

Duktal Karsinoma İn Situ : Geriye yönelik bir değerlendirme

DUCTAL CARCINOMA IN SITU : A RETROSPECTIVE STUDY

Dr.Serdar SAYDAM*, Dr.Nazif ERKAN*, Dr.Pınar BALCI**, Dr.Tarık KUZHAN*,
Dr.Tülay CANDA***, Dr.Ömer HARMANCIOĞLU*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, (*) Genel Cerrahi ABD, (**)Radyoloji ABD,
(***) Patoloji ABD, İZMİR

ÖZET

Amaç: Bu çalışma kliniğimizde duktal karsinoma in situ tanısı ile tedavi edilen olgulardaki klinik ve patolojik özellikleri, uygulanan tedavi seçeneklerini ve sonuçlarını irdelemek amacıyla yapıldı.

Durum Değerlendirmesi: Son 20 yıldır görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, mammografinin rutin görüntüleme yöntemi haline gelmesi ve iğneyle işaretleme biopsisinin yaygınlaşması sonucu duktal karsinoma in situ nadir rastlanan bir lezyon olmaktan çıkıp, tüm meme karsinomları içinde %25'lere ulaşmıştır.

Yöntem: Ocak 1986-Aralık 1996 tarihleri arasında 16 duktal karsinoma in situ tanısı almış olgular yaş, semptom, fizik muayene bulguları, mammografi ve ultrasonografik özellikleri, uygulanan cerrahi yöntem, cerrahi dışı ek tedaviler ve klinik izlemleri geriye yönelik değerlendirildi.

Çıkarımlar: Olguların tamamı kadın olup, yaşları 30-65 (ortalama 43) arasında değişmekte idi. Onbir olgu nonpalpabl mammografik lezyona sahipti. Histopatolojik olarak duktal karsinoma in situ tanısı kesinleşen 7 olguya modifiye radikal mastektomi, 3 olguya geniş eksizeyon ve koltukaltı diseksiyonu, 6 olguya da geniş eksizeyon uygulandı. Geniş eksizeyon ve koltukaltı diseksiyon uygulanan hastaların tümüne radyoterapi uygulandı. Hastaların izlem süreleri modifiye radikal mastektomi yapılan grupta ortalama 44 ay (7-77 ay), geniş eksizeyon ve koltukaltı diseksiyon yapılan grupta 39 ay (23-51 ay), geniş eksizeyon yapılan grupta ise 27 aydır (6-38 ay). İzlem süresinde lokal nüks ve metastaz saptanmadı.

Sonuç: Günümüzde sık karşılaşılan bir patoloji olmaya başlayan duktal karsinoma in situ olgularının tedavi seçiminde bireysel değerlendirmelerden öteye geçilerek, bir tedavi protokolunun oluşturulmasının gerekli olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler : Duktal karsinoma in situ, tedavi seçenekleri

SUMMARY

In this study the clinical and pathological properties as well as treatment modalities and outcomes of the patients diagnosed as isolated ductal carcinoma in situ in our clinic is presented. Ductal carcinoma in situ has become an easily recognized lesion owing to the recent developments in imaging techniques and widespread use of mammography and needle guided breast biopsy, consisting 25% of all breast cancers. 16 patients diagnosed as ductal carcinoma in situ between January 1986 and December 1996 are retrospectively studied in terms of age, symptoms, physical examination findings, mammographical and ultrasound findings, surgical and adjunctive treatments and follow up. All patients were women, between age of 30 and 65 (mean 43). Needle guided breast biopsy was done in 11 patients who had mammographic lesion on their screening mammography. Surgical treatments were modified radical mastectomy in 7 cases, wide excision and axillary

dissection with radiotherapy in 3 cases and wide excision only in 6 cases. Local recurrence and distant metastasis was not observed in patients treated with modified radical mastectomy during 7-77 (mean 44) months follow up. Wide excision with radiotherapy group during 23-51 (mean 39) months follow up and wide excision during 6-38 (mean 27) months follow up had no recurrence or metastasis also. We concluded that a standardized treatment of ductal carcinoma in situ should be developed instead of individual treatment choices since the number of in situ ductal carcinoma cases has been increasing.

Keywords: Ductal carcinoma in situ, treatment modalities

Duktal karsinoma in situ (DKİS) ilk kez 1932 yılında Broders tarafından duktal bazal membranı geçmeden meydana gelen malin değişim olarak tarif edilmiştir (1). Son 20 yıldır mammoğrafik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler DKİS'yu nadir rastlanan bir patoloji olmaktan çıkarıp, yaklaşık tüm meme karsinomları içindeki oranını %25'e ulaştırmıştır (2). DKİS aslında heterojen bir grup patolojinin genel adıdır. 1980 öncesine kadar daha yaygın olarak uygulanan geleneksel tedavi modifiye radikal mastektomi (MRM) iken (3), 1980'lerden sonra invaziv karsinomlardaki tedavi seçeneklerine konservatif yaklaşımın girmesiyle DKİS' de uygulanacak tedavi en çok tartışılan konulardan biri haline gelmiştir (4).

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD'da DKİS'ların klinik, patolojik özelliklerini ve uygulanan tedavi seçeneceklerini irdelemek amacıyla planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde Ocak 1986-Aralık 1996 tarihleri arasında müracaat eden 351 meme malinitesinden DKİS tanısı alan 16 olgu (%4.5) geriye yönelik olarak incelendi. Tüm olgular yaşları 30-65 (ortalama 43) arasında değişen kadın hastalar idi. Hastalar; semptomlar, fizik muayene bulguları, mammoografi (MG) ve ultrasonografi (USG) bulguları, uygulanan cerrahi ve cerrahi dışı tedaviler, klinik izlemleri açısından ele alındı. Çalışmaya Paget hastalığıyla birlikte olan DKİS olguları dahil edilmedi.

Fizik muayenede kitle saptanan 4 olguya eksizyonel biopsi, mammoğrafik lezyonu palpabl olmayan 11 olguya iğneyle işaretleme biopsisi (İİB), kanlı meme başı akıntısı olan bir olgu-ya da subareolar eksplorasyon yapıldı. Kanlı meme başı akıntısı olan olguda mammoografi ve ultrasonografide patoloji saptanmadı. Tek bir lokalizasyondan olması nedeniyle subareolar eksplorasyon yapıldı. Tanıda ince iğne aspirasyon

biopsisi ve frozen kullanılmadı. DKİS tanısı kesinleştikten sonra tüm hastalara karaciğer ultrasonografisi, akciğer grafisi, tüm vücut kemik sintigrafisi, karaciğer fonksiyon testleri yapılarak ön evrelendirme yapıldı.

Sınırlı cerrahi uygulanan hastalarda mammoğrafik olarak birden fazla kadranda mikrokalsifikasyon olmaması, merkezi yerleşimli olmaması, cerrahi sınırın salim olması, meme/tümör oranı uygunluğu esas alındı. Olgular 3 gruba ayrıldı.

1. grup MRM, 2. grup geniş eksizyon ve koltukaltı diseksiyona ilave olarak radyoterapi uygulanan 3. grup ise sadece geniş eksizyon uygulanan hastalardan oluşturuldu.

SONUÇLAR

Olgulardan 3'ünde memede kitle, birinde kitle ve kanlı memebaşı akıntısı, birinde kanlı memebaşı akıntısı, 11'inde ise yıllık mammoğrafik izlemde nonpalpabl mammoğrafik lezyon saptandı. Tanı amacıyla memede kitle, kitle ve kanlı memebaşı akıntısı saptanan olgulara eksizyonel biopsi uygulandı. Tek bir lokalizasyondan kanlı memebaşı akıntısı olan, mammoografi ve ultrasonografisinde patoloji saptanamayan olguya subareolar eksplorasyon yapıldı. Sitolojik tetkik ve galaktografi düşünülmeydi. Nonpalpabl mammoğrafik lezyon saptanan 11 olguya ise İİB uygulandı. Palpe edilemeyen mammoğrafik lezyon saptanan 2 olguda distorsiyone meme dokusu, 9 olguda mikrokalsifikasyon saptandı. Gruplaşma eğilimi gösterme, yüksek dansiteli ve virgülvari şekilli olma malin olma olasılığı yüksek mikrokalsifikasyonlar olarak kabul edildi. 1. gruptaki hastaların tümüne MRM uygulandı. Bu olguların semptomları, fizik muayene, mammoografi ve USG özellikleri Tablo 1'de özetlendi. 1. gruptaki 4 hastaya doğrudan cerrahin MRM önerisi, bir olguya da mammoğrafide çoğul mikrokalsifikasyon, saptanması nedeniyle MRM uygulandı. Eksizyonel biopsi sonrası bir olguda komedo tip DKİS ve yüksek greyt, bir olguda da

TABLO 1: MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİ YAPILAN GRUP

Hasta	Semptom	Fizik Muayene	Mammografi ve USG	Biyopsi Çeşidi
1	Yok	Normal	Distorsiyone meme dokusu	İİB
2	Yok	Normal	Multisentrik mikrokalsifikasyon	İİB
3	Yok	Normal	Fokal mikrokalsifikasyon	
4	Yok	Normal	Fokal mikrokalsifikasyon	
5	Kanlı memebaşı akıntısı	Lokalize bir bölgeden basınçlı kanlı akıntı	Normal	Subareolar eksplorasyon
6	Kanlı memebaşı akıntısı, kitle	1 cm lik benin solid kitle	Normal	Eksizyon
7	Kitle	0.5 cm.lik benin solid kitle	9 mm.lik kitle ve mikrokalsifikasyon	Eksizyon

İİB: İğneyle İşaretleme Biopsisi

komedo tip DKIS ve yüksek greyt, bir olguda da komedo tip DKIS saptanması ve hastanın da isteği göz önünde bulundurularak MRM uygulanması kararı alındı. Bu gruptaki 2 hastaya eş zamanlı olarak rekonstrüksiyon uygulandı. Bu gruptaki hastalar postoperatif dönemde radyoterapi ve başka bir tedavi almadı. Bu gruptaki hastaların tümör boyutları 1.2-20 mm arasında değişmekteydi.

2 hastada cerrahi sınırlar salim değildi. Bu iki hastanın mastektomi materyalinde multifokal oldukları saptandı. Cerrahi sınırları salim olan 5

hastanın mastektomi materyallerinde başka bir tümöre rastlanmadı. Hiç bir hastada aksiler metastaz saptanmadı. Tablo 2'de olguların histopatolojik özellikleri özetlendi. Tüm hastalar evre 0 idi.

2. grupta yer alan bir olguda mammografide aynı meme kadranında çoğul yerleşimli mikrokalsifikasyon saptandı. Yapılan eksizyonel biopsi sonrasında cerrahi sınırlar salim bulundu. Yapılan kontrol mammografisinde mikrokalsifikasyon saptanmadı. Bu grupta yer alan bir hastada da mamografik olarak 3 santimetreye

TABLO 2: MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİ YAPILAN GRUBUN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hasta	DKİS tipi	Greyt	Boyut(cm)	Artık tümör	Koltukaltı metastatik lenf bezi
1	Kribriform	2	1	Yok	Yok
2	Komedo kribriform mikropapiler	3	2 1.2*	Var	Yok
3	Komedo mikropapiler	3	2	Yok	Yok
4	Komedo kribriform	2	1.5	Yok	Yok
5	Mikropapiler	1	1.5	Yok	Yok
6	Papiler kribriform	2	2	Yok	Yok
7	Kribriform	2	1.5 1*	Var	Yok

* Mastektomi materyalinde artık tümör boyutu

TABLO 3: GENİŞ EKSİZYON VE AKSİLER DİSEKSİYON YAPILAN GRUP

Hasta	Semptom	Fizik Muayene	Mammografi ve USG	Biopsi Çeşidi
1	Yok	Normal	Multifokal mikrokalsifikasyon	İİB
2	Yok	Normal	Fokal mikrokalsifikasyon	İİB
3	Kitle, ağrı	2 cm.lik malin solid kitle	Mikrokalsifikasyon (3 cm'ye ulaşan bir alanda)	Eksizyon

İİB: İğneyle işaretleme biopsisi

Not: Üç olguyada meme radyoterapisi uygulanmıştır

ulaşan yaygın mikrokalsifikasyon saptanan olgunun eksizyonel biopsisinde cerrahi sınırlar salim olarak saptandı. Yapılan kontrol mammografisinde tüm mikrokalsifikasyon odaklarının çıkarıldığı saptandı. Bu gruptaki hastaların semptom, fizik muayene, mammografi ve USG özellikleri Tablo 3'de özetlendi.

Bu gruptaki hastaların tümör boyutları 1.5-5 cm arasında saptandı. Tüm olgularda aksiler metastaz saptanmadı. 2. gruptaki hastaların histopatolojik özellikleri Tablo 4'de özetlendi. Bu gruptaki tüm hastalara radyoterapi uygulandı. 3 hasta da evre 0 idi.

Sadece geniş eksizyon yapılan grupta, bir olgu dışında fizik muayenede kitle saptanmadı. Kitle saptanan olguda ise fizik muayene, mammografi ve USG'de malinite bulguları saptanmadı. Bu grubun fizik muayene, semptom, mammografi ve USG bulguları Tablo 5'de özetlendi. Tümör boyutları 3 mm ile 4 cm arasında değişiyordu. Bu gruptaki hastaların DKİS tipi, boyutu ve greyti Tablo 6'da özetlendi. Bu grupta radyoterapi uygulanmadı. Hastaların tümü evre 0 idi.

Grup 1'deki olgular ortalama 44 (7-77 ay),

Grup 2'deki olgular 39 ay (23-51 ay), Grup 3'deki olgular 25 ay (6-38 ay) izlemlerinde yaşamlarını hastaliksız olarak sürdürmektedirler.

TARTIŞMA

DKİS özellikle mammografinin rutin görüntüleme yöntemi haline gelmesi, görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ve iğneyle işaretleme biopsilerinin yaygınlaşması sonucu daha sık tanı konulan ve karşılaşılan lezyonlardır (5). Bizim olgularımızın 11'i herhangi bir semptom yok iken, yıllık kontroller sırasında yapılan mammografi ile tanındı. 4 olguda fizik muayenede kitle saptanan olguların yalnızca birinde malin kitle ön tanısıyla biopsi yapıldı. Fizik muayenede benin kitle olduğu düşünülen 3 olgunun birinde mammografi ile mikrokalsifikasyon saptanırken, birinde mammografi ve USG'de patoloji saptanmadı. Fizik muayenede benin olduğu düşünülen bir kitlede, mammografi ve USG'de kitlenin olasılıkla benin olduğu rapor edildi.

DKİS'larda en sık rastladığımız mammografik bulgu mikrokalsifikasyonun varlığıdır.

TABLO 4: GENİŞ EKSİZYON VE AKSİLER DİSEKSİYON YAPILAN GRUBUN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Hasta	DKİS tipi	Greyt	Tümör boyutu(cm)	Koltukaltı metastatik lenf bezi
1	Kribriform	3	5	Yok
2	Clinging mikropapiler	2	2	Yok
3	Komodo Kribriform	3	1.5	Yok

Not: Tüm hastalarda cerrahi sınır salimdir

TABLO 5: GENİŞ EKSIZYON YAPILAN GRUP

Hasta	Semptom	Fizik Muayene	Mammografi ve USG	Biopsi Çeşidi
1	Yok	Normal	Fokal mikrokalsifikasyon	iİB
2	Yok	Nodülerite	Distorsiyone meme dokusu	iİB
3	Yok	Normal	Fokal mikrokalsifikasyon	iİB
4	Yok	Nodülerite	9 mm. mikrokalsifikasyonlu kitle	iİB
5	Kitle	2 cm boyutunda selim, solid kitle	2 cm boyutunda benin, solid kitle	Eksizyon
6	Yok	Normal	Fokal mikrokalsifikasyon	iİB

iİB: İğneyle işaretleme biopsisi

1980 öncesi DKİS tanısı alan hastaların çoğunluğu semptomatik olup, MRM uygun tedavi olarak kabul edilirdi. 1980'li yıllardan sonra invaziv meme tümörlerinde koruyucu cerrahi tekniklerin MRM'ye alternatif olarak yaygın kabul görmesi, MRM'nin uygun tedavi olarak önerildiği noninvaziv bu patoloji cerrahi tedavi seçenekleri açısından en çok tartışılan konulardan biri haline geldi (4). DKİS için günümüzdeki seçenekler modifiye radikal mastektomi, geniş eksizyon aksiler diseksiyon ve radyoterapi, yalnızca geniş eksizyondur. Kitlenin büyüklüğü, semptomatik olup olmama, mammografik bulguları (mikrokalsifikasyonların yaygınlığı), patolojik özellikleri (greyt, nekroz varlığı, histopatolojik tip), cerrahi sınırın salim olup olmaması, cerrahın ve hastanın seçimi tedavi seçeneklerinin belirlenmesini doğrudan etkileyen faktörlerdir (4).

Schwartz ve arkadaşları koruyucu cerrahi uyguladıkları 72 olguda ortaya çıkan 11 nüksün

10'unda histopatolojik tipin komedo DKİS olduğunu bildirmektedirler (6). Melvin ve arkadaşları komedo DKİS'larda lokal nüksün 3 kat daha fazla ortaya çıktığını ve nükslerin %44'ünün invaziv duktal karsinom olduğunu saptamışlardır (7). Lagios DKİS'da ortaya çıkan lokal nükslerde, yüksek greyt ve nekrozun kötü prognozda anlamlı bir etkiye sahip olduğunu ifade etmektedirler (8,9).

MRM uyguladığımız 7 hastanın, üçünde komedo tip DKİS ve yüksek greyt (2 olguda), dört olguda da cerrahın seçimi ameliyat tipini belirleyen faktörler olarak saptandı. MRM yapılmayan olgularda radyoterapi gereksinimi, konservatif cerrahi sonrası radyoterapi yapılsa bile lokal nüksün engellenememesi, lokal nükslerin bir bölümünün invaziv karsinom olarak karşımıza çıkması, MRM ile kür şansının sağlanması cerrahın seçimine etki eden faktörler olarak saptandı. Fakat bu grupta komedo nekrozu olmayan ve greyti düşük olan 4 hastaya konservatif cerrahi

TABLO 6: GENİŞ EKSIZYON YAPILAN GRUBUN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

	DKİS tipi	Greyt	Tümör boyutu (cm.)
1	Kribriform	2	4
2	Papiller kribriform	1	0.3
3	Kribriform	1	0.35
4	Kribriform	2	0.4
5	Kribriform clinging	2	0.3
6	Kribriform	2	1

Not: Tüm hastalarda cerrahi sınır salimdir

bir alternatif olabilir.

Günümüzde DKİS'nun tedavisindeki alternatiflerden birisi de geniş eksizyon, aksiler diseksiyon ve radyoterapinin birlikte uygulanmasıdır (3,10,1112). NSABP-17 çalışmasında radyoterapi eklenmeden yapılan koruyucu cerrahide lokal nüks oranı %16.4 ve invaziv duktal karsinom olasılığı ise %8.2'dir. Radyoterapi sonrası aynı oranlar sırasıyla %7 ve %2.9'dur (12). Geniş eksizyon, aksiler diseksiyon ve radyoterapi uyguladığımız 2. grupta, hastalara tedavi seçenekleri özellikle iki hastadaki yüksek greytin lokal nüks etkisi ayrıntılı olarak anlatıldı. Hastalar ve cerrahın ortak kararıyla ameliyat tipi belirlendi. Bu grupta komedo tip karsinoma ve yüksek greyt'e sahip iki hasta koruyucu cerrahi için iyi aday değildi. Hastaların isteğinin koruyucu cerrahiden yana olması ameliyat seçimini belirledi.

DKİS heterojen bir grup patolojinin genel adıdır (5,13,14). Lagios (8) düşük greytin, Silverstein (15) nekroz yokluğu ve düşük greytin radyoterapi eklenmemesine karşın lokal nüks ve hastalıksız yaşamı iyi yönde etkilediğini bildirmektedirler. Serimizde sadece geniş eksizyon uygulanan hastalar düşük dereceli, nekrozu olmayan ve nonkomedo histolojik tipli olan hastalardır.

Sunduğumuz seride koruyucu cerrahi uygulanabilecek hastalara MRM, koruyucu cerrahi için uygun olamayabilecek hastalara da (hasta isteği koruyucu cerrahiden yana da olsa) koruyucu cerrahi uygulandığı saptandı. Artık sık karşılaşmaya başladığımız DKİS olgularının bireysel değerlendirilmelerinden öteye geçilerek bir tedavi protokolünün oluşturulmasının gerekli olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Broders AC: *Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium*. JAMA 1932; 99: 1670-79.
2. Hilaris B: *Controversies in the conservative treatment of early in situ breast carcinoma*. Cancer 1995; 76: 3003-5.
3. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, et al. Can

intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Cancer 1994; 73: 2985-89.

4. Kevin SH, Lee AK, Ann R: *Controversies in the treatment of ductal carcinoma in situ*. Surg Clin North Am 1996; 76: 243-266.
5. Holland R, Hendriks JHC, Verbeek ALM, et al: *Extent distribution and mammographic, histological correlation of breast ductal carcinoma in situ*. Lancet 1990; 335: 519-22.
6. Silverstein MJ, Waismann JR, Gamagami P, et al: *Intraductal carcinoma of breast*. Cancer 1990; 1: 101-108.
7. Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, et al: *Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: Treatment by local excision and surveillance alone*. Cancer 1990; 70: 2468-74.
8. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, et al: *Mammographically detected ductal carcinoma in situ: Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence*. Cancer 1989; 63: 618-622.
9. Bellamy CO, Mc Donald C, Salter DM, et al: *Noninvasive ductal carcinoma of the breast: The relevance of histologic categorization*. Hum Pathol 1990; 21: 1164-68.
10. Frykberg ER, Bland KI: *Management of in situ and minimally invasive breast carcinoma*. World J Surg 1994; 18: 45-57.
11. Laurence JS, Tien-Yeh I, Kurtz J, et al: *Ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation*. Cancer 1993; 71: 2532-2542.
12. Fisher ER, Costantino J, Redmond C, et al: *Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer*. N Engl J Med 1993; 22: 1581-86.
13. Holland R, Peterse JL, Millis RR, et al: *Ductal carcinoma in situ: A proposal classification*. Semin Diagn Path 1994; 11: 164.
14. Lenington WJ, Lensen RA, Dalton LW, et al: *Ductal carcinoma in situ of the breast. Heterogeneity of individual lesions*. Cancer 1994; 73: 118-123.
15. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al: *Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ*. Lancet 1995; 345: 1154-1160.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Serdar SAYDAM
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi ABD, İZMİR

Tıkanma Sarılığına Bağlı Gelişen Bakteriyel Translokasyon ve Karaciğer Hücre Hasarına Trimetazidine'nin Etkileri

THE EFFECTS OF TRIMETAZIDINE ON BACTERIAL
TRANSLOCATION AND LIVER CELL INJURY DEVELOPED
DUE TO OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Dr.Erdoğan M.SÖZÜER*, Dr.Abdulkadir BEDİRLİ*, Dr.M.Ertuğrul KAFALI*,
Dr.Bülent SÜMERKAN**, Dr.Figen Öztürk***

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, (*) Genel Cerrahi ABD, (**) Mikrobiyoloji ABD,
(***) Patoloji ABD, KAYSERİ

ÖZET

Amaç: Bu deneysel çalışmada, tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda antiiskemik ve sitoprotektif bir ajan olan trimetazidine'nin etkilerini incelemeyi amaçladık.

Durum değerlendirmesi: Tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyon ve karaciğer hücre hasarının azaltılabilmesi ile postoperatif dönemde septik komplikasyonlar daha az görülecektir.

Yöntem: Çalışmada ağırlıkları 250/330g arasında değişen erkek Wistar-Albino tipi 30 adet rat kullanıldı. Ratlar 3 gruba ayrıldı. Grup I: Kontrol grubundaki (n=10) ratlara laparotomi yapıldı, koledok sadece eksplore edildi, bağlanmadı. Grup II: Sarılık grubundaki (n=10) ratlarda koledok bağlanarak kesildi. Grup III: Tedavi grubundaki (n=10) ratlarda koledok bağlanarak kesildikten 24 saat sonra başlamak üzere yedi gün 2.5 mg/kg/gün dozunda trimetazidine intraperitoneal olarak her gün verildi. Her üç gruptaki ratlar deney boyunca standart diet ile beslendiler.

Çıkarımlar: Bir haftalık sarılık sonrası AST ve ALT değerleri sarılık grubundaki ratlarda kontrol ve tedavi gruplarındaki ratlara göre belirgin yüksekti ($p<0.01$). Bakteriyel translokasyon tedavi grubundaki ratlarda sarılık grubundaki ratlara göre daha az görüldü ve bu sonuçlar istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.05$). İleumun histopatolojik incelenmesinde kontrol ve tedavi gruplarındaki ratlarda grade 1 değişiklikler, sarılık grubundaki iki ratda Grade 2 değişiklik görüldü.

Sonuçlar: Bu çalışmada trimetazidine'nin sarılığa bağlı karaciğer hücre hasarını ve bakteriyel translokasyonu azalttığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Tıkanma sarılığı, bakteriyel translokasyon, trimetazidine

SUMMARY

Bacterial translocation developing following obstructive jaundice is among the most important causes of sepsis. Damage develops in liver cells following jaundice and this initiates various physiopathological events. In this study, the effects of trimetazidine on bacterial translocation and the liver cell damage developing due to obstructive jaundice in rats were investigated. Adult male Wistar Albino rats were placed in three groups: Group I (n=10) controls had sham operation, Group II (n=10) had ligation and division of common bile duct. Group III (n=10) was given a single 3 mg/kg dose of trimetazidine, intraperitoneally, after 24 hours of the ligation and the division of common bile duct; and the same doses were repeated daily for seven days. Throughout the study rats were fed

on standart rat chow. At the end of the one week period AST and ALT values were significantly high in Group II compared with the other two groups ($p<0.01$). Bacterial translocation in Group III was less than Group II and this was statistically significant ($p<0.05$). In histopathological examinations of ileum Grade 1 changes were observed in the rats in Groups I and III. Grade 2 changes were observed in two rats in Group II. In this study it has been concluded that trimetazidine may reduce the jaundice related to liver cell damage and prevent bacterial translocation.

Keywords: Obstructive jaundice, bacterial translocation, trimetazidine

Tıkanma sarılığı ile gelen hastalarda postoperatif dönemde sepsis, renal yetmezlik ve pulmoner disfonksiyon gibi majör komplikasyonlar sık ortaya çıkar (1,2,3). Tıkanma sarılığında hücre içi yüksek safra tuzları ve bilirübinin toksik etkisi, portal ve sistemik endotoksemiye, sıvı-elektrolit kaybına, beslenme bozukluğuna yol açarken, safranin barsağa akmasına bağlı olarak, intestinal florada değişiklikler, intestinal mukozal bariyerde ve makrofaj-immün sistemde bozukluklar olabilmektedir (4,5). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki gastrointestinal kanal (GIS)'da aşırı bakteri kolonizasyonu epitelyal mukozayı aşarak karaciğer, dalak, mezenterik lenf nodları (MLN) gibi uzak organları enfekte eder, bu olay bakteriyel translokasyon olarak adlandırılmaktadır (6). Bu deneysel çalışmada amaç, tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda tedavi amacıyla uygulanan antiiskemik ve sitoprotektif bir ajan olan trimetazidine'nin intraperitoneal kullanımının karaciğer disfonksiyonu, bakteriyel translokasyon ve ileumdaki histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkilerini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM) yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 250/330g arasında değişen erkek Wistar-Albino tipi 30 adet rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak 3 ana gruba ayrıldı.

Grup I: Kontrol grubu (n = 10)

Grup II: Sarılık grubu (n = 10)

Grup III: Tedavi grubu (n = 10)

DEKAM laboratuvarında üretilerek standart diyetle beslenen ratlardan erişkin ve erkek olanlara ameliyat öncesi 25-30mg/kg dozunda Ketamin-HCL intraperitoneal verilerek anestezileri sağlandı. Hayvanlar deney süresince spontan solunuma bırakıldılar. Tüm gruplarda aseptik şartlar altında orta hat laparotomi yapıldı. Kontrol grubundaki ratlar hariç diğer iki grupta ortak safra kanalı bulunarak 4/0 ipeklerle bağlandı ve

kesildi. Kontrol grubunda ise ortak safra kanalı eksplore edildi, fakat bağlanmadı. Karın steril şartlarda çift kat 2/0 ipekle kapatıldı. Ameliyat süresi tüm ratlarda ortalama 18 dakika (13-27 dakika arasında) olup, gruplar arası anlamlı fark yoktu. Bir hafta süre ile tüm ratlar standart diyetle beslendi. Tedavi grubundaki ratlara koledok bağlandıktan 24 saat sonra başlamak üzere bu bir haftalık süre içinde her gün 2.5 mg/kg/gün dozunda Trimetazidine Dihidroklorür (Servier İlaç ve Araştırma A.Ş., İstanbul) intraperitoneal olarak verildi. Postoperatif 7.gün steril koşullarda hayvanların hepsine 25-30mg/kg dozunda Ketamin-HCL intraperitoneal verilerek eski insizyonlarından relaparotomi yapıldı. Portal sistemden, abdominal aortaya girilerek sistemik dolaşımdan kan örnekleri alındı ve bu örneklerden aynı anda aerobik ekimler yapıldı. Çekum altında bulunan MLN diseke edilerek 2-3 ml serum fizyolojik içinde steril cam bagetlerle ezilerek aynı anda aerob ve anaerob ekimler yapıldı. Sitratsız tüpe alınan 2ml sistemik kan, total ve konjuge bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) bakılmak üzere alındı. İleum segmentinden tam kat alınan biopsiler %10 luk formalinle tesbit edildi.

Biyokimyasal analiz

Alınan kan örnekleri aynı gün E.Ü Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında serumları ayrıştırıldıktan total ve konjuge bilirubin, AST, ALT, ALP seviyeleri otoanalizatörde ölçüldü.

Mikrobiyolojik analiz

Aortadan alınan sistemik kan ve portal ven kanı Brain-Heart infüzyon besi yerine konularak aerobik ekimler yapıldı. 37° C de bir gecelik inkübasyondan sonra değerlendirme yapıldı. Alınan MLN'nı steril cam bagetlerle ezilip homojenize edildikten sonra Mc Conkey ve Brain-Heart infüzyon besi yerine ekimler yapıldı. Aerobik kültürler 24, 48, 72. saat ve 7. günde, anaerob kültürler biyoşimik testlerle, diğer

aerobik, mikroaerofilik ve anaerobik mikroorganizmalar standart ayırım yöntemleriyle değerlendirildi.

Histopatolojik analiz

İleum segmentinden alınan biopsiler rutin histopatolojik takib sonrası, 5-7 M kalınlığında parafin kesitleri alınarak hematoxilen-eozin ile boyandılar. Boyanan preparatlar ışık mikroskopu altında ($\times 400$ büyütme oranı) değerlendirildi. İnce barsaklar için hazırlanan kesitlerde en az 50-villus sayılarak kontrol, deney ve tedavi gruplarında oluşan değişiklikler kaydedildi. Tüm ratlarda ileumdaki değişiklikler Chiu ve ark. yaptığı histolojik derecelendirmeye göre değerlendirildi (7)

İstatistiksel analiz

Gruplar arasındaki total ve konjuge bilirubin, AST, ALT, ALP değerleri arasındaki farklılıkları karşılaştırmak amacıyla Kruskal-Wallis testi, mikrobiyolojik sonuçlar arasındaki farklılıkları karşılaştırmak amacıyla ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada p değeri < 0.05 sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Tüm gruplardaki ratlarda postoperatif 7.gün biyokimyasal analiz için kan örnekleri alındı. Kontrol grubunda medyan total bilirubin değerleri 0.9 mg/dl iken, sarılık ve tedavi gruplarında 8.5 mg/dl idi. Sarılık ve tedavi gruplarındaki bilirubin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.01$). Serum AST ve ALT değerleri sarılık grubunda diğer iki gruba göre yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$). ALP değerleri sarılık ve tedavi gruplarında kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.01$) (Tablo 1).

Tüm gruplarda bir haftalık sarılık sonrası portal venden, aortadan alınan kan örneklerinden aerobik, MLN'dan alınan doku numunelerinden hem aerobik hem de anaerobik kültürler alınarak uygun vasatlara ekimleri yapıldı. En sık üretilen aerobik mikroorganizma Eschirechia Coli (E.Coli) idi. MLN'da anaerobik kültür sonunda sarılık grubundaki bir ratda ise Bacteriodes Fragilis (B.Fragilis) üretilmiştir. Kültürlerde üretilen mikroorganizma sayıları değerlendirildiğinde kontrol ve tedavi gruplarındaki bakteriyel translokasyon sarılık grubuna göre daha azdı. Sarılık grubundaki MLN'ın aerobik kültürlerinde diğer gruplara göre daha fazla üreme olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Kan ve MLN'dan alınan numunelerde üretilen mikroorganizmalar Tablo 2'de gösterilmektedir.

İleum biopsilerinin incelenmesinde kontrol grubu ve tedavi grubundaki ratlarda barsak mukoza villusları tamamen normal iken sarılık grubunda 2 ratda villusların tepesinde kapiller konjesyon ve supepitelyal mesafelerin oluştuğu gözlemlendi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalar endojen sepsisin en önemli nedeninin GIS'den bakteriyel translokasyon olduğunu göstermiştir (2,3). Tıkanma sarılığında enfeksiyon riskinin yüksekliği ile translokasyon potansiyeli arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bakteriyel translokasyon yanık (8), hemorajik şok (9,10), total parenteral nütrisyon (11) ve tıkanma sarılığına (12,13,14,15,16) bağlı gelişebilir. Bakteriyel translokasyonda etkili faktörler

TABLO 1: BİYOKİMYASAL ANALİZ SONUÇLARI (MEDYAN, MİN-MAX)

	Kontrol(n = 10)		Sarılık(n = 10)		Tedavi(n = 10)		KW
Total bilirubin (mg/dl)	0.9	0.6-1.3	8.5	5-13	8.5	4-16	19.5
Konjuge bilirubin (mg/dl)	0.3	0.1-0.5	3.7	1.3-6.4	3.5	1.-6.2	19.4
AST (Ü/L)	109	75-172	364	146-587	145	54-263	17.6
ALT (Ü/L)	61	38-68	244	108-746	87	35-127	20.2
ALP (iÜ/L)	81	35-132	393	210-594	423	324-480	19.5

* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p değeri < 0.01

** Sarılık grubu ile karşılaştırıldığında p değeri < 0.01

TABLO 2: KAN VE MLN'DAN ALINAN NUMUNELERDE ÜRETİLEN MİKROORGANİZMALAR

	Kontrol(n = 10)	Sarılık(n = 10)	Tedavi(n = 10)
Portal kan aerob ekim	E.Coli(1) Sertococcus(1)	E.Coli(1)	E.Coli(1) Proteus(1)
Sistemik kan aerob ekim	-	E.Coli(3)	E.Coli(2)
MLN aerob ekim	Proteus(1)	E.Coli(7) Proteus(1)	Proteus(3)
MLN anaerob ekim	-	B.Fragilis(1)	

arasında intestinal floradaki ekolojik bozukluk, intestinal mukozal bariyerde bozukluk ve konak immünitesinin baskılanması sayılabilir (16,17). GİS'de immün sistem oldukça önemli ve o kadar da karmaşıktır. Normal koşullarda barsaktaki çok sayıda bakteri, virus gibi mikro-organizmalar ve antijenik özellikteki toksik maddeler GİS'den dolaşıma geçemezler. GİS'in bu önemli özelliğine "bariyer fonksiyonu" denir (18).

Barsaklardaki mukozal bariyer lümendeki bakteri ve toksinlere karşı vücudun savunma mekanizmasını oluşturmaktadır. Lümene sekrete edilen IgA, peyer plakları, lenf nodları ve karaciğer Kupffer hücreleri bu mukozal bariyeri destekleyen diğer faktörler arasındadır (4). Peyer plaklarındaki lenfositler, mukozal epiteldeki ve lamina propriadaki T hücreleri ve mukozada farklılaşarak Ig A'yı yapan B hücreleri bu sistemin temel yapı taşlarını oluşturur. Tıkanma sarılığında, retikülo-endotelial sistem (RES)'in bakteri elemine etme fonksiyonunda, intestinal lümendeki IgA düzeyinde ve T hücre aktivasyonunda ciddi azalmalar olduğu yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (4,15,19).

Tıkanma sarılığında görülen bir başka olay ise karaciğerdeki oksidatif-antioksidan sistemlerin dengesindeki bozulma ve lipid peroksidasyonundaki artmadır (20,21,22). Ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri tarafından karaciğerdeki Kupffer hücreleri ve hepatositler hasara uğratılmaktadır. Nihayet karaciğerde çeşitli derecelerde sellüler harabiyet gelişmekte ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar görülmektedir.

Son 20 yılda tıkanma sarılığına bağlı gelişen bakteriyel translokasyonu, karaciğer hücre hasarını ve renal fonksiyon hasarını azaltmak amacıyla pek çok deneysel çalışma yapılmıştır. Özaslan ve ark. oral laktuloz'un tıkanma sarılığının oluşturulduğu ratlarda barsaktan MLN'a bakteriyel translokasyonu azalttığını göstermişlerdir (23). Ratlarda

yapılan başka bir çalışmada allopurinol'ün intestinal mukozada lipid peroksidasyonu önleyerek bakteriyel translokasyonu azalttığı gözlenmiştir (24). Bizde çalışmamızda ratlarda tıkanma sarılığının sonrası gelişebilecek olan bakteriyel translokasyonu önlemek amacıyla trimetazidine kullandık. Trimetazidine antianginal bir ilaç olup iskemik hücrelerde intrasellüler yüksek enerjili fosfat üretebilme yeteneğine sahip olup oksijenizasyon azlığına bağlı gelişebilecek anaerobik metabolizmayı azaltmaya neden olur (25,26). Bir çalışmada trimetazidine'nin endojen süperoksit dismutaz aktivitesini artırarak serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonuna neden olduğu ve buna bağlı eritrosit membran hasarını azalttığı tespit edilmiştir (27). Ayrıca ratlardaki karaciğer iskemisi ve reperfüzyon modelinde trimetazidine'nin hepatosit hasarını azalttığı gösterilmiştir (28). Çalışmamızda bir haftalık sarılık sonrası ölçülen serum AST ve ALT değerleri sarılık grubunda diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti ($p < 0.01$) (Tablo 1). Bakteriyolojik incelemelerde tedavi grubunda sarılık grubuna göre daha az bir bakteriyel translokasyon tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 2). Yine ileumdaki histopatolojik incelemelerde tedavi grubundaki ratlarda kontrol grubundaki ratlardaki gibi sadece Grade I değişiklikler varken, sarılık grubundaki iki ratda ileumda Grade II değişiklikler tespit edildi (Tablo 3).

Tıkanma sarılığında hem karaciğer hepatosit hasarı hem de RES'de hasar olmaktadır. Burada önemli faktörlerden birisi bozulan bariyer fonksiyonu, diğeri ise hücresel düzeyde serbest oksijen radikallerinin direkt harabiyetidir. Tıkanma sarılığında tedavide esas gaye safranın tekrar barsağa akmasını sağlamaktır. Diğer taraftan çok önemli bir husus ise hastayı operasyona kadar geçen sürede gelişebilecek sepsik komplikasyonlardan mümkün olduğunca koruyabilmektir. Çalış-

TABLO 3: İLEUMUN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Gruplar	Grade 1	Grade 2
Kontrol(n = 10)	10/10	-
Deney(n = 10)	8/10	2/10
Tedavi(n = 10)	10/10	-

mamızda trimetazidine'nin tıkanma sarılığında bağlı karaciğer hasarını ve bakteriyel translokasyonu azalttığı, ayrıca ince barsaklarda sarılığa bağlı histopatolojik değişikliklerin trimetazidine kullanılması ile daha az olduğunu tespit ettik. Bu ajanın tıkanma sarılığında tedavi amacıyla kullanılabilmesi ve özellikle immün sistem üzerindeki etkilerini araştırmak gayesi ile yeni birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. O'Connor MJ: Mechanical biliary obstruction. *Am Surg* 1985; 51:245-251.
2. Pitt HA, Cameron JL, Postier RC, Gadacz TR: Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am J Surg* 1981; 141:66-72.
3. Greig JD, Krukowski ZH, Matheson NA: Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty-nine patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1988; 75:216-221.
4. Scott-Conner CEH, Grogan JB: The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Research* 1994; 57:316-336.
5. Parks RW, Clements WD, Smye MG, Pope C, Rowlands BJ, Diamond T: Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br J Surg* 1996; 83:1345-1349.
6. Berg RD, Garlington AW: Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 25:403-411.
7. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R: Intestinal mucosal lesion in flow states. *Arc Surg* 1970; 101:478-483.
8. Jones WC, Minei JP, Barber AE, Rayburn JL, Fahey TJ, Shires GT: Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Ann Surg* 1990; 211:399-404.
9. Baker JW, Deitch EA, Li M: Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 1988; 28:896-906.
10. Sori AJ, Rush BF, Lysz TW: The gut as a source of sepsis after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1988; 155:187-192.

11. Alverdy JC, Aoyo E, Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988; 104:185-190.
12. Katz S, Grosfeld JY, Gross K, Plager DA, Ross D, Rosenthal RS, Hull M, Weber TR: Impaired bacterial clearance and trapping in obstructive jaundice. *Ann Surg* 1984; 199: 14-20.
13. Scott-Conner CEH, Bernstein JM, Scher KS, Mack ME: The effect of biliary obstruction on a gram-negative bacteremic challenge: a preliminary report. *Surgery* 1986; 99:679-683.
14. Scott-Conner CEH, Grogan JB, Scher KS, Bernstein J: Impaired clearance of *Escherichia coli* bacteremia in early biliary obstruction. *Am J Surg* 1989; 157:210-214.
15. Deitch EA, Sitting K, Li M, Berg R, Specian RD: Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159:79-84.
16. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willen R, Bengmark S: Obstructive jaundice impairs reticuloendothelial function and promotes bacterial translocation in the rat. *J Surg Research* 1994; 57:238-245.
17. Reynolds JV, Murchan P, Leonard N, Clarke P, Keane FB, Tanner WA: Gut barrier failure in experimental obstructive jaundice. *J Surg Res* 1996; 62:11-16.
18. Deitch EA: Bacterial translocation: Is it of clinical significance?. *Gastroenterology* 1990; 98:243-244.
19. Deitch EA, Xu D, Qi L, Berg RD: Bacterial translocation from the impairs systemic immunity. *Surgery* 1991; 109:269-274.
20. Arthur MJP, Bentley IS, Tanner AR, Kowalski-Sanders P, Millward-Sadler GH, Wright R: Oxygen derived free radicals promote hepatic injury in the rat. *Gastroenterology* 1985; 89:1114-1122.
21. Singh S, Shackleton G, Ah-Sing E, Chakraborty J, Bailey ME: Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat. *Gastroenterology* 1992; 103:1625-1629.
22. Panozzo MP, Basso D, Balint L, Zaninotto M, Bonvicini P, Plebani M: Renal functional alterations in extrahepatic cholestasis: can oxidative stress be involved?. *Eur Surg Research* 1995; 27:332-339.
23. Özaslan C, Türkçapar AC, Kesenci M, Karayalçın K, Yerdel MA, Bengisun S, Törüner A: Effect of lactulose on bacterial translocation. *Eur J Surg* 1997; 163:463-467.
24. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Höllwarth ME: Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Cut* 1996; 39:48-53.
25. Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Poirier JP: Trimetazidine, a-cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1989; 6:292-312.
26. Guarnieri C, Muscari C: Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial functions and superoxide production in the cardiac muscle. *Cardiovasc Drug Therapy* 1990; 81:1136-1138.
27. Maridonnew-Parini I, Harpey C: Effects of

trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. Br J Clin Pharmacol 1985; 20:148-151.

28. *Tsimoyiannis EC, Moutesidou KJ, Moschos CM, Karayianni M, Karkabounas S, Kotoulas OB: Trimetazidine for prevention of hepatic injury induced by ischaemia and reperfusion in rats. Eur J Surg 1993; 159:89-93.*

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Erdoğan M.SÖZÜER
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
38039 Kayseri, TURKEY