

SAFRANIN KOLON MUKOZASI ÜZERİNE ETKİSİ

Uzm. Dr. Vahit ÖZMEN*, Doç. Dr. Mustafa KEÇER*, Doç. Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ**, Doç. Dr. Yavuz BOZFAKIOĞLU*, Doç. Dr. Mesut PARLAK*, Doç. Dr. Temel DAĞOĞLU*

ÖZET: Safra asitlerinin kolon kanseri patogenezindeki potansiyel öneminden dolayı, sıçanlarda safra kolon mukozası üzerine etkisi araştırıldı. Kateter yardımıyla koledoko-kolostomi yapılarak, safra, proksimal ince barsaktan kolona akıtıldı. Ameliyat edilen sıçanlar ortalama 17 hafta yaşadı. Genel durumu bozulan sıçan öldürülerek kolon mukozası ışık mikroskopunda incelendi. Sonuçlar, safranin kolon mukozası üzerine hiperplazik, displazik etki gösterdiğini ortaya koydu.

SUMMARY: *The effect of bile on colonic mucosa:* Because of potential significance of bile acids in the pathogenesis of colon cancer, the effect of bile on colonic mucosa was studied in rats. We performed an anastomosis by a polyethylene catheter between choledochus and right colic flexure to divert bile from the proximal half of the small intestine to the right colic flexure. Mean life of the rats was 17 weeks. When general condition of the rat deteriorated, it was sacrificed and histopathologic changes of the colon were studied.

The results show that bile in the colon has a hyperplasic and dysplasic effect on colonic mucosa.

GİRİŞ

Epidemiyolojik çalışmalar, diette aşırı miktarda yağ bulunmasının, kolon kanserogenezinde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (4,8,9,16,18,22). Yağdan zengin diyetin kolon kanserogenezisini hangi yöntemle artırdığı bilinmemesine karşın, safra asitleri ve nötral sterol atılımını artırdığı (12,14,20,21), intestinal florayı değiştirdiği (10,19,23) ve immün sistemi suprese ettiği (1,2) bilinmektedir.

Karaciğerden safra asitleri sekresyonunun artması veya safra asitlerinin barsaktan absorpsiyonunun azalmasının da deney hayvanlarında tümör oluşumunu artırdığı saptanmıştır (5,15).

Deneyisel çalışmamızda, safra akımının yönü proksimal ince barsaktan sağ kolon fleksurasına sapıtılarak, safranin kolon mukozası üzerindeki etkisi araştırıldı.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi Deneyel Tıp Araştırma Merkezi'nde (DETAM) gerçekleştirildi. Deney hayvanı olarak ağırlıkları 210 ile 275 gr. arasında değişen (ortalama 245 gr) Wistar türü erkek sıçanlar kullanıldı. Bunlar, yiyecek peletleri su ve ad libitum ile beslendi.

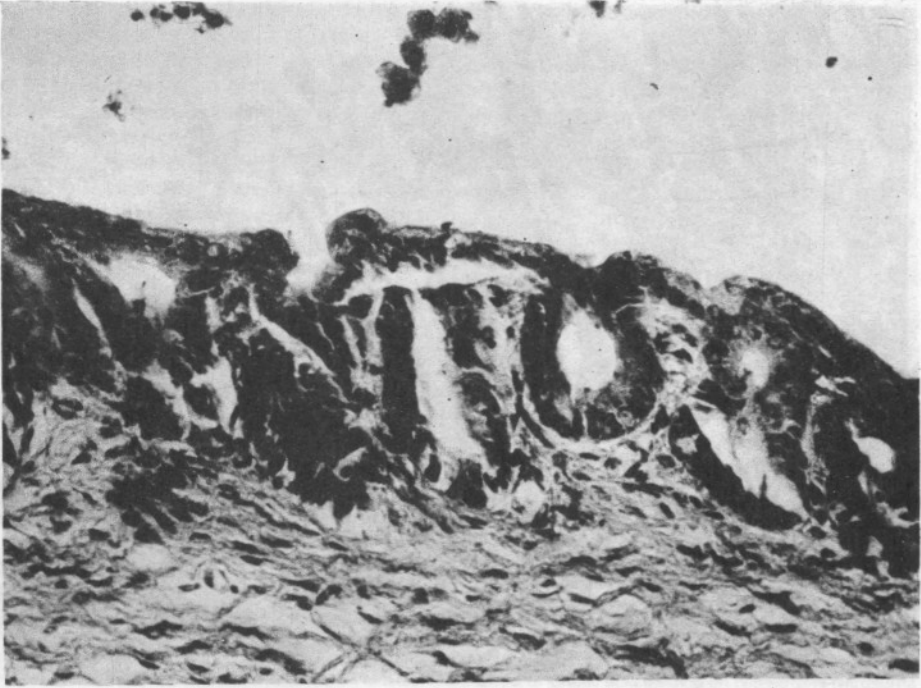
Ameliyat tekniği: Eter anestezisi altında median kesi ile karına girilerek koledok çevre dokulardan ayrıldı ve 5-0 ipekle pankreasa girdiği yerden bağlandı. Bağlanan yerin proksimalinden 0,7 mm çapında 24 F angio-cut ile girilerek kanule edildi ve içerisindeki kateterin uzunluğu 1,5 cm. bırakıldı. Koledok içerisindeki kateter yeniden bağlanarak tespit edildi. Sağ kolon fleksurasında antimezenterik yüzde, iğne ile oluşturulan açıklık etrafına kese ağzı dikişi konularak, kateter lümen içerisine yerleştirildi ve lümen içerisinden geçirilen dikişle kolon duvarına tespit edildi ve kese ağzı dikişi bağlandı. Anastomoz tamamlandıktan sonra kesi 2-0 ipek devamlı dikişlerle tek kat üzerinden kapatıldı.

Hayvanların günde 3 kez kontrolleri yapıldı. Genel durumu bozulan, fiziksel aktivitelere azalan sıçanlar yüksek doz eterle öldürülerek kolonları çıkarıldı. Antimezenterik yüzde eksenli boyunca açılarak su ile yıkandı ve makroskopik olarak incelendi. Çıkan kolon, anastomoz çevresi (tam anastomozdan değil), transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan kesitler alındı ve % 10 formalin içerisinde tespit edilerek Hematoksilen-eosin ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

KAYNAKLAR

* İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

** İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul



Resim 1. Kalın barsak mukozasında incelmeye, guddelerde azalma mevcut, guddelerde proliferasyon ve displazik değişiklikler (H.E.X310).

SONUÇLAR

4 sıçan ameliyat sonrası ilk 7 gün içerisinde kafeslerinde ölmüş olarak bulundu, ölüm nedeni cerrahi travmaya bağlandı. Bunlar çalışma kapsamı dışına alındı.

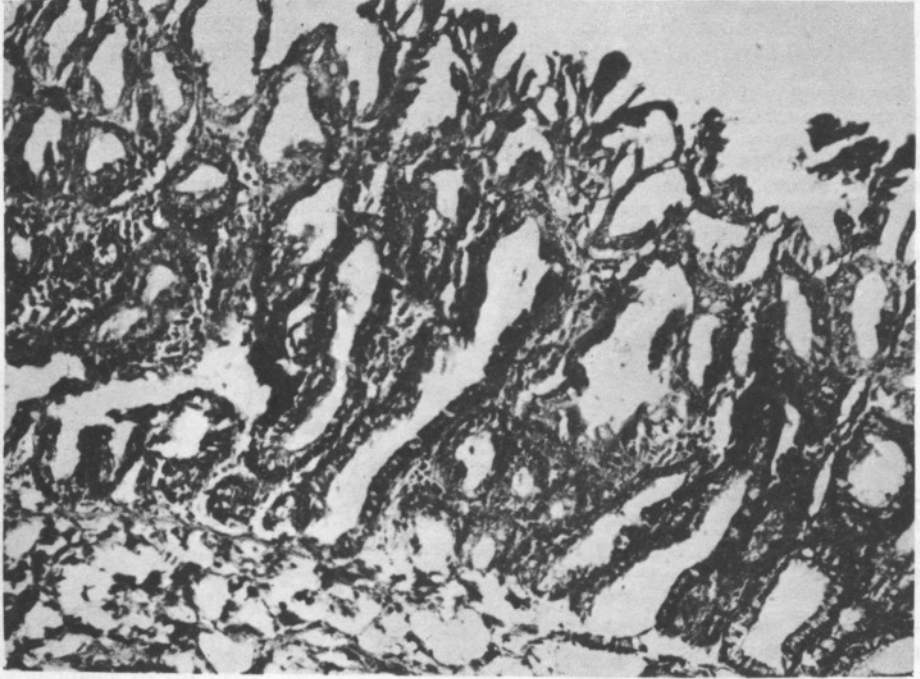
Geriye kalan 11 sıçan 93 ile 117 gün arasında (ortalama 109 gün) yaşadı. Bu süre içerisinde sıçanlarda 25-40 gr. arasında (ortalama 32 gr.) kilo kaybı tespit edildi.

Genel durumu bozulan ve fiziksel aktiviteleri azalan sıçanlar öldürüldükten sonra kolonları açılarak incelendi.

Makroskopik Değişiklikler: Anastomoz çevresinde daha fazla olmak üzere distale doğru giderek azalan hiperemi, mukoza pililerinde silinme, seyrek ülserasyonlar dikkati çekti. Anastomoz çevresinde yer yer incelmeye ve kalınlaşmalar vardı.

Mikroskopik değişiklikler: Anastomoz bölgesinde; kalın barsak duvarında incelmeye ve kalınlaşmalar, ülserasyonlar dikkati çekmekte, cidarın incelendiği yerlerde yüzey epiteli düzleşmiş veya hafif girintili ve çıkıntılı olarak bulundu. Bu bölgede mukozanın incelmiş ve guddelerin sayıca azalmış olduğu ve düzensiz geliştiği dikkati çekti (Resim 1). Mukozanın kalınlaştığı bölgelerde ise, guddeler sayıca artmış, düzensiz gelişmiş, irili ufaklı olarak bulundu. Guddede epitelinde proliferasyon tespit edildi. Bazı epitel hücreleri hiperkromatik nüveli, iri olup sitoplazmaları dar olarak bulundu ve displazik şekilleri dikkati çekti. Mitoz sayısında artış ve kript derinliklerinde fazlalaşma bulundu (Resim 2).

Anastomoz bölgesinden sonraki kısımlarda bu lezyonlar azalmakta olup, ödem, hiperemi, yüzey epitelinde dökülme saptandı. Bazı kesitlerde ise mukozada belirgin doku kaybı olup, zemininde nekrotik, nekrobiotik hücre ve doku artıkları mevcuttu.



Resim 2. Kalın barsak mukozasında kalınlaşma, guddelerde sayıca artma ve lümeninde genişleme, epitelinde proliferasyon ve displazik değişiklikler (H.E.X125).

TARTIŞMA

Değişik eksperimental çalışmalar, safra asitlerinin kolon karsinogenezisinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Safranin orta ince barsağa akıtılması, azoksimetanla kolon tümörü oluşumunu artırmakta (5,25), kolestiramin (1,15) veya yüksek kolesterolü (7) veya kolik asitli (6) diyetle beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre daha fazla tümör ortaya çıkmaktadır. Sekonder safra asitlerinin lokal uygulanması (18,21) veya safra asitlerinin oral olarak verilmesi (6,17) de kolon karsinogenezisini artırmaktadır. Rektumdan verilen safra asitleri ile doğrudan temas eden kolorektal mukozada da karsinogenezis ortaya çıkmaktadır (14,19). Deneyisel çalışmamızda, farklı bir yöntem ile kateter yardımıyla safra koledoktan sağ kolon fleksurasına akıtıldı. Böylece safranin doğrudan ve konsantr olarak kolon mukozası ile teması sağlandı.

Kolon karsinogenezisinde safra asitlerinin etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Safra asitleri epitel hücrelerini doğrudan hasara uğratabilmekte ve litolik asit; kültürü yapılan hücrelerde DNA zincirini kırabilmektedir (17). Bizim çalışmamızda özellikle anastomoz çevresinde olmak üzere epitel hücrelerinde hiperplazik ve displazik değişimler görülmektedir. Kripta derinliği ve mitozun arttığı da gözlenmiştir. Hiperplazi, eksperimental kolon kanserinin kuvvetli bir bulgusu olarak görülmektedir (3,24).

Safra asitlerinin mukozada kronik irritasyon ve inflamasyona sebep olarak hiperplazi meydana getirdiği de düşünülmektedir (25). Deney sıçanlarımızın kolon mukozası plilerinde silinme, ileri derecede hiperemi, konjestiyon ve yer yer oluşan ülserasyonlar, safra akımına bağlı kronik inflamasyon ve irritasyon oluştuğunu düşündürdü.

İnsanda, ülseratif kolitin kronik inflamasyonu da kolorektal kanser riskini artırmaktadır (13).

Deney grubumuzda sıçanlarda, makroskopik tümör görülmemesi sıçanların yaşam sürelerinin kısa olmasına bağlandı.

Kolonun değişik yerlerinden alınan kesitlerde, mukozada ortaya çıkan değişikliklerin farklı olması ve en önemli histopatolojik değişikliğin anastomoz yakınında tespit edilmesi, safranin ilk olarak ve konsantre bir şekilde burayla direkt temasına bağlandı.

Deney hayvanlarında giderek artan kilo kaybı, safranin kolona akıtılması ile ortaya çıkan beslenme bozukluğuna bağlandı.

Sonuç olarak, safranin proksimal ince barsaktan kolona akıtılmasının, kolon epite-
linde hiperplazik ve displazik değişiklikler ortaya çıkardığını saptadık. Bu dikkati çekici bulgular, deney hayvanlarının yaşam sürelerine göre artış gösterdi.

KAYNAKLAR

1. Asano, T., Pollard, M., Madson, D.C.: Effect of cholestyramine on 1,2 dimethylhydrazine induced enteric carcinoma in germfree rats. *Proc Soc Exp Biol Med*, 150:780-785 (1975).
2. Bansal, B.R., Rhoads, Jr.J.E. et al: Effect of diet on colon carcinogenesis and the immune system in rats treated with 1,2 dimethylhydrazine. *Cancer Res*, 38:3293-3303 (1978).
3. Barthold, D.W.: Relationship of colonic mucosal background to neoplastic proliferative activity in dimethylhydrazine treated mice. *Cancer Res*, 41:2616-2620(1981).
4. Burkitt, D.P.: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 28:3-13(1971).
5. Chomchai, C., Bhadrachari, N., Nigro, D.N.: The effect of bile on the induction of experimental intestinal tumors in rats. *Diseases of Colon and Rectum*, 17:310-312(1974).
6. Cohen, B.I., Raicht, R.F., Deschner, E.E., Takakashi, M.: Effect of Cholic acid feeding on N-methyl-N-Nitrosurea induced colon tumors and all kinetics in rats. *J Natl Cancer Inst*, 64:573-578 (1980).
7. Cruse, J.P., Lewin, M.R. et al.: Co-carcinogenic effect of dietary cholesterol in experimental colon cancer. *Nature*, 276:822-825(1978).
8. Enstrom, J.E.: Reassessment of the role of dietary fat in cancer etiology. *Cancer Res*, 41:3722-3724 (1981).
9. Galloway, D.J., Owen, R.W., Jarret, P.B., Hill, M.J., George, W.D.: Experimental colorectal cancer: The relationship of diet and fecal bile concentration to tumour induction. *Br J Surg*, 73:233-237(1986).
10. Goeting, N.L.M., Trotter, G.A., Taylor, I.: Effect of warfarin on formation and growth of pre-neoplastic lesions in chemically induced colorectal cancer in the rat. *Br J Surg* 73:487-489(1986).
11. Goldin, B.R., Gorbach, S.L.: Effect of antibiotics on incidence of rat intestinal tumors induced by 1,2 dimethylhydrazine. *J Natl Cancer Inst* 67:877-880(1981).
12. Hiramatsu, Y., Takada, H., Yamamura, M.: Effect of dietary cholesterol on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, 4:553-558(1983).
13. Lennard-Jones, J.E., Morson, B.C., Ritchie, J.K.: Cancer in colitis assessment of the individual risk by clinical and histological criteria. *Gastroenterology*, 73:1280-1285(1977).
14. Narisawa, T., Magadia, N.E., Weisburger, J.H.: Promoting effects of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of MNMF in rats. *Journal of Cancer Inst*, 55:1093-1097(1975).
15. Nigro, N.D., Bhadrachari, N., Chomchai, C.: A rat model for studying colonic cancer. *Dis Colon Rectum*, 16:438-441(1973).
16. Prizant, R.: Influence of high dietary cellulose on fecal glycosidases in experimental rat colon carcinogenesis. *Cancer Res*, 83:59-66 (1982).
17. Rainey, J.B., Maeda, M., Williams, C.: The cocarcinogenic effect of intrarectal deoxycholate in rats is reduced by oral metronidazole. *Br J Cancer*, 49:631-636(1984).
18. Reddy, B.S., Mastromarino, A., Wynder, E.L.: Diet and metabolism: large bowel cancer. *Cancer*, 39:1815-1819 (1977).
19. Reddy, B.S., Cohen, L.A., Mc Coy, G.D., Hill, P.: Nutrition and its relationship to cancer. *Advanced Cancer Research*, 32:238-345(1980).
20. Reddy, B.S., Mangat, S., Sheinfil, A.: Effect of type and amount of dietary fat and 1,2 DMNH on biliary bile acids in rats. *Cancer Res*, 37:2132-2137(1977).
21. Reddy, B.S., Narisawa, T., Vukusich, D.: Effect of quality and quantity of dietary fat and dimethylhydrazine in colon carcinogenesis in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 151:237-239(1976).
22. Sakaguchi, M., Hiramatsu, Y., Takada, H., Yamamura, M.: Effect of dietary unsaturated and saturated fats on azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res* 44:1472: 1477(1984).
23. Weitz, H., Kirschneder, c., Wiebecke, B.: The effect of cholecystectomy on the induction of colorectal tumors in mice by 1,2 DMNH. *Res in Exp Med*, 184:59-65(1984).
24. Williamson, R.C.N.: Postoperative adaptation in the aetiology of intestinal cancer. *Scand J Gastroenterol* 17:21-25(1982).
25. Williamson, R.C.N., Bauer, F.C.R., Ross, J.S. et al.: Enhanced colonic carcinogenesis with azoxymethane in rats after pancreatobiliary diversion to mid small bowel. *Gastroenterology*, 76:1386-1392(1979).