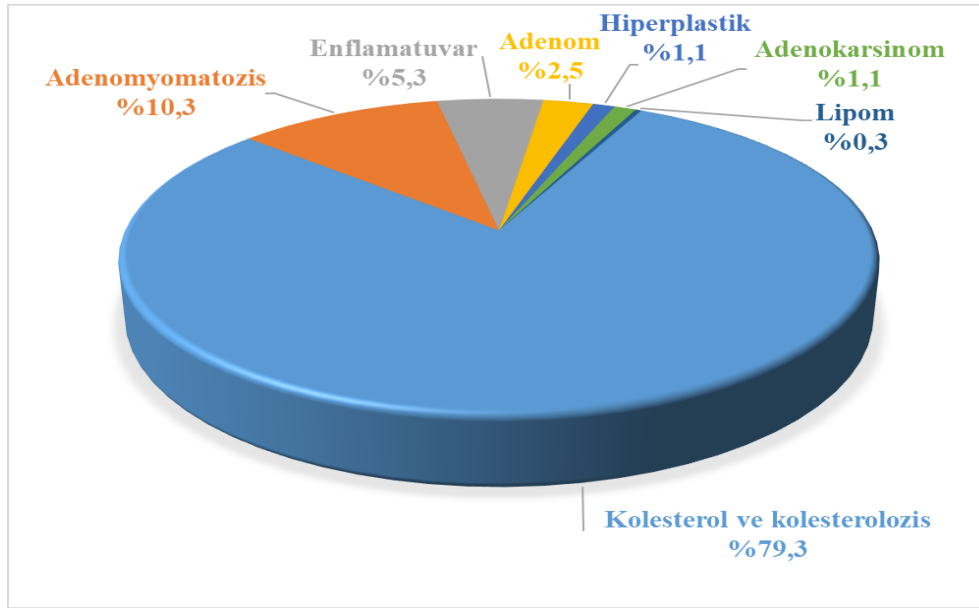
n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi

Kolorektal karsinomlu polip bulunan hastaların %68,8'i (n=11) erkek ve %31,2'si (n=5) kadındır. Kolorektal karsinomlu polip bulunan kadın hastaların; tamamında (n=5) safra kesesinde polip, %80'inde (n=4) DM ve/veya HT tanısı, %20'sinde (n=1) alkol kullanım öyküsü, %20'sinde (n=1) sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Kolorektal karsinomlu polip bulunan kadın hastaların; yaş ortalaması 65,20±5,59 (61-75) yıl, trigliserid ortalaması 124,20±19,97 (100-145) mg/dL, total kolesterol ortalaması 184,20±30,13 (138-215) mg/dL ve BKİ ortalaması 26,06±3,28 (21,2-30,2) kg/m² olarak saptandı. Kolorektal karsinomlu polip bulunan erkek hastaların; %54,5'inde (n=6) safra kesesinde polip, %90,9'ünde (n=10) DM ve/veya HT tanısı, %9,1'inde (n=1) alkol kullanım öyküsü, tamamında (n=11) sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Kolorektal karsinomlu polip bulunan erkek hastaların; yaş ortalaması 63,82±3,97 (58-72) yıl, trigliserid ortalaması 122,82±51,73 (58-255) mg/dL, total kolesterol ortalaması 159,09±52,38 (74-233) mg/dL ve BKİ ortalaması 24,07±1,91 (20,4-27,4) kg/m² olarak saptandı. Kolorektal karsinomlu polip bulunan erkek ve kadın hastalar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,003). Bunun dışında safra kesesinde polip varlığı (p=0,119) ve diğer özellikler açısından (p>0,05) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kolorektal karsinomlu polip bulunan kadın (n=5) ve erkek (n=6) hastalarda eşlik eden safra kesesi poliplerinin tamamının benign neoplastik olmayan histolojide olduğu saptandı.

4.3. Safra Kesesi Polip Karakteristikleri ve Safra Kesesinde Polip Varlığına Göre Hastaların Karşılaştırılması

Safra kesesi polipoid lezyonu olan 358 hasta üzerinden poliplerin histopatolojik tiplerine bakılacak olursa; hastaların %96,1'inde (n=344) neoplastik olmayan, %2,8'inde (n=10) neoplastik ve %1,1'inde (n=4) malign polip saptandı.

Bu lezyonların ileri histopatolojik dağılımı; %79,3 (n=284) kolesterolozis ve kolesterol polipi, %10,3 (n=37) adenomyomatozis, %5,3 (n=19) enflamatuvar polip, %1,1 (n=4) hiperplastik polip, %2,5 (n=9) adenom, %0,3 (n=1) lipom ve %1,1 (n=4) adenokarsinom olarak saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Safra kesesi polipoid lezyonlarının histopatolojik tipleri

Safra kesesinde polip bulunan hastaların %62'sinde (n=222) ve bulunmayan hastaların %52,4'ünde (n=212) herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunmakta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,011). Safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hastalar arasında; cinsiyet, komorbiditeler, sigara ve alkol kullanım öyküsü ile yaş, BKİ, trigliserid ve total kolesterol ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırılması Tablo 4.7'de belirtilmiştir.

Tablo 4.7. Safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırılması

	Safra kesesi polipi yok (n=404)	Safra kesesi polipi var* (n=358)	p değeri
Cinsiyet (kadın), n(%)	213 (52,7)	190 (53,1)	0,923 ²
Yaş (yıl), ortalama±SS	56,71±8,97	56,24±8,55	0,353 ¹
DM tanısı, n(%)	27 (6,7)	25 (7)	0,870 ²
HT tanısı, n(%)	139 (34,4)	118 (33)	0,674 ²
DM ve HT tanısı, n(%)	67 (16,6)	54 (15,1)	0,572 ²
Alkol kullanımı, n(%)	40 (9,9)	38 (10,6)	0,746 ²
Sigara kullanımı, n(%)	164 (40,6)	138 (38,5)	0,564 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	134,87±64,36	131,80±62,99	0,301 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	181,96±51,08	182,85±47,06	0,844 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,56±2,76	25,76±3,25	0,831 ¹
Kolon polip varlığı			
Yok	192 (47,6)a	136 (38)b	0,011²
Var	212 (52,4)a	222 (62)b	

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi; a, b: Anlamlı farkın olduğu hücreler; *Herhangi bir histolojik tipte safra kesesi polipi bulunan hasta sayısı

Safra kesesinde polip bulunan kadın hastaların (n=190); %57,9'unda (n=110) herhangi bir histolojik tipte en az bir kolorektal polip, %7,4'ünde (n=14) sadece DM tanısı, %30'unda (n=57) sadece HT tanısı, %15,3'ünde (n=29) DM+HT tanısı, %3,2'sinde (n=6) alkol kullanım öyküsü, %21,1'inde (n=40) sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Safra kesesinde polip bulunan kadın hastaların; yaş ortalaması 56,44±8,43 (32-75) yıl, trigliserid ortalaması 127,34±65,52 (31-726) mg/dL, total kolesterol ortalaması 186,01±52,15 (57-346) mg/dL ve BKİ ortalaması 25,79±3,47 (17,5-42,2) kg/m² olarak saptandı. Safra kesesinde polip bulunan erkek hastaların (n=168); %66,6'sında (n=112) herhangi bir histolojik tipte en az bir kolorektal polip, %6,5'inde (n=11) sadece DM tanısı, %36,3'ünde (n=61) sadece HT tanısı, %14,9'unda (n=25) DM+HT tanısı, %19'unda (n=32) alkol kullanım öyküsü ve %58,3'ünde (n=98) sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Safra kesesinde polip bulunan erkek hastaların; yaş ortalaması 56,01±8,70 (30-72) yıl, trigliserid ortalaması 136,84±59,79 (54-388) mg/dL, total kolesterol ortalaması 179,29±40,41 (74-359) mg/dL ve BKİ ortalaması 25,73±2,98 (18,4-40) kg/m² olarak saptandı. Safra kesesinde polip bulunan kadın ve erkek hastalar arasında alkol ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Bunun dışında kolorektal polip varlığı (p=0,224) ve diğer özellikler açısından (p>0,05) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

4.4. Kolorektal Polipli Hastaların Safra Kesesi Polip Varlığına Göre Karşılaştırılması

Herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastaların safra kesesinde polip varlığına göre karşılaştırılması Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Buna göre; safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hastaların yaş ortalaması sırasıyla; 57,17±7,67 (30-75) yıl ve 58,59±8,26 (32-78) yıl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,025). Safra kesesinde polip bulunan hastaların %73,9'unda (n=164) ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların %61,3'ünde (n=130) en az bir neoplastik (adenomatöz, kolorektal karsinomlu ve/veya SSA/P) polip bulunmakta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,005). Safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hastaların kolorektal polip sayı ortalaması sırasıyla; 2,45±1,64 (1-9) ve 2,33±1,46 (1-8) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,738). Safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hastalar arasında kolorektal poliplerin distal ve proksimal yerleşimli olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı; ancak safra kesesinde polip bulunmayanlarda bulunanlara göre kolorektal poliplerin pankolonik yerleşimli olması istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi (p=0,021).

Tablo 4.8. Herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastaların safra kesesinde polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması

	Safra kesesi polipi yok (n=212)	Safra kesesi polipi var (n=222)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama±SS	58,59±8,26	57,17±7,67	0,025¹
Cinsiyet (kadın), n(%)	101 (47,6)	110 (49,5)	0,691 ²
DM tanısı, n(%)	56 (26,4)	50 (22,5)	0,345 ²
HT tanısı, n(%)	118 (55,7)	124 (55,9)	0,967 ²
Alkol kullanımı, n(%)	23 (10,8)	25 (11,3)	0,891 ²
Sigara kullanımı, n(%)	97 (45,8)	95 (42,8)	0,535 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	131,37±52,36	129,27±54,16	0,358 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	182,32±45,43	181,17±47,04	0,602 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,47±2,64	25,69±2,90	0,557 ¹
Kolon polip sayısı, ortalama±SS (alt-üst)	2,33±1,46 (1-8)	2,45±1,64 (1-9)	0,738 ¹
Kolon polip lokalizasyonu, n(%)			
Proksimal	47 (22,2)	59 (26,6)	
Distal	94 (44,3)	115 (51,8)	0,021²
Pankolonik	71 (33,5)a	48 (21,6)b	
Kolon polip histolojisi, n(%)			
Neoplastik olmayan*	82 (38,7)	58 (26,1)	
Neoplastik**	130 (61,3)	164 (73,9)	0,005²
En az bir SSA/P varlığı, n(%)	9 (4,2)	13 (5,9)	0,445 ²

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi.

a, b: Anlamlı farkın olduğu hücreler

*Neoplastik olmayan histoloji, hiçbir neoplastik polip içermeyen hastaları temsil etmektedir.

**Neoplastik histoloji, en az bir neoplastik polip (adenomatöz, kolorektal karsinomlu ve/veya SSA/P) bulunan hastaları temsil etmektedir. En az bir SSA/P bulunan hastalar ayrıca belirtilmiştir.

Kolorektal neoplastik polip bulunan hastaların safra kesesinde polip varlığına göre karşılaştırılması Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Buna göre; safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hastaların yaş ortalaması sırasıyla; 58,10±6,55 (32-75) yıl ve 59,48±7,57 (35-73) yıl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,073). Safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan kolorektal neoplastik polipli hastalar arasında sırasıyla; distal ve pankolonik yerleşimli kolorektal polipler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,013). Bunun dışında; neoplastik polip sayısı, neoplastik polip histolojisi (tübüler, tübülovillöz, villöz, SSA/P), neoplastik poliplerin tekli ya da çoklu (≥2) olması,

neoplastik polip boyutu (<10 mm ve ≥10mm) ve ileri adenomatöz polip varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.9. Kolorektal neoplastik polip bulunan hastaların safra kesesinde polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması

	Safra kesesi polipi yok (n=130)	Safra kesesi polipi var (n=164)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama±SS	59,48±7,57	58,10±6,55	0,073 ¹
Cinsiyet (kadın), n(%)	58 (44,6)	73 (44,5)	0,986 ²
DM tanısı, n(%)	36 (27,7)	41 (25)	0,602 ²
HT tanısı, n(%)	74 (56,9)	93 (56,7)	0,970 ²
Alkol kullanımı, n(%)	14 (10,8)	19 (11,6)	0,826 ²
Sigara kullanımı, n(%)	63 (48,5)	72 (43,9)	0,436 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	134,15±56,50	126,27±51,87	0,202 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	184,11±43,55	178,88±47,60	0,226 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,62±2,52	25,66±2,54	0,942 ¹
Neoplastik polip sayısı, ortalama±SS	2,20±1,29 (1-7)	2,21±1,41 (1-7)	0,649 ¹
Neoplastik polip lokalizasyonu, n(%)			
Proksimal	37 (28,5)	52 (31,7)	0,013²
Distal	42 (32,3)a	73 (44,5)b	
Pankolonik	51 (39,2)a	39 (23,8)b	
Neoplastik polip histolojisi, n(%)			
Tübüler	99 (76,2)	120 (73,2)	0,948 ²
Tübülovillöz	16 (12,3)	22 (13,4)	
Villöz	6 (4,6)	9 (5,5)	
SSA/P	9 (6,9)	13 (7,9)	
Neoplastik polip boyutu, n(%)			
<10mm	86 (66,2)	100 (61)	0,360 ²
≥10mm	44 (33,8)	64 (39)	
Neoplastik polip tekli-çoklu, n(%)			
Tekli	42 (32,3)	68 (41,5)	0,107 ²
Çoklu (≥2)	88 (67,7)	96 (58,5)	
İleri adenomatöz polip varlığı, n(%)			
Yok	86 (66,2)	98 (59,8)	0,206 ²
Var	44 (33,8)	66 (40,2)	

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi; a, b: Anlamlı farkın olduğu hücreler

4.5. Kolorektal Poliplitli Hastaların Safra Kesesi Poliplitlerinin Histolojik Tiplerine Göre Karşılaştırılması

Herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastaların safra kesesinde neoplastik olmayan polip varlığına göre karşılaştırılması Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Buna göre; safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunan ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların yaş ortalaması sırasıyla; $56,89 \pm 7,77$ (30-75) ve $58,59 \pm 8,26$ (32-78) yıl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,010$). Safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunan hastaların %72,9'unda ($n=153$) ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların %61,3'ünde ($n=130$) en az bir neoplastik (adenomatöz, kolorektal karsinomlu ve/veya SSA/P) polip bulunmakta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,012$). Safra kesesinde polip bulunmayanlarda safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunanlara göre kolorektal poliplitlerin pankolonik yerleşimli olması istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ($p=0,029$).

Tablo 4.10. Kolorektal poliplitli hastaların safra kesesinde neoplastik olmayan polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması

	Safra kesesi polipi yok (n=212)	Safra kesesi neoplastik olmayan polipi var* (n=210)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS	58,59 $\pm$ 8,26	56,89 $\pm$ 7,77	0,010¹
Cinsiyet (kadın), n(%)	101 (47,6)	102 (48,6)	0,848 ²
DM tanısı , n(%)	56 (26,4)	47 (22,4)	0,335 ²
HT tanısı, n(%)	118 (55,7)	117 (55,7)	0,991 ²
Alkol kullanımı, n(%)	23 (10,8)	25 (11,9)	0,733 ²
Sigara kullanımı, n(%)	97 (45,8)	91 (43,3)	0,617 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	131,37 $\pm$ 52,36	130,56 $\pm$ 54,72	0,509 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	182,32 $\pm$ 45,43	180,49 $\pm$ 46,78	0,528 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama $\pm$ SS	25,47 $\pm$ 2,64	25,74 $\pm$ 2,92	0,441 ¹
Kolon polip sayısı, ortalama $\pm$ SS	2,33 $\pm$ 1,46 (1-8)	2,42 $\pm$ 1,67 (1-9)	0,973 ¹
Kolon Polip Lokalizasyonu, n(%)			
Proksimal	47 (22,2)	53 (25,2)	
Distal	94 (44,3)	111 (52,9)	0,029²
Pankolonik	71 (33,5)a	46 (21,9)b	
Kolon Polip Histolojisi, n(%)			
Neoplastik olmayan*	82 (38,7)	57 (27,1)	
Neoplastik**	130 (61,3)	153 (72,9)	0,012²
En az bir SSA/P varlığı, n(%)	9 (4,2)	11 (5,2)	0,631 ²

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi; a, b: Anlamlı farkın olduğu hücreler

*Neoplastik olmayan safra kesesi polipi: benign neoplastik (adenom ve lipom) ve malign (adenokarsinom) olan hastaları içermez.

Kolorektal neoplastik polip bulunan hastaların safra kesesinde neoplastik olmayan polip varlığına göre karşılaştırılması Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Buna göre; safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunan ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların yaş ortalaması sırasıyla; 57,83±6,66 (32-75) yıl ve 59,48±7,57 (35-73) yıl olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,038). Safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunan ve safra kesesinde polip bulunmayan kolorektal neoplastik polipli hastalar arasında sırasıyla; distal ve pankolonik yerleşimli kolorektal polipler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,015). Bunun dışında; adenomatöz polip karakteristikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.11. Kolorektal neoplastik polipli hastaların safra kesesinde neoplastik olmayan polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması

	Safra kesesi polipi yok (n=130)	Safra kesesi neoplastik olmayan polipi var (n=153)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama±SS	59,48±7,57	57,83±6,66	0,038¹
Cinsiyet (kadın), n(%)	58 (44,6)	66 (43,1)	0,803 ²
DM tanısı, n(%)	36 (27,7)	38 (24,8)	0,586 ²
HT tanısı, n(%)	74 (56,9)	86 (56,2)	0,904 ²
Alkol kullanımı, n(%)	14 (10,8)	19 (12,4)	0,667 ²
Sigara kullanımı, n(%)	63 (48,5)	69 (45,1)	0,572 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	134,15±56,50	127,54±52,52	0,291 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	184,11±43,55	177,68±47,09	0,168 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,62±2,52	25,72±2,53	0,909 ¹
Neoplastik polip sayısı, ortalama±SS	2,20±1,29 (1-7)	2,16±1,41 (1-6)	0,349 ¹
Neoplastik polip lokalizasyonu, n(%)			
Proksimal	37 (28,5)	46 (30,1)	0,015²
Distal	42 (32,3)a	70 (45,8)b	
Pankolonik	51 (39,2)a	37 (24,1)b	
Neoplastik polip histolojisi, n(%)			
Tübüler	99 (76,2)	114 (74,5)	0,970 ²
Tübülovillöz	16 (12,3)	19 (12,4)	
Villöz	6 (4,6)	9 (5,9)	
SSA/P	9 (6,9)	11 (7,2)	
Neoplastik polip boyutu, n(%)			
<10mm	86 (66,2)	95 (62,1)	0,478 ²
≥10mm	44 (33,8)	58 (37,9)	
Neoplastik polip tekli-çoklu, n(%)			
Tekli	42 (32,3)	67 (43,8)	0,148 ²
Çoklu (≥2)	88 (67,7)	86 (56,2)	
İleri adenomatöz polip varlığı, n(%)			
Yok	86 (66,2)	93 (60,8)	0,285 ²
Var	44 (33,8)	60 (39,2)	

Herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastaların safra kesesinde neoplastik polip varlığına göre karşılaştırılması Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Buna göre; safra kesesinde neoplastik polip bulunan ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların yaş ortalaması sırasıyla; $62,08 \pm 2,78$ (57-66) ve $58,59 \pm 8,26$ (32-78) yıl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,164$). Safra kesesinde neoplastik polip bulunan hastaların %91,7’sinde ($n=11$) ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların %61,3’ünde ($n=130$) en az bir neoplastik (adenomatöz, kolorektal karsinomlu ve/veya SSA/P) kolorektal polip bulunmakta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,034$). Safra kesesinde neoplastik polip bulunan ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların kolorektal polip sayı ortalaması sırasıyla; $3,00 \pm 1,13$ (1-5) ve $2,33 \pm 1,46$ (1-8) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,032$).

Tablo 4.12. Kolorektal polipli hastaların safra kesesinde neoplastik polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması

	Safra kesesi polipi yok (n=212)	Safra kesesi neoplastik polipi var* (n=12)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS	58,59 $\pm$ 8,26	62,08 $\pm$ 2,78	0,164 ¹
Cinsiyet (kadın), n(%)	101 (47,6)	8 (66,7)	0,200 ²
DM tanısı, n(%)	56 (26,4)	3 (25)	0,914 ²
HT tanısı, n(%)	118 (55,7)	7 (58,3)	0,856 ²
Alkol kullanımı, n(%)	23 (10,8)	0 (0)	0,228 ²
Sigara kullanımı, n(%)	97 (45,8)	4 (33,3)	0,400 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	131,37 $\pm$ 52,3	106,83 $\pm$ 38,21	0,087 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	182,32 $\pm$ 45,43	193,08 $\pm$ 52,07	0,616 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama $\pm$ SS	25,47 $\pm$ 2,64	24,86 $\pm$ 2,52	0,367 ¹
Kolon polip sayısı, ortalama $\pm$ SS	2,33 $\pm$ 1,46 (1-8)	3,00 $\pm$ 1,13 (1-5)	0,032¹
Kolon polip lokalizasyonu, n(%)			
Proksimal	47 (22,2)	6 (50)	
Distal	94 (44,3)	4 (33,3)	0,081 ²
Pankolonik	71 (33,5)	2 (16,7)	
Kolon polip histolojisi, n(%)			
Neoplastik olmayan*	82 (38,7)	1 (8,3)	
Neoplastik**	130 (61,3)	11 (91,7)	0,034²
En az bir SSA/P varlığı, n(%)	9 (4,2)	2 (16,7)	0,053 ²

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi.

*Benign neoplastik safra kesesi polipi (n=7 adenom ve n=1 lipom) ve malign (n=4 adenokarsinom) olan hastaları temsil etmektedir.

Kolorektal neoplastik polip bulunan hastaların safra kesesinde neoplastik polip varlığına göre karşılaştırılması Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Buna göre; safra kesesinde neoplastik polip bulunan hastaların kolorektal neoplastik polip sayı ortalaması $3,00 \pm 1,18$ (1-5) olup safra kesesinde polip bulunmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,017$). Bunun dışında; bu iki grup arasındaki karşılaştırmada, demografik özellikler ve kolorektal neoplastik polip karakteristikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.13. Kolorektal neoplastik polipli hastaların safra kesesinde neoplastik polip varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması

	Safra kesesi polipi yok (n=130)	Safra kesesi neoplastik polipi var (n=11)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS	59,48 $\pm$ 7,57 (35-73)	61,91 $\pm$ 2,84 (57-66)	0,326 ¹
Cinsiyet (kadın), n(%)	58 (44,6)	7 (63,6)	0,224 ²
DM tanısı, n(%)	36 (27,7)	3 (27,3)	1,000 ²
HT tanısı, n(%)	74 (56,9)	7 (63,6)	0,759 ²
Alkol kullanımı, n(%)	14 (10,8)	0 (0)	0,602 ²
Sigara kullanımı, n(%)	63 (48,5)	3 (27,3)	0,176 ²
Trigliserid, (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	134,15 $\pm$ 56,50	108,64 $\pm$ 39,53	0,124 ¹
Total kolesterol, (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	184,11 $\pm$ 43,55	195,55 $\pm$ 53,88	0,593 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama $\pm$ SS	25,62 $\pm$ 2,52	24,86 $\pm$ 2,64	0,314 ¹
Neoplastik polip sayısı, ortalama $\pm$ SS	2,20 $\pm$ 1,29 (1-7)	3,00 $\pm$ 1,18 (1-5)	0,017¹
Neoplastik polip lokalizasyonu, n(%)			
Proksimal	37 (28,5)	6 (54,5)	0,168 ²
Distal	42 (32,3)	3 (27,3)	
Pankolonik	51 (39,2)	2 (18,2)	
Neoplastik polip histolojisi, n(%)			
Tübüler	99 (76,2)	6 (54,5)	0,154 ²
Tübülovillöz	16 (12,3)	3 (27,3)	
Villöz	6 (4,6)	0 (0)	
SSA/P	9 (6,9)	2 (18,2)	
Neoplastik polip boyutu, n(%)			
<10mm	86 (66,2)	5 (45,5)	0,197 ²
$\geq$ 10mm	44 (33,8)	6 (54,5)	
Neoplastik polip tekli-çoklu, n(%)			
Tekli	42 (32,3)	1 (9,1)	0,173 ²
Çoklu ($\geq$ 2)	88 (67,7)	10 (90,9)	
İleri adenomatöz polip varlığı, n(%)			
Yok	86 (66,2)	5 (45,5)	0,197 ²
Var	44 (33,8)	6 (54,5)	

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi.

Herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastaların safra kesesi poliplerinin histolojik tiplerine göre karşılaştırılması Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Safra kesesinde neoplastik polip bulunanlarda yaş ortalaması $62,08 \pm 2,78$ (57-66) yıl ve kolon polip sayı ortalaması $3,00 \pm 1,13$ (1-5) ile safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterdi (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,043$). Bunun dışında diğer demografik özellikler ve kolorektal polip karakteristikleri açısından ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Kolorektal polipli hastaların safra kesesi poliplerinin histolojik tiplerine göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması

	Safra kesesi neoplastik olmayan polipi var (n=210)	Safra kesesi neoplastik polipi var (n=12)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS	56,89 $\pm$ 7,77	62,08 $\pm$ 2,78	0,005¹
Cinsiyet (kadın), n(%)	102 (48,6)	8 (66,7)	0,223 ²
DM tanısı, n(%)	47 (22,4)	3 (25)	0,833 ²
HT tanısı, n(%)	117 (55,7)	7 (58,3)	0,859 ²
Alkol kullanımı, n(%)	25 (11,9)	0 (0)	0,205 ²
Sigara kullanımı, n(%)	91 (43,3)	4 (33,3)	0,496 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	130,56 $\pm$ 54,72	106,83 $\pm$ 38,21	0,120 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama $\pm$ SS	180,49 $\pm$ 46,78	193,08 $\pm$ 52,07	0,468 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama $\pm$ SS	25,74 $\pm$ 2,92	24,86 $\pm$ 2,52	0,258 ¹
Kolon polip sayısı, ortalama $\pm$ SS	2,42 $\pm$ 1,67 (1-9)	3,00 $\pm$ 1,13 (1-5)	0,043¹
Kolon polip lokalizasyonu, n(%)			
Proksimal	53 (25,2)	6 (50)	
Distal	111 (52,9)	4 (33,3)	0,165 ²
Pankolonik	46 (21,9)	2 (16,7)	
Kolon polip histolojisi, n(%)			
Neoplastik olmayan	57 (27,1)	1 (8,3)	
Neoplastik	153 (72,9)	11 (91,7)	0,149 ²
En az bir SSA/P varlığı, n(%)	11 (5,2)	2 (16,7)	0,101 ²

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi.

Kolorektal neoplastik polip bulunan hastaların safra kesesi poliplerinin histolojik tiplerine göre karşılaştırılması Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Safra kesesinde neoplastik

polip bulunanlarda yaş ortalaması 61,91±2,84 (57-66) yıl, kolon polip sayı ortalaması 3,00±1,18 (1-5) ve kolorektal neoplastik poliplerin %90,9'u (n=10) çoklu (≥2) olarak saptanmış olup; safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,019; p=0,014 ve p=0,027).

Tablo 4.15. Kolorektal neoplastik polipli hastaların safra kesesi poliplerinin histolojik tiplerine göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması

	Safra kesesi neoplastik olmayan polipi var (n=153)	Safra kesesi neoplastik polipi var (n=11)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama±SS	57,83±6,66	61,91±2,84	0,019¹
Cinsiyet (kadın), n(%)	66 (43,1)	7 (63,6)	0,220 ²
DM tanısı, n(%)	38 (24,8)	3 (27,3)	1,000 ²
HT tanısı, n(%)	86 (56,2)	7 (63,6)	0,758 ²
Alkol kullanımı, n(%)	19 (12,4)	0 (0)	0,366 ²
Sigara kullanımı, n(%)	69 (45,1)	3 (27,3)	0,350 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	127,54±52,52	108,64±39,53	0,257 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	177,68±47,09	195,55±53,88	0,313 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,72±2,53	24,86±2,64	0,269 ¹
Neoplastik polip sayısı, n(%)	2,16±1,41 (1-6)	3,00±1,18 (1-5)	0,014¹
Neoplastik polip lokalizasyonu, n(%)			
Proksimal	46 (30,1)	6 (54,5)	0,306 ²
Distal	70 (45,8)	3 (27,3)	
Pankolonik	37 (24,1)	2 (18,2)	
Neoplastik polip histolojisi, n(%)			
Tübüler	114 (74,5)	6 (54,5)	0,167 ²
Tübülovillöz	19 (12,4)	3 (27,3)	
Villöz	9 (5,9)	0 (0)	
Serrated Adenom	11 (7,2)	2 (18,2)	
Neoplastik polip boyutu, n(%)			
<10mm	95 (62,1)	5 (45,5)	0,342 ²
≥10mm	58 (37,9)	6 (54,5)	
Neoplastik polip tekli-çoklu, n(%)			
Tekli	67 (43,8)	1 (9,1)	0,027²
Çoklu (≥2)	86 (56,2)	10 (90,9)	
İleri adenomatöz polip varlığı, n(%)			
Yok	93 (60,8)	5 (45,5)	0,352 ²
Var	60 (39,2)	6 (54,5)	

Herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastaların safra kesesinde polip varlığına göre safra kesesi polipinin histolojik alttipleri ile karşılaştırılması Tablo 4.16'da gösterilmiştir. Safra kesesinde kolesterolozis ve/veya kolesterol polipi bulunan (alttip-1) hastaların yaş ortalaması $55,94 \pm 8,13$ (30-75) yıl ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların yaş ortalaması $58,59 \pm 8,26$ (32-78) yıl olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Safra kesesinde kolesterolozis ve/veya kolesterol polipi bulunan (alttip-1) hastaların %69,9'unda ($n=114$), adenomyomatöz hiperplazi bulunan (alttip-2) hastaların %90,6'sında ($n=29$) neoplastik kolorektal polip bulunurken, safra kesesinde polip bulunmayan hastaların %61,3'ünde ($n=130$) neoplastik kolorektal polip bulunmakta olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,043$ ve $p=0,001$).

Tablo 4.16. Kolorektal polipli hastaların safra kesesinde polip varlığına göre safra kesesi polipinin histolojik alttipleri ile karşılaştırılması

	Safra kesesi polipi yok (n=212)	Safra kesesi polip alttip-1 (n=163)	Safra kesesi polip alttip-2 (n=32)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama±SS	58,59±8,26	55,94±8,13	60,78±4,11	0,001 , 0,353
Cinsiyet (kadın)	101 (47,6)	82 (50,3)	13 (40,6)	0,609, 0,458
DM tanısı	56 (26,4)	39 (23,9)	3 (9,4)	0,583, 0,136
HT tanısı	118 (55,7)	90 (55,2)	21 (65,6)	0,931, 0,289
Alkol kullanımı	23 (10,8)	19 (11,7)	5 (15,6)	0,806, 0,479
Sigara kullanımı	97 (45,8)	64 (39,3)	17 (53,1)	0,208, 0,436
Trigliserid (mg/dL)	131,37±52,36	131,28±54,51	117,53±39,29	0,618, 0,235
Total kolesterol (mg/dL)	182,32±45,43	182,29±47,55	164,87±40,87	0,789, 0,144
BKİ (kg/m²)	25,47±2,64	25,89±3,07	25±2,23	0,230, 0,320
Kolon polip sayısı	2,33±1,46	2,38±1,69	2,25±1,11	0,639, 0,775
Kolon polip lokalizasyonu				
Proksimal	47 (22,2)	39 (23,9)	8 (25)	0,052, 0,238
Distal	94 (44,3)	88 (54)	18 (56,2)	
Pankolonik	71 (33,5)	36 (22,1)	6 (18,8)	
Kolon polip histolojisi				
Neoplastik olmayan	82 (38,7)	49 (30,1)	3 (9,4)	0,043, 0,001
Neoplastik	130 (61,3)	114 (69,9)	29 (90,6)	
En az bir SSA/P varlığı	9 (4,2)	10 (6,1)	1 (3,1)	0,408, 0,766

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler n(%) olarak sunulmuştur.

Safra kesesi polip alttip-1: Kolesterolozis ve kolesterol polipleri

Safra kesesi polip alttip-2: Adenomyomatöz hiperplazi

İlk p değerleri safra kesesi polipi yok ve safra kesesi polip alttip-1'i ifade ederken, ikinci p değerleri safra kesesi polip yok ve safra kesesi polip alttip 2'yi ifade etmektedir.

Kolorektal neoplastik polipli hastaların safra kesesinde polip varlığına göre safra kesesi polipinin histolojik alttipleri ile karşılaştırılması Tablo 4.17’de gösterilmiştir. Kolorektal neoplastik poliplerin histolojisi; safra kesesinde adenomyomatöz hiperplazi bulunan hastaların %27,6’sında (n=8) tübülovillöz ve %17,2’sinde (n=5) villöz iken, safra kesesinde polip bulunmayan hastaların %12,3’ünde (n=16) tübülovillöz ve %4,6’sında (n=6) villöz olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,009). Safra kesesinde kolesterolozis/kolesterol polipi bulunanlarda ise safra kesesinde polip bulunmayanlara göre kolorektal poliplerin histolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,748). Safra kesesinde adenomyomatöz hiperplazi bulunan hastaların %65,5’inde (n=19) polipler ≥ 10 mm boyutunda ve %69’unda (n=20) ileri adenomatöz polip bulunurken; safra kesesinde polip bulunmayanlarda bu oranlar %33,8 (n=44) olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,002 ve p=0,001). Safra kesesinde kolesterolozis/kolesterol polipi bulunanlarda ise safra kesesinde polip bulunmayanlara göre kolorektal poliplerin boyutu ve ileri adenomatöz özellik göstermesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,600 ve p=0,803). Safra kesesinde adenomyomatöz hiperplazi bulunanlarda safra kesesinde polip bulunmayanlara göre kolorektal neoplastik poliplerin lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,092). Ayrıca safra kesesi poliplerinin histolojik alttiplerine ayrılarak yapılan karşılaştırmada, hem kolesterolozis/kolesterol polipi bulunanlarda hem de adenomyomatöz hiperplazi bulunanlarda safra kesesinde polip bulunmayanlara göre kolorektal neoplastik polip sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,429 ve p=0,222). Kolesterolozis/kolesterol polipli olanlarda ise safra kesesinde polip olmayanlara göre neoplastik kolorektal poliplerin distal yerleşimli olması istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi (p=0,028). Ayrıca hem kolesterolozis/kolesterol polipli hem de adenomyomatöz hiperplazili hastalarda safra kesesinde polip bulunmayanlara göre kolorektal neoplastik poliplerin tekli ya da çoklu (≥ 2) olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,085 ve p=0,104).

Tablo 4.17. Kolorektal neoplastik polipli hastaların safra kesesinde polip varlığına göre safra kesesi polipinin histolojik alttıpleri ile karşılaştırılması

	Safra kesesi polipi yok (n=130)	Safra kesesi polip alttip-1 (n=114)	Safra kesesi polip alttip-2 (n=29)	p değeri
Yaş (yıl)	59,48±7,57	57,02±7,16	60,79±4,03	0,009 , 0,608
Cinsiyet (kadın)	58 (44,6)	52 (45,6)	10 (34,5)	0,876, 0,319
DM tanısı	36 (27,7)	32 (28,1)	3 (10,3)	0,948, 0,149
HT tanısı	74 (56,9)	64 (56,1)	19 (65,5)	0,902, 0,396
Alkol kullanımı	14 (10,8)	13 (11,4)	5 (17,2)	0,875, 0,331
Sigara kullanımı	63 (48,5)	46 (40,4)	16 (55,2)	0,204, 0,513
Trigliserid (mg/dL)	134,15±56,5	129,72±54,31	116,21±40,24	0,492, 0,163
Total kolesterol (mg/dL)	184,11±43,5	181,08±48,60	165,07±42,57	0,459, 0,141
BKİ (kg/m²)	25,62±2,52	25,93±2,52	24,99±1,80	0,448, 0,189
Neoplastik polip sayısı	2,20±1,29	2,17±1,41	1,86±0,99	0,429, 0,222
Neoplastik polip lokalizasyonu				
Proksimal	37 (28,5)	33 (28,9)	8 (27,6)	0,028 , 0,092
Distal	42 (32,3)a	53 (46,5)b	15 (51,7)	
Pankolonik	51 (39,2)a	28 (24,6)b	6 (20,7)	
Neoplastik polip histolojisi				
Tübüler	99 (76,2)a	90 (78,9)	15 (51,7)b	0,748 , 0,009
Tübülovillöz	16 (12,3)a	10 (8,8)	8 (27,6)b	
Villöz	6 (4,6)a	4 (3,5)	5 (17,2)b	
Serrated Adenom	9 (6,9)	10 (8,8)	1 (3,5)	
Neoplastik polip boyutu				
<10mm	86 (66,2)	79 (69,3)	10 (34,5)	0,600 , 0,002
≥10mm	44 (33,8)	35 (30,7)	19 (65,5)	
Neoplastik polip tekli çoklu				
Tekli	42 (32,3)	49 (43)	14 (48,3)	0,085, 0,104
Çoklu (≥2)	88 (67,7)	65 (57)	15 (51,7)	
İleri adenomatöz polip varlığı				
Yok	86 (66,2)	78 (68,4)	9 (31)	0,803 , 0,001
Var	44 (33,8)	36 (31,6)	20 (69)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler n(%) olarak sunulmuştur.

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi.

a, b: Anlamlı farkın olduğu hücreler

Safra kesesi polip alttip-1: Kolesterolozis ve kolesterol polipleri

Safra kesesi polip alttip-2: Adenomyomatöz hiperplazi

İlk p değerleri safra kesesi polipi yok ve safra kesesi polip alttip-1'i ifade ederken, ikinci p değerleri safra kesesi polip yok ve safra kesesi polip alttip 2'yi ifade etmektedir.

Kolorektal neoplastik polipli ve safra kesesinde polip bulunan hastaların, safra kesesinde eşlik eden taş varlığına göre karşılaştırılmaları Tablo 4.18’de gösterilmiştir. Safra kesesinde polip bulunan hastalara taş eşlik edip etmemesine göre, demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.18. Kolorektal neoplastik polipli ve safra kesesi polipli hastaların safra kesesinde taş varlığına göre demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından karşılaştırılması

	Safra kesesinde taş yok (n=106)	Safra kesesinde taş var (n=58)	p değeri
Yaş (yıl), ortalama±SS	57,98±6,64 (32-72)	58,33±6,45 (34-75)	0,935 ¹
Cinsiyet (kadın), n(%)	47 (44,3)	26 (44,8)	0,952 ²
DM tanısı, n(%)	29 (27,4)	12 (20,7)	0,346 ²
HT tanısı, n(%)	63 (59,4)	30 (31,7)	0,341 ²
Alkol kullanımı, n(%)	11 (10,4)	8 (13,6)	0,513 ²
Sigara kullanımı, n(%)	44 (41,5)	28 (48,3)	0,404 ²
Trigliserid (mg/dL), ortalama±SS	125,98±53,03	126,79±50,15	0,740 ¹
Total kolesterol (mg/dL), ortalama±SS	181,48±43,80	174,12±53,95	0,189 ¹
BKİ (kg/m ²), ortalama±SS	25,80±2,57	25,40±2,48	0,368 ¹
Neoplastik polip sayısı, n(%)	2,13±1,38	2,36±1,46	0,322 ¹
Neoplastik polip lokalizasyonu, n(%)			
Proksimal	33 (31,1)	19 (32,8)	0,357 ²
Distal	51 (48,1)	22 (37,9)	
Pankolonik	22 (20,8)	17 (29,3)	
Neoplastik polip histolojisi, n(%)			
Tübüler	76 (71,7)	44 (75,8)	0,842 ²
Tübülovillöz	14 (13,2)	8 (13,8)	
Villöz	6 (5,7)	3 (5,2)	
Serrated adenom	10 (9,4)	3 (5,2)	
Neoplastik polip boyutu, n(%)			
<10mm	64 (60,4)	36 (62,1)	0,832 ²
≥10mm	42 (39,6)	22 (37,9)	
Neoplastik polip tekli-çoklu, n(%)			
Tekli	46 (43,4)	22 (37,9)	0,497 ²
Çoklu (≥2)	60 (59,6)	36 (62,1)	
İleri adenomatöz polip varlığı, n(%)			
Yok	64 (60,4)	34 (58,6)	0,826 ²
Var	42 (39,6)	24 (41,4)	

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; SS: Standart sapma; ¹: Mann-Whitney U testi; ²: Chi-Square testi.

Safra kesesinde herhangi bir histolojik tipte polip bulunan hastaların kolorektal polip varlığına göre karşılaştırılması Tablo 4.19’da gösterilmiştir. Kolorektal polip bulunan ve bulunmayan hasta sıralaması ile; hastaların %14,4’ünde (n=32) ve %3,7’sinde (n=5) safra kesesinde adenomyomatöz hiperplazi bulunmaktadır ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p=0,002). Safra kesesinde adenokarsinom saptanan 4 hastanın ise hepsine kolorektal polip eşlik etmektedir; ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.19. Safra kesesinde herhangi bir histolojik tipte polip bulunan hastaların kolorektal polip varlığına göre karşılaştırılması

	Kolorektal polip yok (n=136)	Kolorektal polip var (n=222)	p değeri
Safra kesesi poliplerinin patolojik tipleri, n(%)			
Benign non-neoplastik	134 (98,5)	210 (94,6)	
Benign neoplastik	2 (1,5)	8 (3,6)	0,180 ¹
Malign	0 (0)	4 (1,8)	
Safra kesesi poliplerinin patolojik alt tipleri, n(%)			
Kolesterolozis ve kolesterol	121 (89)a	163 (73,4)b	
Adenomyomatöz hiperplazi	5 (3,7)a	32 (14,4)b	
Enflamatuvar	7 (5,1)	12 (5,4)	
Hiperplastik	1 (0,7)	3 (1,4)	0,002¹
Adenom	2 (1,5)	7 (3,2)	
Lipom	0 (0)	1 (0,4)	
Adenokarsinom	0 (0)	4 (1,8)	

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; ¹: Fisher's Exact testi; a, b: Anlamlı farkın olduğu hücreler

5. TARTIŞMA

Literatüre bakıldığında safra kesesi polipleri ile kolorektal poliplerin ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur ve üstelik bu çalışmaların hepsinde safra kesesi polipleri USG ile tespit edilmiştir. Çalışmamız, histopatolojik olarak doğrulanmış safra kesesi polipoid lezyonlarının kolorektal poliplerin karakteristik özellikleri ile ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Safra kesesinde polip bulunanlarda bulunmayanlara göre, safra kesesindeki polipin histolojik tipinden bağımsız olarak, kolorektal neoplastik polip sıklığının artmış olduğu bulundu. Aynı zamanda safra kesesinde polip bulunmayanlara göre; safra kesesinde neoplastik polip bulunanlarda kolorektal neoplastik polip sayı ortalamasının artmış olması ve adenomyomatöz hiperplazi bulunanlarda kolorektal neoplastik poliplerin ileri histolojik değişiklikler göstermesi açısından da anlamlı sonuçlar saptandı.

Kolorektal kanser, dünyada insidansı ve mortalitesinin sürekli artması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. KRK'lerin büyük kısmı adenomatöz poliplerin genetik, histolojik ve morfolojik olarak çok aşamalı değişimleri sonucu oluşur. İleri histolojik özellikler, polip boyutu ve polip sayısının adenomatöz poliplerin maligniteye dönüşümünde önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Kolorektal adenomun erken saptanması ve çıkarılması KRK ile ilişkili mortaliteyi azaltır. Bu nedenle kolorektal adenomlarla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi, KRK'lerin taranmasını ve önlenmesini kolaylaştırabilir. Kolorektal adenomların sıklıkla herhangi bir belirti ve bulgu vermemesi, tarama programlarının ve risk faktörlerinin belirlenmesinin önemini daha da artırmaktadır.

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanımı ve bu görüntüleme yöntemlerine daha kolay ulaşım sonucu, klinik pratikte giderek artan sıklıkta safra kesesi polipleri ile karşılaşılması muhtemeldir. Safra kesesi poliplerinin tanı ve takibinde en sık kullanılan radyolojik yöntem USG'dir. USG'nin; işlemi yapan kişiye bağlı olması, eşlik eden safra taşı varlığında ve <5 mm boyutundaki poliplerde duyarlılığının azalıyor olması, benign-malign polip ayrımında yeterli olmaması dezavantajları olarak belirtilmektedir (287, 288). Bununla birlikte; safra kesesi duvarında fokal veya yaygın kalınlaşma, duvarın kalın bölümünde anekoik kistik boşluk, intramural ekojenik odaklar, akustik gölgelenmeler, kuyruklu yıldız artefaktı veren ekojeniteler gibi tipik USG bulguları ile adenomyomatozisin radyolojik tanısı daha spesifik olabilmektedir (285).

Safra kesesi polipleri ile kolorektal polipler arasındaki ilişkinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu ilişkiyi açıklayabilecek bazı ortak risk faktörleri ve dolaylı mekanizmalar bildirilmiştir. Safra kesesi polipleri aynı zamanda kolorektal adenom için de yaygın risk faktörleri olan obezite, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve artmış BKİ ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk faktörlerinin KRK ile ilişkisi de açık bir şekilde gösterilmiştir. Beden kitle indeksi 25 ile 29,9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu (*“overweight”*) olarak tanımlanmaktadır (311). Artmış BKİ ile ilişkili olarak; adipositler tarafından salgılanan TNF- α ve interlökin-6 gibi sitokinlerin seviyelerindeki değişiklikler, insülin benzeri büyüme faktörü ve adiponektin gibi hormonal proteinlerin seviyesini de etkilemektedir (312). Bu durum düşük dereceli enflamasyona, insülin direnci ve metabolik komplikasyonlara neden olmaktadır. Sonuç olarak; tüm bu değişiklikler ve eşlik eden kronik enflamasyon, hem safra kesesi polipleri hem de kolorektal poliplerin gelişimi için potansiyel risk faktörleri olarak düşünülmektedir.

Safra kesesi polipleri ve kolorektal polipler arasında paylaşılan risk faktörlerinin haricinde de ilişki olması muhtemeldir. Bunlardan ilki; kolonoskopik biyopsi örnekleri ve enflamatuvar değişikliklerin eşlik ettiği kolesistektomi materyallerinde yapılan inceleme sonucu, kolon ve safra kesesi epiteli tarafından paylaşılan ortak bir epitop varlığının gösterilmiş olmasıdır (313). İkincisi ise; hem safra kesesi poliplerinin hem de kolorektal poliplerin karsinogenez sekanslarında yer alan ortak genetik süreçlerin varlığıdır. Heterozigosite kaybı (*“loss of heterozygosity”*) kolorektal karsinogenezde sık görülen sitogenetik bir değişikliktir (314). Bu sitogenetik değişiklik, hem safra kesesi kanserlerinde hem de prekanseröz olarak kabul edilen safra kesesi adenomlarında da gösterilmiştir (315). Ayrıca safra kesesi kanserlerinde ve safra kesesi adenomunda K-RAS mutasyonunun saptandığı da gösterilmiştir (316).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında; Jeun ve ark. tarafından yapılan, %60,9’u (n=354) erkeklerden oluşan toplam 581 hastanın yer aldığı tarama kolonoskopisi ve USG çalışmasında, tüm hastaların yaş ortalaması 47,1 $\pm$ 9,2 yıl olarak bulunmuş (20). Bu çalışmada hastaların %40,4’ünde (n=235) kolorektal adenom saptanmış. Kolorektal adenomlu hastaların %3,8’inde (n=9) ve kolorektal adenom olmayan hastaların %3,5’inde (n=12) ailede KRK öyküsü saptanarak istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmüş (p=0,832). Safra kesesi polipi olanların %52,7’sinde ve safra kesesi polipi olmayanların %39,2’sinde kolorektal adenom saptanmış (p=0,051). Bu sonuca göre istatistiksel açıdan anlamlı fark olmasa da, safra kesesi polipi olanlarda olmayanlara göre kolorektal adenom prevalansında artış yönünde bir eğilim olduğu saptanmış ve safra kesesi poliplerinin

kolorektal adenom için olası bir risk faktörü olduğu bulunmuş. Ayrıca bu çalışmada safra kesesi polipi olan ve olmayan kolorektal adenomlu hasta sıralaması ile; hastaların yaş ortalaması $45,6 \pm 8,4$ yıl ve $49,4 \pm 9,4$ yıl olarak saptanarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p=0,039$). Bunun dışında iki grup arasında; cinsiyet, BKİ, sigara kullanımı, eşlik eden komorbiditeler (DM ve HT) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış. Kolorektal adenom karakteristikleri açısından bakıldığında, safra kesesi polipi olan ve olmayan hasta sıralaması ile; poliplerin hastaların %51,7'sinde ve %59,7'sinde çoklu (≥ 2), %41,4'ünde ve %54,4'ünde proksimal yerleşimli, %6,9'unda ve %6,8'inde ≥ 10 mm boyutunda, %6,9'unda ve %9,2'sinde ileri evre adenom özelliği gösterdiği saptanmış. Safra kesesi poliplilerde adenom sayı ortalaması $1,3 \pm 1,4$ iken, safra kesesi polipi bulunmayanlarda $1,7 \pm 1,2$ olarak saptanmış. Tüm bu kolorektal polip karakteristikleri açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamış. Bizim çalışmamızda ise tüm popülasyonun ($n=762$) yaş ortalaması $56,49 \pm 8,77$ yıl olup hastaların %52,9'u ($n=403$) kadındı. Hastaların %57'sinde ($n=434$) herhangi bir histopatolojik tipte kolorektal polip saptandı. Bunlar arasında da, hastaların %38,6'sında ($n=294$) en az bir neoplastik kolorektal polip ve %18,4'ünde ($n=140$) sadece neoplastik olmayan kolorektal polip(ler) saptandı. Kolorektal polip bulunan hastaların %17,5'inde ($n=76$) ve bulunmayan hastaların %15,9'unda ($n=52$) ailede KRK öyküsü vardı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,544$). Safra kesesinde polip bulunan 358 hastanın %45,8'inde ($n=164$) ve safra kesesinde polip bulunmayan 404 hastanın %32,2'sinde ($n=130$) kolorektal adenom veya invaziv karsinom saptandı ($p=0,005$). Safra kesesi polipi olan ve olmayan kolorektal neoplastik polipli hasta sıralaması ile; hastaların yaş ortalaması $58,10 \pm 6,55$ yıl ve $59,48 \pm 7,57$ yıl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,073$). Benzer şekilde iki grup arasında; cinsiyet, BKİ, sigara kullanımı, eşlik eden komorbiditeler (DM ve HT) açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kolorektal neoplastik polip karakteristikleri açısından bakıldığında, safra kesesi polipi olan ve olmayan hasta sıralaması ile; kolorektal poliplerin distal ve pankolonik yerleşimli olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,013$). Bunun dışında; neoplastik polip sayısı, neoplastik polip histolojisi (tübüler, tübülovillöz, villöz, SSA/P), neoplastik poliplerin tekli ya da çoklu (≥ 2) olması, neoplastik polip boyutu (<10 mm ve ≥ 10 mm) ve ileri adenomatöz polip varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında; Hong ve ark. tarafından yapılan USG çalışmasında, safra kesesinde polip bulunan 369 hastanın %32,2'sinde (n=119) ve safra kesesinde polip bulunmayan 4257 hastanın %26,8'inde (n=1139) kolorektal adenom veya adenokarsinom bulunarak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış (308). Bu bulgu bizim çalışmamızdaki sonuç ile de benzerlik göstermektedir. Lee T. ve ark. tarafından yapılan USG çalışmasında ise, safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hasta sıralaması ile; hastaların yaş ortalaması $42,9 \pm 8,05$ yıl ve $42,6 \pm 8,58$ yıl ($p=0,004$) ve BKİ ortalaması $23,9 \pm 2,8$ kg/m² ve $23,8 \pm 3,1$ kg/m² ($p=0,001$) olarak bulunmuş (310). Bu çalışmada safra kesesinde polip bulunan hastaların %8,3'ünde ve bulunmayanların %7,4'ünde kolorektal neoplazi (herhangi bir histolojik özellikte adenom veya kanser) saptanmış. Bu sonuca göre safra kesesi polipleri ile kolorektal adenom veya kanser arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış ($p=0,348$). Lee K. ve ark. tarafından yapılan ve safra kesesi poliplerinin sadece kolorektal polip lokalizasyonu ile ilişkisinin değerlendirildiği USG çalışmasında ise, safra kesesi polipleri ile proksimal lokalizasyonlu kolorektal polipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış (309). Bizim çalışmamızda ise, safra kesesinde polip bulunan ve bulunmayan hastalar arasında herhangi bir histolojik tipteki kolorektal poliplerin distal ve proksimal yerleşimli olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı; ancak safra kesesinde polip bulunmayanlarda bulunanlara göre kolorektal poliplerin pankolonik yerleşimli olması istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ($p=0,021$). Ayrıca safra kesesinde polip bulunanlarda safra kesesinde polip bulunmayanlara göre kolorektal neoplastik poliplerin distal lokalizasyonlu olması istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterdi ($p=0,013$). Safra kesesi polipleri histolojik olarak ayrılarak incelendiğinde; safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunanlarda safra kesesinde polip bulunmayanlara göre kolorektal neoplastik poliplerin distal yerleşimli olması istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ($p=0,015$). Safra kesesinde neoplastik polip bulunanlarda ise safra kesesinde polip bulunmayanlara göre %54,5'e karşı %28,5 ile polipler proksimal lokalizasyonlu olarak saptandı; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p=0,168$).

Literatürde yer alan çalışmalarda safra kesesi poliplerinin histolojik tiplendirilmesi yapılmadığından, diğer bulgularımız ile benzerlik ya da farklılıklar açısından ileri karşılaştırmalar yapılamadı. Çalışmamızda herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastalar, safra kesesinde neoplastik polip bulunanlar ve safra kesesinde polip bulunmayanlar olarak karşılaştırıldığında; safra kesesinde neoplastik polip bulunanların daha yaşlı hasta popülasyonunu temsil ettiği bulundu. Ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı

fark göstermedi (yaş ortalaması sırasıyla; 62,08±2,78 yıl ve 58,59±8,26 yıl; p=0,164). Safra kesesinde neoplastik polip bulunanlarda kolorektal poliplerin de neoplastik olması açısından anlamlı fark saptandı (p=0,034). Ayrıca safra kesesinde neoplastik polip bulunan ve safra kesesinde polip bulunmayan hastaların kolorektal polip sayı ortalaması sırasıyla; 3,00±1,13 ve 2,33±1,46 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,032). Yine bu hasta grubu en az bir neoplastik kolorektal polip bulunanlar şeklinde kolorektal poliplerin karakteristik özellikleri açısından karşılaştırıldığında; safra kesesinde neoplastik polip bulunan hastalarda kolorektal neoplastik polip sayı ortalaması 3,00±1,18 olarak bulundu ve safra kesesinde polip bulunmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,017). Bunun dışında kolorektal neoplastik poliplerin proksimal yerleşimli olması, histopatolojisi, boyutu, tekli ya da çoklu (≥ 2) olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Çalışmamızda herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastalar arasında, safra kesesinde neoplastik polip bulunanların yaş ortalaması 62,08±2,78 yıl ve kolon polip sayı ortalaması 3,00±1,13 ile safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,005 ve p=0,043). Bu fark en az bir neoplastik kolorektal polip bulunanlar arasındaki karşılaştırmada da anlamlılık gösterdi. Ayrıca safra kesesinde neoplastik polip bulunanlarda kolorektal poliplerin çoklu (≥ 2) olması açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (hastaların %90,9'una karşı %56,2'si; p=0,027).

Çalışmamızda herhangi bir histolojik tipte kolorektal polip bulunan hastalar, safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunanlar ve safra kesesinde polip bulunmayanlar olarak karşılaştırıldığında; safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunanların daha genç hasta popülasyonunu temsil ettiği bulundu (yaş ortalaması sırasıyla; 56,89±7,77 yıl ve 58,59±8,26 yıl; p=0,010). Ayrıca safra kesesinde neoplastik olmayan polip bulunanlarda kolorektal poliplerin de neoplastik olması açısından anlamlı fark saptandı (p=0,012). Bunun dışında kolon polip sayı ortalaması ve kolon poliplerinin proksimal yerleşimli olması yönünden ise anlamlı fark saptanmadı. Yine bu hasta grubu en az bir neoplastik kolorektal polip bulunanlar şeklinde kolorektal poliplerin karakteristik özellikleri açısından karşılaştırıldığında; kolorektal poliplerin lokalizasyonu, sayısı, boyutu, tekli ya da çoklu (≥ 2) olması ve histopatolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Çalışmamızda en az bir kolorektal neoplastik polip bulunan hastalar, safra kesesi polipleri histolojik alttiplerine ayrılarak karşılaştırıldığında, kolorektal poliplerin histolojisi adenomyomatöz hiperplazili hastaların %27,6'sında (n=8) tübülovillöz ve %17,2'sinde (n=5) villöz iken, safra kesesinde polip bulunmayan hastaların %12,3'ünde (n=16) tübülovillöz ve %4,6'sında (n=6) villöz olarak bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,009). Ayrıca adenomyomatöz hiperplazili hastaların %65,5'inde (n=19) neoplastik polipler ≥ 10 mm boyutunda ve %69'unda (n=20) ileri adenomatöz polip saptanırken; safra kesesinde polip bulunmayan hastalarda ise bu oranlar %33,8 (n=44) olarak bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (sırasıyla; p=0,002 ve p=0,001). Yapılan çalışmalarda adenomyomatöz hiperplazinin kolesistektomi materyallerindeki prevalansı %1-9 olarak bildirilmiştir (264-266). Bizim çalışmamızda da tüm kolesistektomi materyallerinin (n=762) %4,9'unda (n=37) adenomyomatöz hiperplazi saptandı. Kolorektal polip bulunan ve bulunmayan hasta sıralaması ile; hastaların %14,4'ünde (n=32) ve %3,7'sinde (n=5) safra kesesinde adenomyomatöz hiperplazi bulundu (p=0,002).

Çalışmamızda ayrıca; safra kesesinde polip bulunan hastalara taş eşlik edip etmemesine göre, kolorektal adenom karakteristikleri açısından fark olup olmadığı da değerlendirilmiştir. Safra kesesinde taş bulunanlar ve bulunmayanlar arasında demografik ve kolorektal polip karakteristikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı tarafları vardır. Retrospektif olması çalışmamızın kısıtlayıcı özelliklerinden olup; buna bağlı olarak çalışmaya alınan çoğu hastanın kolorektal poliplerle ilişkili olabilecek medikal tedavileri, bu tedavilerin süresi, fiziksel aktivite, beslenme ve diyet özellikleri gibi verilerine tam olarak ulaşılammıştır. Bununla birlikte çalışmamız, hem safra kesesi polipoid lezyonlarının patolojik olarak doğrulanarak hem de histolojik tiplerine ayrılarak kolorektal polip özellikleri ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kolorektal kanser dünyada en sık görülen kanserlerden olup, çoğu adenom zemininde gelişmektedir. Adenomların erken saptanıp çıkarılması ile bu kanserlerin büyük bir kısmı önlenabilir. Tarama programları koruyucu sağlık uygulamalarının bir parçasıdır. Bu nedenle, kolorektal adenomlarla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi etkin bir tarama programı için önemli bir basamağı temsil etmektedir.

Safra kesesi polipleri, görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ve bu görüntüleme yöntemlerine daha kolay ulaşılabilmesi sonucu, günlük klinik pratikte tespit edilme sıklığı da giderek artan lezyonlardır. Safra kesesi polipleri ile kolorektal polipler arasındaki ilişkide, hem ortak risk faktörleri hem de safra kesesi epiteli ile kolorektal mukoza arasındaki benzerlik rol oynayabilir.

Çalışmamızın, kolesistektomi materyallerinde saptanan safra kesesi polipleri ve kolorektal polip karakteristikleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması ile literatüre önemli katkılar sağladığı açıktır. Safra kesesinde polip bulunanlarda bulunmayanlara göre, safra kesesindeki polipin histolojik tipinden bağımsız olarak, kolorektal neoplastik polip sıklığının artmış olduğu bulundu. Aynı zamanda safra kesesinde polip bulunmayanlara göre; safra kesesinde neoplastik polip bulunanlarda kolorektal neoplastik polip sayı ortalamasının artmış olması ve adenomyomatöz hiperplazi bulunanlarda kolorektal neoplastik poliplerin ileri histolojik değişiklikler göstermesi açısından da anlamlı sonuçlar saptandı. Daha önce yapılan çalışmaların çoğu da, safra kesesi polipleri ile kolorektal adenom arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak; safra kesesi polipleri ile kolorektal neoplastik polipler arasındaki ilişki ortaya konduğu için, kolorektal kanser tarama programlarında safra kesesi polipleri de dikkate alınmalıdır.

Safra kesesi polipleri ile kolorektal adenomlar arasındaki ilişkinin patogenezi konusunda ise henüz netlik bulunmamaktadır ve bunu açıklayabilecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Feb;2(1):1-15.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı Kolorektal Kanseri Klinik Protokolü. Ankara, 2019, sayfa:20.
3. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *N Am J Med Sci*. 2012 May;4(5):203-11.
4. Akyurek N, Salma B, Ilkorucu O, Sare M, Tatlıcıoğlu E. Ultrasonography in the diagnosis of true gallbladder polyps: the contradiction in the literature. *HPB* 2005; 7(2): 155-8.
5. Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 227-229.
6. Saleh H, Walz D, Ehrinpreis M. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnostic and management challenges. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008 Sep;17(3):251-3.
7. Kim KH. Gallbladder polyps: evolving approach to the diagnosis and management. *Yeungnam Univ J Med*. 2021 Jan;38(1):1-9.
8. Korkmaz H, Kendir İC, Akkaya Ö. Kolon poliplerinin boyut, lokalizasyon ve histopatolojik yapılarının değerlendirilmesi. *Endoscopy*. 2016;24:13-7
9. Itzkowitz SH, Potack J. Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. (Eds.) Sleisenger MH, Fordtran JS. 8th ed. Philadelphia, Saunders. 2006; 2713-36.
10. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016 Jul 19;11:967-76.
11. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):291-302.
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
13. Başara B, Soytutan İ, Aygün A, Özdemir T, Kulali B, Yentürk G, Uzun S, Kayış B, Pekeriçli A, Kara S, Ünal G. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı Bölüm 3: Morbidite; Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı. Ankara, 2020. ISBN : 978-975-590-854-0. Yayın No: 1240.
14. El Zouhairi M, Charabaty A, Pishvaian MJ. Molecularly targeted therapy for metastatic colon cancer: proven treatments and promising new agents. *Gastrointest Cancer Res* 2011;4(1):15-21.
15. Carlsen L, Huntington KE, El-Deiry WS. Immunotherapy for Colorectal Cancer: Mechanisms and Predictive Biomarkers. *Cancers*. 2022; 14(4):1028.
16. Strum WB. Colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2016;374:1065-75.

17. Fairley KJ, Li J, Komar M, et al. Predicting the risk of recurrent adenoma and incident colorectal cancer based on findings of the baseline colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol* 2014;5:e64.
18. Müller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32.702 veterans. *Ann Intern Med* 1995;123:904-10.
19. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329:1977–81.
20. Jeun JW, Cha JM, Lee JI, Joo KR, Shin HP, Lim JU. Association of gallbladder polyp with the risk of colorectal adenoma. *Intest Res*. 2014 Jan;12(1):48-52.
21. Menzel D. De excrescentiis verrucosocristasis. *Acta Med Berlin* 1721;9:78. Cited by Bacon HE, et al. *J Int Coll Surg* 1957;28: 346–56.
22. Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Jan;34(1):4-11.
23. Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl j, Pellise M, Dekker E, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2014;46(5):435-49.
24. Eide TJ, Stalsberg H. Polyps of the large intestine in Northern Norway. *Cancer* 1978;42:2839–45.
25. Clark JC, Collan Y, Eide TJ, Esteve J, Ewens S, Gibbs NM, et al. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large bowel cancer. *Int J Cancer* 1985;36:179–86.
26. Coode PE, Chan KW, Chan YT. Polyps and diverticula of the large intestine: a necropsy study in Hong Kong. *Gut* 1985;26:1045–53.
27. Johnson DA, Guiney MS, Volpe RJ, Jones DM, Van Ness MM, Chobanian SJ, et al. A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *Am J Gastroenterol* 1990;85:969–75.
28. Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, Ulbright TM, Smith JJ. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology* 1991;100:64–70.
29. DiSario JA, Foutch PG, Mai HD. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic average-risk men. *Am J Gastroenterol* 1991;86:941–9.
30. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G, for the Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:162–8.
31. Rex DK, Helbig CC. High yields of small and flat adenomas with high-definition colonoscopes using either white light or narrow band imaging. *Gastroenterology*. 2007;133(1):42-7.

32. Silva SM, Rosa VF, Santos AC, Almeida RM, Oliveira PG, Sousa JB. Influence of patient age and colorectal polyp size on histopathology findings. *Arq Bras Cir Dig* 2014;27(2):109- 13.
33. Jayadevan R, Anithadevi TS, Sabu S, Venugopalan RP. Prevalence of colorectal polyps: a retrospective study to determine the cut-off age for screening. *Gastroenterol Pancreatol Liver Disord* 2016;3(2):1-5.
34. Waldmann E, Heinze G, Ferlitsch A, Gess II, Sallinger D, Jeschek P, et al. Risk factors cannot explain the higher prevalence rates of precancerous colorectal lesions in men. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1421-9.
35. Bretthauer M, Kaminski MF, Loberg M, Zauber AG, Regula J, Kuipers EJ, et al. Population Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2016;176(7):894-902.
36. JE IJ, van Doorn SC, van der Brug YM, Bastiaansen BA, Fockens P, Dekker E. The proximal serrated polyp detection rate is an easy-to-measure proxy for the detection rate of clinically relevant serrated polyps. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(5):870-7.
37. Erdem L. Kolorektal polip ve kanser taramada türkiye verileri ve önerileri. Erdem L, editör. Kolorektal Polip, Kanser Tarama, Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.9-15.
38. Results of national colorectal cancer screening program in Turkey.
39. Politis DS, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough? *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 7;23(9):1541-1551.
40. Levine DS, Surawicz CM, Spencer GD, et al.. Inflammatory polyposis two years after ischemic colon injury. *Dig Dis Sci*. 1986;31(10):1159–67.
41. Berkowitz D, Bernstein LH. Colonic pseudopolyps in association with amebic colitis. *Gastroenterology*. 1975;68(4 pt 1):786–9.
42. Nebel OT, el-Masry NA, Castell DO, Farid Z, Fornes MF, Sparks HA. Schistosomal disease of the colon: a reversible form of polyposis. *Gastroenterology* 1974; 67(5):939- 43.
43. Uçmak F, Beştaş R, Yalçın K. Kolonun Benign Tümörleri. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2011;4(1):39-49.
44. Ashktorab H, Brim H, Hassan S, Nouraie M, Gebreselassie A, Laiyemo AO, Kibreab A, Aduli F, Latella G, Brant SR, Sherif Z, Habtezion A. Inflammatory polyps occur more frequently in inflammatory bowel disease than other colitis patients. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:170.
45. Hinrichs HR, Goldman H. Localized giant pseudopolyps of the colon. *JAMA*. 1968;205:248–249.
46. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study *Gastroenterology*. 2006 Jun;130(7):1941-9.

47. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):451-9.
48. Shi JL, Lv YH, Huang J, Huang X, Liu Y. Patients with inflammatory bowel disease and post-inflammatory polyps have an increased risk of colorectal neoplasia: A meta-analysis. *World J Clin Cases* 2022; 10(3): 966-984.
49. Bauer VP, Papaconstantinou HT. Management of serrated adenomas and hyperplastic polyps. *Clin Colon Rectal Surg*. 2008 Nov;21(4):273-9.
50. Weston AP, Campbell DR. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:24-28.
51. Isbister WH. Hyperplastic polyps. *Aust N Z J Surg*. 1993;63:175–80.
52. O’Connell BM, Crockett SD. The clinical impact of serrated colorectal polyps. *Clinical Epidemiology* 2017;9:113-25.
53. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1315-29.
54. van der Wath RC, Gardiner BS, Burgess AW, Smith DW. Cell organisation in the colonic crypt: a theoretical comparison of the pedigree and niche concepts. *PLoS One*. 2013 Sep 12;8(9):e73204.
55. Pai RK, Bettington M, Srivastava A, Rosty C. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Mod Pathol*. 2019 Oct;32(10):1390-1415.
56. Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol*. 2004 Jul;57(7):682-6.
57. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumors: digestive system tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2019.
58. Kim JH, Kang GH. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum. *J Pathol Transl Med*. 2020 Jul;54(4):276-289.
59. O’Brien MJ, Yang S, Mack C, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006;30(12):1491-50.
60. Chan TL, et al. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res*. 2003;63(16):4878- 81.
61. Sawyer EJ, et al. Molecular characteristics of serrated adenomas of the colorectum. *Gut*. 2002;51(2):p. 200-6.
62. Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB, Wang Z, Albert PS, Marcus PM, Schoen RE, Cross AJ, Schatzkin A, Lanza E. Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;7(2):192-7.

63. Rex DK, Smith JJ, Ulbright TM, Lehman GA. Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1):317-9.
64. Bensen SP, Cole BF, Mott LA, Baron JA, Sandler RS, Haile R. Colorectal hyperplastic polyps and risk of recurrence of adenomas and hyperplastic polyps. Polyps Prevention Study. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1873-4.
65. Lin OS, Schembre DB, McCormick SE, Gluck M, Patterson DJ, Jiranek GC, Soon MS, Kozarek RA. Risk of proximal colorectal neoplasia among asymptomatic patients with distal hyperplastic polyps. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1113-9.
66. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *J Gen Intern Med* 2003; 18:128.
67. Cone MM. Hamartomatous Polyps and Associated Syndromes. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016 Dec;29(4):330-335.
68. Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 2005 Feb;100(2):476-90.
69. Mesiya S, Ancha HB, Ancha H, et al. Sporadic colonic hamartomas in adults: a retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2005;62(6):886- 91.
70. Jaoude JB, Hallit R, Rassy EE, Abboud B. The role of prophylactic gastrectomy in patients with juvenile polyposis syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43:e42.
71. Katabathina VS, Menias CO, Khanna L, et al. Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics* 2019; 39:1280.
72. Rosty C. The Role of the Surgical Pathologist in the Diagnosis of Gastrointestinal Polyposis Syndromes. *Adv Anat Pathol* 2018; 25:1.
73. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:223.
74. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975; 136:71.
75. Ünlü M. Kolorektal polipozis sendromları: Yeni sınıflama. Özdamar ŞO, editör. *Gastrointestinal Patolojide Yenilikler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.94-102.
76. Hernan I, Roig I, Martin B, et al. De novo germline mutation in the serine-threonine kinase STK11/LKB1 gene associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Genet* 2004; 66:58.
77. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59: 975-86.
78. Vogel T, Schumacher V, Saleh A. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: Presentation of four cases and review of the literature. *Deutsche Peutz-Jeghers-Studiengruppe. Int J Colorectal Dis* 2000;15(2):118-23.

79. Boland CR, Idos GE, Durno C, et al. Diagnosis and Management of Cancer Risk in the Gastrointestinal Hamartomatous Polyposis Syndromes: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2022; 162:2063.
80. Waye JD, Lewis BS, Frankel A, et al: Small colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1988;83:120-122.
81. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin.* 1997 Mar-Apr;47(2):93-112.
82. Magidson JG, Lewin KJ. Diffuse colitis cystica profunda. *Am J Surg Pathol* 1981;5(4):393-9.
83. Wayte DM, Helwig EB. Colitis cystica profunda. *Am J Clin Pathol* 1967;48:159.
84. Qayed E, Srinivasan S, Wehbi M. A Case of Colitis Cystica Profunda in Association With Diverticulitis, *American Journal of Gastroenterology*: January 2011; Volume 106; Issue 1; p 172-173.
85. Levine DS. “Solitary” rectal ulcer syndrome: are “solitary” rectal ulcer syndrome and “localized” colitis cystica profunda analogous syndromes caused by rectal prolapse? *Gastroenterology* 1987;92:243.
86. Braumann C, Menenakos C, Jacobi CA. Pneumatosis intestinalis--a pitfall for surgeons? *Scand J Surg.* 2005;94(1):47-50.
87. Itzkowitz SH, Potack J. Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.2155-76.
88. Shimada M, Ina K, Takahashi H, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis treated with hyperbaric oxygen therapy: usefulness of an endoscopic ultrasonic catheter probe for diagnosis. *Intern Med.* 2001; 40: 896-900.
89. Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H, Herrera L, Mittelman A. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. *Arch Surg* 1987;122:1261.
90. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1272-8.
91. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, et al. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender, and family history. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:825.
92. Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:353.
93. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut* 1982; 23:835.
94. Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hyland LM, et al. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1011-5.

95. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med*. 2002;346:1781-5.
96. Villavicencio RT, Rex DK. Colonic adenomas: Prevalence and incidence rates, growth rates, and miss rates at colonoscopy. *Semin Gastrointest Dis*. 2000;11:185-93.
97. Naini BV, Odze RD. Advanced precancerous lesions (APL) in the colonic mucosa. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013; 7(2):2235-56.
98. Hornick JL, Odze RD. Polyps of the Large Intestine. In: Odze RD, Goldblum JR, eds. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2nd ed. China: SaundersElsevier; 2009. p. 481-533.
99. Bengi G, Topalak Ö. Kolorektal Premalign ve Malign Lezyonlarda Endoskopik Tanı ve Tedavi Yöntemleri. Şanlı UA, editör. *Kolorektal Kanserler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.33-43.
100. Gibson JA, Odze RD. Pathology of premalignant colorectal neoplasia. *Digestive Endoscopy* 2016;28:312-23.
101. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87(2): 159-70.
102. Rex DK, Bond JH, Winawer S, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1296.
103. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98:371.
104. Komuta K, Batts K, Jessurun J, et al. Interobserver variability in the pathological assessment of malignant colorectal polyps. *Br J Surg* 2004; 91:1479.
105. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, Robertson DJ, Shaikat A, Syngal S, Rex DK. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2020 Mar;115(3):415-434.
106. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Incidence of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 4.3 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Sep;23(9):1920-7.
107. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, et al. Risk of progression of advanced adenoma to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840149 screening colonoscopies. *Gut* 2007; 56: 1585-9.
108. Eide TJ. Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population. *Int J Cancer* 1986; 38: 173-176.

109. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, Waye JD, Bond J, Schapiro M, Stewart ET, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993 Apr 1;328(13):901-6.
110. Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar;4(3):343-8.
111. Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L, Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1100-5.
112. Obuch JC, Pigott CM, Ahnen DJ. Sessile serrated polyps: detection, eradication, and prevention of the evil twin. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Mar;13(1):156-70.
113. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(6):524–37.
114. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65–81.
115. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008;32:21–29.
116. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):949-966.e4.
117. Rosty C, Hewett DG, Brown IS, Leggett BA, Whitehall VL. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. *J Gastroenterol* 2013;48(3):287-302.
118. Mezzapesa M, Losurdo G, Celiberto F, Rizzi S, d'Amati A, Piscitelli D, Ierardi E, Di Leo A. Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 18;23(8):4461.
119. Kim SW, et al. A significant number of sessile serrated adenomas might not be accurately diagnosed in daily practice. *Gut Liver*. 2010;4(4):498–502.
120. Tinmouth J, et al. Sessile Serrated Polyps at Screening Colonoscopy: Have They Been Under Diagnosed? *Am J Gastroenterol*. 2014.
121. Øines M, Helsing LM, Bretthauer M, Emilsson L. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(4):419-24.
122. Holme O, Bretthauer M, Eide TJ, Loberg EM, Grzyb K, Loberg M, et al. Longterm risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut*. 2015;64(6):929-36.
123. Gao Q, Tsoi KK, Hirai HW, Wong MC, Chan FK, Wu JC, et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):501-9.

124. Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, et al. Serrated and nonserrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol* 2009;62:516–518.
125. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005;47:32–40.
126. Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol* 2010;63:681–686.
127. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131:1400–1407.
128. Hurlstone DP, Cross SS, Slater R, et al. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut* 2004;53:376–380.
129. Yuyucu Karabulut Y, Savaş B, Kurşun N, Ensar A. Serrated lesions of the appendix: do they differ from their colorectal counterparts?. *Turk J Gastroenterol* 2014;25(1):29–34.
130. Haque T, Greene KG, Crockett SD. Serrated neoplasia of the colon: what do we really know? *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(4):380.
131. Salaria SN, Streppel MM, Lee LA, Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA. Sessile serrated adenomas: high-risk lesions? *Hum Pathol* 2012;43(11):1808–14.
132. Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Kahi CJ, et al. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest Endosc* 2015;81:517–524.
133. IJspeert JEG, de Wit K, van der Vlugt M, et al. Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists. *Endoscopy* 2016;48:740–746.
134. Ohki D, Tsuji Y, Shinozaki T, et al. Sessile serrated adenoma detection rate is correlated with adenoma detection rate. *World J Gastrointest Oncol* 2018;10:82–90.
135. Bettington M, Walker N, Rahman T, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas in contemporary outpatient colonoscopy practice. *Intern Med J* 2017; 47:318–323.
136. Ross WA, Thirumurthi S, Lynch PM, et al. Detection rates of premalignant polyps during screening colonoscopy: time to revise quality standards? *Gastrointest Endosc* 2015;81:567–574.
137. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut*.2017;66:97–106.
138. Liu C, Walker NI, Leggett BA, Whitehall VL, Bettington ML, Rosty C. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immuno-histochemistry. *Mod Pathol.* 2017;30:1728–1738.

139. Yang JF, Tang S-J, Lash RH, Wu R, Yang Q. Anatomic distribution of sessile serrated adenoma/polyp with and without cytologic dysplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:388–393.
140. Burgess NG, Pellise M, Nanda KS, Hourigan LF, Zanati SA, Brown GJ, Singh R, Williams SJ, Raftopoulos SC, Ormonde D, Moss A, Byth K, P'Ng H, McLeod D, Bourke MJ. Clinical and endoscopic predictors of cytological dysplasia or cancer in a prospective multicentre study of large sessile serrated adenomas/polyps. *Gut*. 2016 Mar;65(3):437-46.
141. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50(1):113-30.
142. Lu FI, van Niekerk de W, Owen D, Tha SP, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:927-34.
143. He X, Hang D, Wu K, Naylor J, Drew DA, Giovannucci EL, Ogino S, Chan AT, Song M. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2020 Mar;158(4):852-861.e4.
144. IJspeert JEG, Bevan R, Senore C, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut* 2017;66:1225-1232.
145. IJspeert JEG, van Doorn SC, van der Brug YM, et al. The proximal serrated polyp detection rate is an easy-to-measure proxy for the detection rate of clinically relevant serrated polyps. *Gastrointest Endosc* 2015;82:870-7.
146. Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:42-6.
147. Bettington ML, Walker NI, Rosty C, et al.. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol* 2015;28:414–27.
148. Kim MJ, Lee EJ, Suh JP, Chun SM, Jang SJ, Kim DS, Lee DH, Lee SH, Youk EG. Traditional serrated adenoma of the colorectum: clinicopathologic implications and endoscopic findings of the precursor lesions. *Am J Clin Pathol*. 2013 Dec;140(6):898-911.
149. Wiland HO 4th, Shadrach B, Allende D, Carver P, Goldblum JR, Liu X, Patil DT, Rybicki LA, Pai RK. Morphologic and molecular characterization of traditional serrated adenomas of the distal colon and rectum. *Am J Surg Pathol*. 2014 Sep;38(9):1290-7.
150. Anderson JC, Srivastava A. Colorectal Cancer Screening for the Serrated Pathway. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020 Jul;30(3):457-478.
151. Carballal S, Rodriguez-Alcalde D, Moreira L, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 2016;65:1829-1837.

152. IJspeert JEG, Rana SA, Atkinson NS, et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut* 2017;66:278-284.
153. Rodriguez-Alcalde D, Carballal S, Moreira L, et al. High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome. *Endoscopy* 2019;51:142-151.
154. Bleijenberg AG, JE IJ, van Herwaarden YJ, et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: results from a prospective 5-year international cohort study. *Gut* 2019;1-10.
155. Boparai KS, Mathus- Vliegen eM, Koornstra JJ, et al. increased colorectal cancer risk during follow- up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010;59:1094–100.
156. Dekker E, Bleijenberg A, Balaguer F; Dutch-Spanish-British Serrated Polyposis Syndrome collaboration. Update on the World Health Organization Criteria for Diagnosis of Serrated Polyposis Syndrome. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1520-1523.
157. van Herwaarden YJ, Verstegen MH, Dura P, Kievit W, Drenth JP, Dekker E, et al. Low prevalence of serrated polyposis syndrome in screening populations: a systematic review. *Endoscopy*. 2015;47(11):1043–9.
158. Biswas S, Ellis AJ, Guy R, Savage H, Madronal K, East JE. High prevalence of hyperplastic polyposis syndrome (serrated polyposis) in the NHS bowel cancer screening programme. *Gut*. 2013;62(3):475.
159. Moreira L, Pellise M, Carballal S, Bessa X, Ocana T, Serradesanferm A, et al. High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut*. 2013;62(3):476–7.
160. Colussi D, Zagari RM, Morini B, Fabbri M, Montale A, Hassan C, et al. Prevalence of serrated polyposis syndrome in an FIT-based colorectal cancer screening cohort in Italy. *Gut*. 2017;66(8):1532–3.
161. Gupta S, Provenzale D, Llor X, Halverson AL, Grady W, Chung DC, Hraldsdottir S, Markowitz AJ, Slavin TP, Hampel H, Ness RM, Weiss JM, Ahnen DJ, Chen LM, Cooper G, Early DS, Giardiello FM, Hall MJ, Hamilton SR, Kanth P, Klapmen JB, Lazenby AJ, Lynch PM, Mayer RJ, Mikkelsen J, Peter S, Regenbogen SE, Dwyer MA, Ogba N. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:1032–41.
162. Itzkowitz SH, Potack J. Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016. p.2213-47.
163. Soetikno R, Friedland S, Kaltenbach T, Chayama K, Tanaka S. Nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms. *Gastroenterology* 2006;130:566.
164. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008;299:1027.

165. Ersoy Ö. Kolorektal poliplerin endoskopik sınıflamaları. Erdem L, editör. Kolorektal Polip, Kanser Tarama, Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.24-31.
166. Bersentes K, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS. Lack of spontaneous regression of tubular adenomas in two years of follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1117.
167. Murino A, Hassan C, Repici A. The diminutive colon polyp: biopsy, snare, leave alone? *Curr Opin Gastroenterol.* 2016 Jan;32(1):38-43.
168. Hassan C, Repici A, Zullo A, Kanakadandi V, Sharma P. Colonic polyps: are we ready to resect and discard? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2013 Jul;23(3):663-78.
169. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191–200.
170. Lieberman D, Moravec M, Holub J, et al. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008;135:1100–5.
171. Rex DK, Overhiser AJ, Chen SC, et al. Estimation of impact of American College of Radiology recommendations on CT colonography reporting for resection of high-risk adenoma findings. *Am J Gastroenterol* 2009;104:149–53.
172. Gupta N, Bansal A, Rao D, et al. Prevalence of advanced histological features in diminutive and small colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1022–30.
173. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
174. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134(2):388-95.
175. Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(1):92-104.
176. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(7):725-31.
177. Anderson JC, Rangasamy P, Rustagi T, Myers M, Sanders M, Vaziri H, et al. Risk factors for sessile serrated adenomas. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(8):694-9.
178. Shin A, Hong CW, Sohn DK, Chang Kim B, Han KS, Chang HJ, et al. Associations of cigarette smoking and alcohol consumption with advanced or multiple colorectal adenoma risks: a colonoscopy-based case-control study in Korea. *Am J Epidemiol.* 2011;174(5):552-62.
179. Davenport JR, Su T, Zhao Z, Coleman HG, Smalley WE, Ness RM, et al. Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Gut.* 2016.

180. Burnett-Hartman AN, Passarelli MN, Adams SV, Upton MP, Zhu LC, Potter JD, Newcomb PA. Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site. *Am J Epidemiol*. 2013 Apr 1;177(7):625-37.
181. Mostofsky E, Mukamal KJ, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Rimm EB. Key Findings on Alcohol Consumption and a Variety of Health Outcomes From the Nurses' Health Study. *Am J Public Health*. 2016 Sep;106(9):1586-91.
182. Shrubsole MJ, Wu H, Ness RM, Shyr Y, Smalley WE, Zheng W. Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am J Epidemiol*. 2008 May 1;167(9):1050-8.
183. Ben Q, An W, Jiang Y, Zhan X, Du Y, Cai QC, et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;142(4):762.
184. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(1):11-24.
185. Willett WC. Epidemiologic studies of diet and cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1990;7(2-3):93-7.
186. Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control*. 2013;24(4):611-27.
187. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011 Mar 1;104(5):882-5.
188. Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011;343:d6617.
189. Egeberg R, Olsen A, Loft S, Christensen J, Johnsen NF, Overvad K, et al. Intake of wholegrain products and risk of colorectal cancers in the Diet, Cancer and Health cohort study. *Br J Cancer*. 2010;103(5):730-4.
190. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD003548.
191. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Malesci A, Danese S. Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4594-603.
192. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(4):256-66.
193. Szyłberg Ł, Janiczek M, Popiel A, Marszałek A. Expression of COX-2, IL-1 β , TNF- α and IL4 in epithelium of serrated adenoma, adenoma and hyperplastic polyp. *Arch Med Sci* 2016;12(1):172-8.

194. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029.
195. Wei EK, Giovannucci E, Wu K. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 108:433.
196. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
197. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Koukoulis G, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3484-9.
198. Shao T, Yang YX. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1813-20.
199. Schernhammer ES, Leitzmann MF, Michaud DS, Speizer FE, Giovannucci E, Colditz GA, Fuchs CS. Cholecystectomy and the risk for developing colorectal cancer and distal colorectal adenomas. *Br J Cancer* 2003; 88: 79-83.
200. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001; 121:542.
201. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105:130.
202. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:160.
203. Tocchi A, Basso L, Costa G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surg Today* 1996; 26:101.
204. Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis. *World J Surg*. 2012 Sep;36(9):2202-9.
205. Chen Y, Wang Z. [Cholelithiasis and cholecystectomy for colorectal cancer: a retrospective analysis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1998 Nov;36(11):649-51.
206. Polychronidis G, Wang K, Lo CH, Wang L, He M, Knudsen MD, Wu K, Joshi AD, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT, Song M. Gallstone Disease and Risk of Conventional Adenomas and Serrated Polyps: A Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Dec;30(12):2346-2349.
207. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2059-72.
208. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, Shaikat A. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol*. 2010 May;105(5):1189-95.
209. Gadgil R, Barthelemy J, Lewis T, Leffak M. Replication stalling and DNA microsatellite instability. *Biophys Chem*. 2017 Jun;225:38-48.
210. Patel SG, May FP, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gross SA, Jacobson BC, Shaikat A, Robertson DJ. Updates on age to start and stop colorectal cancer screening: recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2022 Jan;95(1):1-15.
211. Burt RW: Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119:837-853.

212. Kalbi DP, Bapatla A, Chaudhary AJ, Bashar S, Iqbal S. Surveillance of Gallbladder Polyps: A Literature Review. *Cureus*. 2021 Jul 2;13(7):e16113.
213. McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman HG. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2844- 52.
214. Lam R, Zakko A, Petrov JC, Kumar P, Duffy AJ, Muniraj T. Gallbladder Disorders: A Comprehensive Review. *Dis Mon*. 2021 Jul;67(7):101130.
215. Jørgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder: a prevalence study. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:281–6.
216. Segawa K, Arisawa T, Niwa Y, Suzuki T, Tsukamoto Y, Goto H, et al. Prevalence of gallbladder polyps among apparently healthy Japanese: ultrasonographic study. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:630–3.
217. Pandey M, Khatri AK, Sood BP, et al. "Cholecystosonographic evaluation of the prevalence of gallbladder diseases a university hospital experience." *Clinical imaging* 20.4 (1996): 269-272.
218. Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:2066–8.
219. Okamoto M, Yamagata Z, Takeda Y, Yoda Y, Kobayashi K, Fujino MA. Therelationship between gallbladder disease and smoking and drinking habitsin middle-aged Japanese. *J Gastroenterol*. 2002;37:455–62.
220. Lin WR, Lin DY, Tai DI, Hsieh SY, Lin CY, Sheen IS, et al. Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: analysis of 34669 cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:965–9.
221. Kratzer W, Schmid A, Akinli AS, Thiel R, Mason RA, Schuler A, Haenle MM:Gallenblasenpolypen: Prävalenz und Risikofaktoren. *Gallbladder Polyps:Prevalence and Risk Factors*. *Ultraschall in Med* 2011;32:68–73.
222. Park EJ, Lee HS, Lee SH, Chun HJ, Kim SY, Choi YK, Ryu HJ, Shim KW. Association between metabolic syndrome and gallbladder polyps in healthy Korean adults. *J Korean Med Sci*. 2013 Jun;28(6):876-80.
223. Choi YS, Do JH, Seo SW, Lee SE, Oh HC, Min YJ, Kang H. Prevalence and Risk Factors of Gallbladder Polypoid Lesions in a Healthy Population. *Yonsei Med J*. 2016 Nov;57(6):1370-5.
224. Sun XJ, Shi JS, et al. Diagnosis and treatment of polipoid lesions of the gallbladder: report of 194 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004;3:591–594.
225. Moriguchi H, Tazawa J, Hayashi Y, Takenawa H, Nakayama E, Marumo F, et al. Natural history of polypoid lesions in the gall bladder. *Gut*. 1996;39(6):860-2.
226. Ozmen MM, Patankar RV, et al. Correspondence. *Epidemiology of gallbladder polyps*. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29:480.
227. Orloff MJ, Charters AC. Tumors of the gallbladder and bile ducts. In: Bockus HL, ed. *Gastroenterology*. Vol. 3. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1976: 831 –42.

228. Zheng Y, Bai X, Yao G, Liu L, Fei L. Risk factors of gallbladder polyps formation in east Asian population: a meta-analysis and systematic review. *Asian J Surg.* 2020;43(1):52–9.
229. Xu A, Zhang Y, Hu H, Zhao G, Cai J, Huang A. Gallbladder Polypoid-lesions: what are they and how should they be treated? A single-center experience based on 1446 cholecystectomy patients. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(11):1804–12.
230. Shin SR, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Rhee JC, Jang KT, Kim SH, Choi DW. Can the growth rate of a gallbladder polyp predict a neoplastic polyp? *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(9):865–8.
231. Lee H, Kim K, Park I, Cho H, Gwak G, Yang K, Bae BN, Kim HJ, Kim YD. Preoperative predictive factors for gallbladder cholesterol polyp diagnosed after laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of gallbladder. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2016;20(4):180–6.
232. Kim HS, Cho SK, Kim CS, Park JS. Big data and analysis of risk factors for gallbladder disease in the young generation of Korea. *PLoS One.* 2019;14(2):e211480.
233. Wu T, Sun Z, Jiang Y, Yu J, Chang C, Dong X, Yan S. Strategy for discriminating cholesterol and premalignancy in polypoid lesions of the gallbladder: a single-Centre, retrospective cohort study. *ANZ J Surg.* 2019;89(4):388–92.
234. Mao YS, Mai YF, Li FJ, et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polypoid lesions in Chinese petrochemical employees. *World J Gastroenterol.* 2013;19(27):4393e4399.
235. Xu Q, Tao LY, Wu Q, et al. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population. *HPB.* 2012;14(6):373e381.
236. Lee YJ, Park KS, et al. Shifting prevalence of gallbladder polyps in Korea. *J Korean Med Sci.* 2014;29:1247–1252.
237. Yao G, Bai X, Yang C, Liu L, Zhou Z, Huang Y, Zheng Y. Analysis of risk factors for gallbladder polyp formation - A retrospective study based on serial ultrasounds. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep;32(9):1154-1159.
238. Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, Cho JH, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):219-22.
239. Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J, Khan S, Ranganathan K, Kummaraganti S, et al. The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(1):48-51.
240. Csendes A, Burgos AM, Csendes P, Smok G, Rojas J. Late follow-up of polypoid lesions of the gallbladder smaller than 10 mm. *Ann Surg.* 2001;234(5):657-60.
241. Ito H, Hann LE, D'Angelica M, Allen P, Fong Y, Dematteo RP, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and followup. *J Am Coll Surg.* 2009;208(4):570-5.

242. Corwin MT, Siewert B, Sheiman RG, Kane RA. Incidentally detected gallbladder polyps: is follow-up necessary?--Long-term clinical and US analysis of 346 patients. *Radiology*. 2011;258(1):277-82.
243. Collett JA, Allan RB, Chisholm RJ, Wilson IR, Burt MJ, Chapman BA. Gallbladder polyps: prospective study. *Journal Of Ultrasound In Medicine: Official Journal Of The American Institute Of Ultrasound In Medicine*. 1998;17(4):207-11.
244. Kratzer W, Haenle MM, Voegtli A, Mason RA, Akinli AS, Hirschbuehl K, et al. Ultrasonographically detected gallbladder polyps: a reason for concern? A seven-year follow-up study. *BMC Gastroenterol*. 2008;8(41):8-41.
245. Colecchia A, Larocca A, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Di Biase AR, Azzaroli F, et al. Natural history of small gallbladder polyps is benign: evidence from a clinical and pathogenetic study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):624-9.
246. He ZM, Hu XQ, Zhou ZX. Consideration on indications for surgery in patients with polypoid lesion of the gallbladder. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2002;22(10):951-2.
247. Yamin Z, Xuesong B, Guibin Y, Liwei L, Fei L. Risk factors of gallbladder polyps formation in East Asian population: A meta-analysis and systematic review. *Asian J Surg*. 2020 Jan;43(1):52-59.
248. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. *Arch Pathol*. 1970 Nov;90(5):423-32.
249. Weedon, D. Benign mucosal polyps. In *pathology of the gallbladder*, Mason, New York 1984. P.195.
250. Laitio M. Histogenesis of epithelial neoplasms of human gall bladder I and II. *PatholRes Pract* 1983; 178:51-66.
251. Salmenkivi K. Cholesterosis of the gall-bladder. A clinical study based on 269 cholecystectomies. *Acta Chir Scand Suppl*. 1964;105:SUPPL 324:1-93.
252. Feldman M, Feldman M Jr. Cholesterosis of the gallbladder; an autopsy study of 165 cases. *Gastroenterology*. 1954 Nov;27(5):641-8.
253. Adsay NV. Gallbladder, Extrahepatic Biliary Tree, And Ampulla In: Mills S, Carter D, Reuter V, Greenson J, Stoler M, Oberman H. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins; 2004;38:1775- 1828.
254. Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39(2):359–367, x.
255. Mellnick VM, Menias CO, Sandrasegaran K, Hara AK, Kielar AZ, Brunt EM, Doyle MB, Dahiya N, Elsayes KM. Polypoid lesions of the gallbladder: disease spectrum with pathologic correlation. *Radiographics*. 2015 Mar-Apr;35(2):387-99.
256. Yu Z, Yang C, Bai X, Yao G, Qian X, Gao W, Huang Y, Tian X, Cheng S, Zheng Y. Risk factors for cholesterol polyp formation in the gallbladder are closely related to lipid metabolism. *Lipids Health Dis*. 2021 Mar 22;20(1):26.

257. Yamin Z, Xuesong B, Zhen Z, Yue H, Liwei L, Fei L. Correlation of dyslipidemias and gallbladder polyps-A large retrospective study among Chinese population. *Asian J Surg* 2019.
258. Maeyama R, Yamaguchi K, Noshiro H, et al. A large inflammatory polyp of the gallbladder masquerading as gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol* 1998; 33:770.
259. N. Golse, M. Lewin, A. Rode, M. Sebagh, J.-Y. Mabrut. Gallbladder adenomyomatosis: Diagnosis and management, *Journal of Visceral Surgery*. Volume 154, Issue 5, 2017; Pages 345-353.
260. von Rokitsansky C. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*. Vol II. Vienna: Braumiller & Seidal; 1842:1-374.
261. Aschoff L. Bemerkungen zur pathologischen Anatomie des cholelithiasis und Cholecystitis. *Verh Dtsch Pathol Ges* 1905;9:41.
262. Joshi JK, Kirk L. Adenomyomatosis. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021.
263. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. *Atlas of tumor pathology*, 3rd series, fascicle 27. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 2000.
264. Ootani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T. Relationship between gallbladder carcinoma and the segmental type of adenomyomatosis of the gallbladder. *Cancer* 1992;69:2647—52.
265. Nishimura A, Shirai Y, Hatakeyama K. Segmental adenomyomatosis of the gallbladder predisposes to cholecystolithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(5):342-7.
266. Williams I, Slavin G, Cox A, Simpson P, de Lacey G, The British Institute of Radiology. Diverticular disease (adenomyomatosis) of the gallbladder: a radiological-pathological survey. *Br J Radiol* 1986;59:29—34.
267. Lee KF, Hung EHY, Leung HHW, Lai PBS. A narrative review of gallbladder adenomyomatosis: what we need to know. *Ann Transl Med*. 2020 Dec;8(23):1600.
268. Bonatti M, Vezzali N, et al. Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings, tricks and pitfalls. *Insights Imaging* 2017;8:243-253.
269. Kim JH, Jeong IH, Han JH, et al. Clinical/pathological analysis of gallbladder adenomyomatosis; type and pathogenesis. *Hepatogastroenterology* 2010;57:420-5.
270. S. Tanno, T. Obara, H. Maguchi, et al. Association between anomalous pancreaticobiliary ductal union and adenomyomatosis of the gall-bladder. *J Gastroenterol Hepatol*, 13 (1998), pp. 175-180.
271. L.Y. Chang, H.P. Wang, M.S. Wu, et al. Anomalous pancreaticobiliary ductal union – an etiologic association of gallbladder cancer and adenomyomatosis. *Hepatogastroenterology*, 45 (1998), pp. 2016-2019.

272. Pang L, Zhang Y, Wang Y, Kong J. Pathogenesis of gallbladder adenomyomatosis and its relationship with early-stage gallbladder carcinoma: an overview. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(6):e7411.
273. Aldridge MC, Bismuth H. Gallbladder cancer: the polyp-cancer sequence. *Br J Surg* 1990; 77:363.
274. Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39:359–67.
275. Perez-Montiel D, Mucientes F, Spencer L, Klaassen R, Suster S. Polypoid leiomyosarcoma of the gallbladder: study of a case associated with adenomyomatous hyperplasia. *Ann Diagn Pathol.* 2004;8:358–63.
276. Bilhartz LE. Polyps of the gallbladder. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2002, p. 1125-1130.
277. Kozuka S, Tsubone M, et al. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982;50:2226-2234.
278. Gouma DJ. When are gallbladder polyps malignant? *HPB Surg.* 2000;11:428-430.
279. Vijayakumar A, Vijayakumar A, et al. Early diagnosis of gallbladder carcinoma: An algorithm approach. *ISNR Radiology*, 2013.
280. Dilek ON, Karasu S, Dilek FH. Diagnosis and treatment of gallbladder polyps: current perspectives. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9:40–8.
281. Persley KM. Gallbladder Polyps. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2005 Apr;8(2):105-108.
282. Gençosmanoğlu R, Tahan V, Kurtkaya- Yapıcıer O. Safra kesesi kanseri: etyopatogenez, tanı yöntemleri, evreleme, tedavi modaliteleri ve prognoza güncel bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7:157-169.
283. Zhang WJ, Xu GF, Zou XP, et al. Incidental gallbladder carcinoma diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2009;33:2651-6.
284. Yu MH, Kim YJ, Park HS, Jung SI. Benign gallbladder diseases: Imaging techniques and tips for differentiating with malignant gallbladder diseases. *World J Gastroenterol.* 2020 Jun 14;26(22):2967-2986.
285. Joo I, Lee JY, Kim JH, et al. Differentiation of adenomyomatosis of the gallbladder from early-stage, wall-thickening-type gallbladder cancer using high-resolution ultrasound. *Eur Radiol.* 2013; 23:730-38.
286. Zielinski MD, Atwell TD, Davis PW, Kendrick ML, Que FG. Comparison of surgically resected polypoid lesions of the gallbladder to their pre-operative ultrasound characteristics. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:19–25.
287. Akyürek N, Salman B, Irkörüçü O, Sare M, Tatlıcioğlu E. Ultrasonography in the diagnosis of true gallbladder polyps: the contradiction in the literature. *HPB (Oxford).* 2005;7:155-8.
288. Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, Albayrak L, Uğurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery.* 2000 Jun;127:622-7.

289. Ozdemir A, Ozenc A, Bozoklu S, Coşkun T. Ultrasonography in the diagnosis of gallbladder polyps. *Br J Surg* 1993; 80: 345.
290. Jones-Monahan KS, Gruenberg JC, Finger JE, Tong GK. Isolated small gallbladder polyps: an indication for cholecystectomy in symptomatic patients. *Am Surg* 2000; 66: 716-719.
291. Ake Andren Sanberg. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. *N Am J Med. Sci.* 2012;4(5):203–11.
292. Irie H, Kamochi N, Nojiri J, Egashira Y, Sasaguri K, Kudo S. High b-value diffusion-weighted MRI in differentiation between benign and malignant polypoid gallbladder lesions. *Acta Radiol.* 2011;52(3):236-40.
293. Cheon YK, Cho WY, Lee TH et al. Endoscopic ultrasonography does not differentiate neoplastic from nonneoplastic small gallbladder polyps. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2361-2366.
294. Babu BI, Dennison AR, Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400:455–62.
295. Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9(2):256-60.
296. Ito H, Matros E, Brooks DC, Osteen RT, Zinner MJ, Swanson RS, et al. Treatment outcomes associated with surgery for gallbladder cancer: a 20-year experience. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(2):183-90.
297. Trivedi V, Gumaste VV, Liu S, Baum J. Gallbladder cancer: adenoma-carcinoma or dysplasia-carcinoma sequence? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2008;4:735–7.
298. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1138.
299. Bhatt NR, Gillis A, Smoothey CO, et al. Evidence based management of polyps of the gall bladder: A systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon* 2016; 14:278.
300. Sarkut P, Kilicturgay S, Ozer A, et al. Gallbladder polyps: factors affecting surgical decision. *World J Gastroenterol* 2013; 19:4526.
301. Wiles R, Varadpande M, Muly S, Webb J. Growth rate and malignant potential of small gallbladder polyps—systematic review of evidence. *Surgeon.* 2014;12(4):221-6.
302. Park JK, Yoon YB, Kim YT, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH et al. Management strategies for gallbladder polyps: is it possible to predict malignant gallbladder polyps? *Gut Liver.* 2008;2(2):88-94.
303. Mainprize KS, Gilbert JM, Gould SWT. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. *British Journal of Surgery.* 2000;87(4):414-7.
304. Elmasry M, Lindop D, Dunne DF, Malik H, Poston GJ, Fenwick SW. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review. *Int J Surg.* 2016 Sep;33 Pt A:28-35.

305. Ishikawa O, Ohhigashi H, Imaoka S, et al. The difference in malignancy between pedunculated and sessile polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1386.
306. Kwon W, Jang JY, Lee SE, Hwang DW, Kim SW. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci.* 2009;24:481–7.
307. Foley KG, Lahaye MJ, Thoeni RF, Soltes M, Dewhurst C, Barbu ST, Vashist YK, Rafaelsen SR, Arvanitakis M, Perinel J, Wiles R, Roberts SA. Management and follow-up of gallbladder polyps: updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE. *Eur Radiol.* 2022 May;32(5):3358-3368.
308. Hong SN, Lee TY, Yun SC. The Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Gallbladder Diseases. *J Korean Med Sci.* 2015 Sep;30(9):1288-94.
309. Lee KC, Jeng WJ, Hsu CM, Kuo CJ, Su MY, Chiu CT. Gallbladder Polyps Are Associated with Proximal Colon Polyps. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 Sep 12;2019:9832482.
310. Lee T, Yun KE, Chang Y, Ryu S, Park DI, Choi K, Jung YS. Risk of Colorectal Neoplasia According to Fatty Liver Severity and Presence of Gall Bladder Polyps. *Dig Dis Sci.* 2016 Jan;61(1):317-24.
311. Maskarinec G, et al. Excess body weight and colorectal cancer survival: themultiethnic cohort. *Cancer Causes Control.* 2015;26(12):1709–18.
312. Demirci Ş, Gün C. Adipoz doku ve adipoz dokudan salgılanan bazı proteinler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2017; 5(2): 155-179.
313. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology.* 1990 Feb;98(2):464-9.
314. Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005;41:2060-2070.
315. Kim YT, Kim J, Jang YH, Lee WJ, Ryu JK, Park YK, Kim SW, Kim WH, Yoon YB, Kim CY. Genetic alterations in gallbladder adenoma, dysplasia and carcinoma. *Cancer Lett.* 2001 Aug 10;169(1):59-68.
316. Watanabe M, Asaka M, Tanaka J, Kurosawa M, Kasai M, Miyazaki T. Point mutation of K-ras gene codon 12 in biliary tract tumors. *Gastroenterology.* 1994 Oct;107(4):1147-53.