

## DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### Travmanın Tavşan Meme Dokusu Üzerine Etkisi

#### *The Effect of Trauma on Breast Tissue in Rabbit*

Dr.Murat KAPKAÇ, Dr.Mehmet PEKDEMİR, Dr.Sinan ERSİN,  
Dr.Mahir AKYILDIZ, Dr.Rasih YILMAZ, Dr.Orhan ÖZBAL

**ÖZET:** Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Bilim Dalı Laboratuvarında 16 dişi tavşan üzerinde yapıldı. Bu amaçla tavşan meme parankimlerine kan enjekte edilerek (1.grup) ve künt travma uygulanarak (2.grup) hem histopatolojik değişiklikler, hem de kanda CA 15-3, CEA, ferritin gibi tümör markerleri RIA yöntemi ile değerlendirildi. Bu çalışmada travma, ve tavşanın kendi kanının, meme parankimi üzerine olan etkileri araştırıldı. Çalışmada kan injekte edilen ve travma oluşturulan tavşan memelerinde histopatolojik değişiklikler meydana geldi. Özellikle kan injekte edilen grupta anlamlı duktal epitel hiperplazisi gözlemlendi. Bu değişikliklerin direkt olarak travmaya bağlı olmayıp, özellikle kan ürünlerinin etkilerine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Tümör markerlerinin (CA 15-3, CEA, Ferritin) her iki gruptaki tavşanlarda preoperatif ve postoperatif (3. ve 6. ay) dönemler arasında herhangi bir istatistiksel farklılık göstermediği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Travma, Meme

**SUMMARY:** This study was performed on 16 female rabbits at the Experimental Surgery Unit of the Aegean University Medical School Hospital. Following a blood injection in to the breast paranchym (Group 1) and blunt trauma (Group 2), histopathological changes and serum levels of the tumor markers (CA 15-3, CEA and ferritin) were analyzed by means of RIA in rabbits. The effects of trauma and the rabbits' blood on breast paranchym were investigated in the study. Various histopathological findings were obtained in the breast of rabbits with blunt trauma and blood injection. A significant ductal epithelial hyperplasia was observed especially in rabbits with blood injection (Group 1). We think that these changes were not directly related to the trauma but because of various effects of blood and blood products. No statistical difference in serum levels of tumor markers (CA 15-3, CEA, Ferritin) were obtained in both group of rabbits between the levels in the

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Murat KAPKAÇ  
Süvari Cad. No:6/11  
Bornova, İZMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
Bornova-İZMİR

period of preoperatively, third month and postoperatively sixth month in this study.

**Key Words:** Trauma, Breast

Kadın kanserleri arasında birinci sırada yer alan eme kanserinin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Endojen hormonlar, diyet, kalıtım, radyasyon ve travma etiyojide rol oynadığı düşünülen faktörlerdir.

Meme kanseri bazı memeli türlerinde görülmemektedir. Örneğin at, balina, aslan, tilki ve kedide meme kanserine rastlanmazken, fare, köpek ve insanda meme kanseri görülebilmektedir. Bazı araştırmacılar meme kanseri tanısı olan olguların % 10-14'ünün anamnezinde, kanserli memeye travma öyküsü olduğunu bildirmektedirler.<sup>5,8,11,12,13</sup>

Literatür bilgilerini de göz önüne alarak, memeye yapılan fizik travmanın herhangi bir histopatolojik değişiklik yaratıp yaratmadığını ve eğer bir değişiklik söz konusuysa, bunun prekanseröz özellikler taşıyıp taşımadığını araştırmayı planladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Bilim Dalı Laboratuvarında



1993 - 1994 yıllarında yapılmıştır. Çalışmada 20 adet Avustralya tipi beyaz ırk, 3 aylık, ortalama ağırlıkları 3 kg olan, çiftleşme ve doğum yapmamış tavşanlar kullanıldı. Tavşan memelerinde aynı güçte travma oluşturmak üzere, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Bilim Dalı elektrik atölyesinde yay kuvveti sabit olan bir travma cihazı geliştirildi.

Tavşanlarda anestezi için Ketamin hidroklorür kullanıldı. Çalışma 8'er tavşandan oluşan, kan injekte edilen (1.grup) ve travma uygulanan (2. grup) iki grupta yapıldı.

Travma oluşturmak üzere kullanılan alet mekanik bir cihaz olup, yaylı sistemdir. Cihazın travmayı oluşturacak plağı 3 cm çapında ve cihazda kullanılan yayın sabiti 0.75 kg/cm olup, yay 4 cm gerilerek travma plağını ittiğinde 19.7 m/sn hız oluşturmaktadır. Çarpma esnasında 0.588 Joule' lük (yaklaşık 3 kg/kuvvet) kinetik enerji meydana gelmektedir.

#### Deneyin yapılışı:

Tavşanların karın ön duvarı povidon iode ile temizlendikten sonra, intraperitoneal olarak 100 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Parke-Davies verilerek) genel anestezi sağlandı.

1. gruptaki tavşanlar deney masasına sırt üstü yatırılıp dört ekstremiteden masaya bağlanarak tespit edildi ve kulak venlerinden steril şartlarda 4 ml düz kan örneği alındı. Bu kan örneğinden 1 ml, alındığı tavşan sağ memesine injekte edildi.

2. gruptaki (travma grubu) tavşanlarda yapılan anestezi ve tespit sonrası, travma aletinin vurma plağı meme dokusuna çarpacak biçimde sabitleştirildi. 4 cm mesafede 19.7 m/sn hızla, 0.588 Joule lük kinetik enerji uygulanarak travma oluşturuldu.

Her iki gruptaki işlemler 24 saat arayla 3 kez tekrarlandı. Tüm tavşanlar eşit şartlarda, ikişerli olarak kafeslerde tutuldu ve böylece beslenme ve çevresel faktörler açısından farklılıktan kaçınıldı. Çalışma sonucunda oluşabilecek meme dokusu değişikliklerini biyokimyasal olarak da değerlendirebilmek amacıyla, tümör marker

tayini için preoperatif dönemde ve işlemlerden sonraki 3. ve 6. ayın sonunda 5 ml kan örneği alındı. Altıncı ayın sonunda genel anestezi altında tavşanların her iki memesine de mastektomi uygulandı. Her iki grupta da karşı tarafa yapılan mastektomi piyesleri kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Histopatolojik tetkik için alınan mastektomi piyesleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda standart takip denilen yöntemle kesit haline getirildi. Parafin bloklardan alınan kesitler Hematoksilin Eosin ile boyandı ve ışık mikroskopunda (Olympus BH - 2) değerlendirildi. Bazal membran üzerindeki duktus hücrelerinde artış, lümende daralma, kribri-form yapılar ve nükleuslarda pleomorfizm duktal epitel hiperplazisi; bağ dokusu artımı nedeniyle lobüler yapılarda meydana gelen düzensizlik sklerozan adenozis olarak tanımlandı.

Kan örnekleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda CEA (Karsino embriyojenik antijen), CA 15-3 ve ferritin için radioimmün assay (RIA) yöntemiyle analiz edildiler.

Elde edilen histopatolojik verilerin istatistiksel analizi  $X^2$  testi ile, kan biyokimyasal verilerin istatistiksel analizi ise Student-T Test for Samples ile SPSS for Windows Software kullanılarak yapıldı. Anlamlılık derecesi  $p=0.05$  olarak kabul edildi ve değerler ortalama değer  $\pm$  OSH (Ortalama Standart Hata) olarak ifade edildi.

## TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamasına karşın, oluşmasında bir çok etken sorumlu tutulmuştur. Etiyolojide endojen hormonlar (östrojen, progesteron, prolaktin, androjen, tiroid hormonları), ırk, heredite, obesite, radyasyon, sosyoekonomik düzey gibi bir çok etken rol almaktadır.<sup>3,4,6,7,9,13,14</sup> Bunların dışında memeye uygulanan travmanın ve memede oluşan hematoma, meme kanserine yol açan predispozan faktör olduğu ileri sürülmektedir.<sup>5,8,11,12,13</sup>



Treves ve arkadaşları 146 meme kanserli hastanın % 12'sinde, Schottenfeld ve arkadaşları 53 meme kanserli olgunun % 11.3'ünde önceden aynı memeye travma öyküsünün varlığını belirlediler.<sup>12</sup>

İsrael ve arkadaşları 2 yıllık bir sürede, meme kanseri nedeniyle opere edilen 124 hastanın 14'ünde tanıdan önceki 4-16 aylık zaman diliminde post-travmatik hematoma oluştuğu yerde tümör gelişme öyküsü almışlardır.<sup>5</sup> Kan ürünleri, PDGF (Platelet Derived Growth Factor) veya nonmitojen fakat transforme edebilen TGFB (Transforming Growth Factor Beta) gibi bazı maddeler taşıır.<sup>5,8</sup> Bu ürünlerin, stromal veya epitelial hücrelere etki ederek proliferasyonu hızlandırıp, karsinogeneziste rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>5</sup> Aynı zamanda lokal doku hasarı sonucu gelişebilecek endotel hasarı, dolaşım yetersizliği ve kanın hiperkoagülopatisi karsinogeneziste önemli rol oynayabilir.<sup>11</sup>

Bu çalışma travma uygulanan ve kan enjekte edilen gruplarda kontrol gruplarına göre belirgin histopatolojik farklılıklar oluştu ve bu değişiklikler istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Kan enjekte edilen grupta, travma grubuna göre daha fazla histopatolojik değişiklik gözlemlendi. Bu grupta memelerine kan enjekte edilen tavşanların 6'sında duktal epitel hiperplazi saptandı. Ayrıca bu tavşanlarda duktal ektazi, adenozis, distrofik kalsifikasyon, bağ dokusu artışı gibi histopatolojik değişiklikler de gözlemlendi.

Atipili hastalarda meme kanseri gelişimi yönünden 5 kat daha fazla risk artışı olduğu bilinmektedir.<sup>1</sup> Page ve Dupont, memede gelişen proliferatif değişikliklerden adenozis, apokrin değişiklikler, duktal ektazi ve hafif epitelial hiperplaziyi karsinom oluşmasında risksiz, epitelial hiperplaziyi, papillomayı ve sklerozan adenozisi 2 kat artmış riskli grupta görmektedir.<sup>10</sup> Carter ve arkadaşları epitelial atipi derecesinin karsinom gelişiminde risk yönünden anlamlı olduğunu ileri sürmektedirler.<sup>2</sup>

Çalışmada kan enjekte edilen grupta belirgin olarak ortaya çıkan ve travma ile kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olan duktal epitel hiperplazisi, diğer çalışmalar göz önüne

alındığında meme kanseri yönünden artmış bir riski düşündürmektedir. Literatüre göre bu çalışma travmanın meme üzerine, karsinojen etkisini araştıran ilk çalışmadır. Ancak gerek travmanın meme üzerine, karsinojen etkisini araştıran ilk çalışmadır. Ancak gerek travmanın, gerekse parankim içine kan enjeksiyonunun yarattığı hücrel değişikliklerin, bir süre sonra kansere yol açıp açmayacağı, açıyorsa bu sürenin ne olduğu bilinmemektedir. Bunun nedeni çalışma planlanırken elde edilebilecek histopatolojik bulguların tahminini yapmanın olanaksızlığıdır. Prekanseroz olarak bilinen epitelial proliferasyonun meme kanserine değişimi için geçecek süreyi belirlemek için herşeyden önce tavşanların deneysel çalışmadaki yaşam sürelerini olabildiğince uzatmak gerekmektedir. Aynı zamanda daha fazla tavşan kullanmak suretiyle, belirli zamanlarda mastektomi yapılarak değişimin yakından izlenmesi mümkün olacaktır.

Deney öncesi ve sonrasındaki kan örneklerinde her iki grupta da tümör markerlerinde (CA 15-3, CEA, Ferritin) yükselme olmamıştır. Çalışma sonucunda saptanan artmış duktal epitel hiperplazisi, karsinom olmadığı için tümör markerlerinde yükselme olmamış olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada gözlenen histopatolojik değişiklikler travmaya veya doku içinde enjekte edilen kan ürünlerine bağlı olabilir. Uzun dönemde yapılacak çalışmalarda daha ileri hücrel değişiklikler hatta tümöral lezyonlar saptanabileceği, bu çalışmanın bu konuda daha sonra yapılabilecek olan araştırmalara ışık tutacağı inancındayız.

## SONUÇLAR

Histopatolojik olarak kan enjekte edilen ve travma uygulanan memelerde hücrel değişiklik saptandı. Histopatolojik hücrel değişiklikler özellikle kan enjekte edilen grupta travma grubuna göre daha fazlaydı. Her iki çalışma grubunun kontrol memelerinde bir değişiklik saptanmadı. Kan enjekte edilen gruptaki 8 tavşanın 6'sında duktal epitel hiperplazisi ve duktal ektazi oluşmasına karşın, travma grubundaki 8 tavşanın ancak 2'sinde duktal epitel hiperplazisi oluştu (Tablo 1, 2).



TABLO 1: Kan enjekte edilen ve edilmeyen memelerdeki histopatolojik bulgular

Histopatolojik değişiklikler	Kan enjekte edilen(s=8)	Kontrol (s=8)
Duktal epitel hiperplazisi	6	-
Duktal ektazi	6	-
Asinus proliferasyonu (adenozis)	1	-
Distrofik kalsifikasyon	1	-
Bağ dokusu artışı	1	-
Normal	1	8

Kan enjekte edilen ve travma uygulanan gruplardaki histopatolojik bulgular kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $X^2=6.63$ ,  $p<0.01$ ) 1. ve 2. grup arasındaki histopatolojik değişiklikler karşılaştırıldığında da iki grup arasında anlamlı fark saptandı ( $X^2=3.84$ ,  $p<0.05$ ).

TABLO 2: Travma uygulanan ve uygulanmayan memelerdeki histopatolojik bulgular

Histopatolojik değişiklikler	Travma uygulanan(s=8)	Kontrol (s=8)
Duktal epitel hiperplazisi	2	-
Duktal ektazi	1	-
Asinus proliferasyonu (adenozis)	1	-
Distrofik kalsifikasyon	2	-
Bağ dokusu artışı	3	-
Normal	3	8

Kanda CA 15-3, CEA, ve ferritin değerleri incelendi. Tavşan serumunda bu markerlerin normal değerlerini saptayabilmek için çalışma öncesi alınan kan örnekleri analiz edildi. Buna göre tavşanlarda normal olarak kabul edilen değerler şöyledir:

CA 15-3 : 0.10-1.20 u/ml (1.0294±0.051 OSH)  
 CEA : 0.10-0.60 ng/ml (0.2188±0.0034 OSH)  
 Ferritin : 2.10-2.35 ng/ml (2.2344±0.018 OSH)

Her iki deney grubunda da tüm tavşanlardan preop, postop 3.ay ve 6.ay elde edilen, kan CA 15-3, CEA, ve ferritin değerleri istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p=ns$ ) sonuçlar Tablo 3, 4 ve 5'de özetlendi.

TABLO 3: Kan enjekte edilen ve travma uygulanan tavşanların ortalama CA 15-3 değerleri

	Kan enjekte edilen	Travma uygulanan
preop dönem	1.1113±0.053 OSH	0.9475±0.081 OSH
postop 3.ay	1.1888±0.011 OSH	1.2150±0.018 OSH
postop 6.ay	1.2138±0.017 OSH	1.2263±0.003 OSH

TABLO 4: Kan enjekte edilen ve travma uygulanan tavşanların ortalama CEA değerleri

	Kan enjekte edilen	Travma uygulanan
preop dönem	0.1937±0.059 OSH	0.2438±0.059 OSH
postop 3.ay	0.2313±0.033 OSH	0.2813±0.028 OSH
postop 6.ay	0.2063±0.039 OSH	0.2188±0.044 OSH

TABLO 5: Kan enjekte edilen ve travma uygulanan tavşanların ortalama Ferritin değerleri

	Kan enjekte edilen	Travma uygulanan
preop dönem	2.1750±0.013 OSH	2.2938±0.015 OSH
postop 3.ay	2.2250±0.021 OSH	2.2375±0.026 OSH
postop 6.ay	2.2313±0.021 OSH	2.3152±0.040 OSH

## KAYNAKLAR

1. Bundred NJ: Aetiological factors in benign breast disease. Br J Surg 1994; 81:788-9.
2. Carter CL, Corle DK, Micozzi MS: Prospective study of the development of breast cancer in 16692 women with benign breast disease. Am J Epidemiol 1988; 128:466-77.
3. Giuliano AE: Meme, Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi (In Lawrence WW: Current Surgical Diagnosis and Treatment, Türkiye Klinikleri Yayınevi, İstanbul, 1985; 315-32.
4. Göksel A, Meme Hastalıkları. Temel Cerrahi, Güneş Kitabevi, Ankara 1991; 518-30.
5. Israel L, Breau JL, Morere JF: Post traumatic breast cancer. Presse Med 1988; 2,17 (12):592.
6. Lynch HT, Fitzgibbons RJ, Lynch JF: Heterogeneity and natural history of hereditary breast cancer. Surg Clin North Am 1990, 70:753-74.
7. Morabia A, Wynder EL: Epidemiology and natural history of breast cancer. Surg Clin North Am 1990, 70:739-52.
8. Ness JC, Sedghinasab M, Moe R: Identification of multiple proliferative growth factors in breast cyst fluid. Am J Surg 1993, 166:237-243.
9. Özbil O: Meme Hastalıkları. EÜTF Genel Cerrahi Ders Notları, Fakülte Yayınevi, İzmir 1990, 153-68.
10. Page DL, Dupont WD: Premalignant conditions and markers of elevated risk in the breast and their management. Surg Clin North Am 1990, 70:831-851.
11. Papaioannau AN: Tissue injury and breast carcinoma. NY State

J Med 1987, 87:521.

12. Raviglione MC, Graham PE: Breast carcinoma in a man following local trauma. NY State J Med 1987, 87:186-7.
13. Wynder EL, Brass IJ, Hirayama T: A study of the

- epidemiology of cancer of the breast. Cancer 1960, 559-601.
14. Wynder EL, Mac Cornack FA, Stellman SD: The epidemiology of breast cancer in 785 United States caucasian women. Cancer 1978, 2431-2454.