

Kolesistektomi ve Mide Kanseri

Cholecystectomy and Gastric Cancer

Elmas KASAP

Özel Salihli Hastanesi, Salihli, Manisa

Özet • Kolesistektomi ve sonrasında meydana gelen safra akışındaki değişiklikler ile metabolik hormon düzeylerindeki değişiklikler, sindirim sistemi kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Mide kanseri nedenleri hala belirsizliğini korumaktadır. Safra kesesi operasyonu geçiren bireylerde, operasyon sonrası artan safra asitleri ile midenin teması, mide kanseri nedenleri arasında sayılıp sayılmayacağı konusu özellikle protein düzeyleri, post-transkripsiyonel modifikasyonlar ve protein ekspresyonu açısından hâlâ gizemini korumaktadır ve bu durum, bu hastaların takibi konusunda soru işaretlerine neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kolesistektomi, mide kanseri, safra asitleri

Abstract • Changes in bile flow and metabolic hormone levels following cholecystectomy have been associated with digestive system cancers. The causes of gastric cancer remain uncertain. In individuals who have undergone gallbladder surgery, the question of whether the increased exposure of the stomach to bile acids after the operation can be considered among the causes of gastric cancer is still a mystery, particularly in terms of protein levels, post-transcriptional modifications, and protein expression. This situation raises questions regarding the follow-up of these patients.

Key words: Cholecystectomy, gastric cancer, bile acids

GİRİŞ

Kolesistektomi, safra kesesinin bulunduğu bölgeden cerrahi olarak çıkarılması işlemidir. Günümüzde, hastanın durumuna ve işlemi yapacak hekimin deneyimine bağlı olarak, genellikle kapalı yöntem (laparoskop) olmak üzere, açık veya kapalı yöntemle yapılabilmektedir (1). Safra kesesi, safra sıvısının depolandığı organdır. Kolesistektomi sonrasında safra sıvısının depolanacağı bir yer kalmayacağı için, bu sıvının mideye reflüsü sonucunda mide mukozası daha sık ve uzun süreli olarak safra sıvısına maruz kalabilir. Safra reflüsü, pankreas enzimleri ve safra da dahil olmak üzere duodenal içeriğin mideye geri kaçışıdır. Bunun sonucunda, alkalin safra reflüsü olarak bilinen durum da dahil olmak üzere, mide mukozasında ciddi hasara yol açabilir (2-4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, mide kanserinin nedenlerinin hala belirsizliğini koruduğunu göstermektedir. Bu nedenle, safra kesesi operasyonu geçiren kişilerde, operasyon

sonrası artan safra asitleri temasıyla mide kanseri gelişme riskinin olup olmadığı, hala merak konusu olarak devam etmektedir. Bu derlemede safranın özellikleri ve mide üzerine etkileri konusunda genel bilgiler özetlendikten sonra, kolesistektomi ile mide kanseri arasındaki ilişki gözden geçirilmiştir.

SAFRA KESESİ

Safra kesesi, 40-70 ml hacminde bir organdır. Karaciğerin 'fossa vesica biliaris' adı verilen bölümünde yerleşmiş olup, üç kısımdan oluşur; fundus vesica biliaris, corpus vesica biliaris ve collum vesica biliaris (5,6).

SAFRA SIVISI

Safra sıvısı; safra tuzları, safra pigmentleri, kolesterol, elektrolitler, lesitin, bikarbonat, eser elementler ve bilirubinlerden

oluşur ve öncelikle yağların sindiriminde rol oynar (5). Safra tuzları ise, glisin ve taurin aminoasitleri ile konjuge edilen ve primer safra asitleri olarak adlandırılan kenodeoksikolik asit ve kolik asit ile bunlara eklenen sodyumdan oluşur. Safra tuzları arasında glikokolik asit, gliko-kenodeoksikolik asit, taurokolik asit ve tauro-kenodeoksikolik asit bulunmaktadır (5,7).

SAFRA ASİTLERİ

Günlük olarak karaciğerde yaklaşık 500-1000 mg arası safra asidi üretilir. Safra asitleri primer, sekonder ve tersiyer safra asitleri olmak üzere üç gruba ayrılır.

Primer safra asitleri, kolik asit ve kenodeoksikolik asittir ve safra kesesinde bulunan ana bileşenlerdir. Bu asitler, papilla duodeni majör yoluyla bağırsağa sekrete edilir. Sekonder safra asitleri ise deoksikolik asit ve litokolik asittir; bunlar özellikle bağırsak bakterilerinin primer safra asitlerini dönüştürmesiyle oluşur (5,7).

Safra asitlerinin büyük bir kısmı ileumdan geri emilir, enterohepatik dolaşım yoluyla karaciğere geri döner ve tersiyer safra asidi olan ursodeoksikolik asit oluşur. Enterohepatik dolaşıma katılmayan safra asitleri ise dışkı ve idrarla atılır ve dışkı ile idrara özgül renklerini verir (5,6).

SAFRANIN HÜCREDE BİYOLOJİK ETKİSİ

Safra tuzları ve lesitin, safranın miktar olarak en önemli iki bileşenidir. Safra asitleri, safranın %60'ını oluşturur (8). Safra asitleri (SA), oksidatif ve nitrosatif strese neden olarak reaktif oksijen sistemi (ROS) ve reaktif azot sistemini (RNS) serbest bırakır. ROS, kanserojenlik açısından en önemli etkiye sahip olabilir, çünkü DNA hasarına yol açabilir. Oksidatif DNA hasarı mutasyonlara neden olabilir. Litokolat, DNA bazlı eksizyon onarımı için gerekli bir enzim olan polimeraz β 'yi inhibe eder, bu da onarılamayan DNA hasarının seviyesini daha da artırır. Ayrıca, deoksikolatın, DNA onarımında önemli bir rol oynayan p53 proteininin bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum, DNA hasarına sahip hücrelerin apoptotik olarak ortadan kaldırılmasının azalmasıyla birlikte genomik kararsızlığın artmasına sebep olur (9).

KOLESİSTEKTOMİ ve MİDE KANSERİ

Safra, sadece safra kesesinde depolanmakla kalmaz, aynı zamanda yoğunlaşır; böylece çalışan bir safra kesesi varlığında, bağırsaklara safra çıkışı yaklaşık yarıya iner. Kolesistektomi sonrasında ise büyük miktarda safra, proksimal duodenumun temizleme kapasitesini aşarak duodenogastrik reflüye neden olabilir (10).

Ancak, karaciğer tarafından üretilen safradaki açlık safra asidi konsantrasyonunun kolesistektomi sonrasında arttığı bilinmektedir. Bu durum, safra yolunun daha yüksek safra asidi konsantrasyonuna sahip safrayı duodenuma boşaltmasına neden olur ve bu da kısmen midedeki daha yüksek safra asidi konsantrasyonunu açıklayabilir (11).

27 yıl boyunca takip edilen kolesistektomili hastalardan oluşan büyük bir popülasyona dayalı kohortta, kolesistektominin gastrik kanser için %11'lik genel bir risk artışı oluşturduğu tespit edilmiştir. Muhtemelen artan safra reflüsü ve daha belirgin reaktif gastrit içeren koledokolitotomi ile birlikte kolesistektomi, tek başına kolesistektomiye göre biraz daha yüksek gastrik kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (12).

Düşük pH koşullarında, safra asitlerinin çoğu, hücre zarlarına daha kolay nüfuz etme özelliğine sahiptir. *Helicobacter pylori* bakterisinin tedavisinden sonra gastrik karsinogenez gelişimi sırasında, pH=3 safra asidi ile uyarılarak insan gastrik mukozasının bariyer fonksiyon bozukluğunun mevcut çalışmada gösterildiği bildirilmiştir (9,10,13). Mide sıvısında safra asidi konsantrasyonu yüksek olan hastalarda daha şiddetli intestinal metaplazi geliştiği tespit edilmiştir (14). İntestinal metaplazi, kronik mide inflamasyonu ve atrofik gastrit gibi mide kanseri gelişim basamaklarından birini oluşturur (15). Yapılan çalışmalarda, kolesistektomi geçiren bireylerde mide kanseri sıklığının kontrol gruplarına göre arttığı belirlenmiştir (8,12).

SONUÇ

Duodenumdan sıvıların geri akışının, midede intestinal metaplazi ile mide adenokarsinomunun gelişimi arasında yakın bir ilişkisi olduğu ifade edilse de, özellikle mide adenokarsinomu üzerindeki etkileri hala net değildir (16,17). Bu konu ile ilgili olarak, özellikle geniş çaplı histopatolojik ve biyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR;

1. Kapoor T, Wrenn SM, Callas PW, Abu-Jaish W. Cost Analysis and Supply Utilization of Laparoscopic Cholecystectomy. *Minim Invasive Surg.* 2018;10:7838103.
2. Kellosalo J, Alavaikko M, Laitinen S. Effect of biliary tract procedures on duodenogastric reflux and the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26:1272-8.
3. Aydın S, Akin ML, Karakaya M, et al. Alkalen Reflü Gastrit Ve Tanı Problemleri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1997;11:36-9.
4. Keane FB, Dimagno EP, Malagelada JR. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion. *Gastroenterology.* 1981;81:726-31.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, et al) Mc Graw Hill Education, US, 2018, 20th Edition Volume 2;2422-3.
6. Hundt M, Basit H, John S. Physiology, Bile Secretion. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
7. Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, et al) Mc Graw Hill Education, US, 2018, 20th Edition, Volume 2, pg.2245.
8. Öñür ND, Beyler AR. Safra asitleri metabolizması. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2001;54:65-76.
9. Wu YC, Chiu CF, Hsueh CT, Hsueh CT The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2018;18:75.
10. Kang SH, Kim YH, Roh YH, et al. Gallstone, cholecystectomy and risk of gastric cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2017;21:131-7.
11. Svensson JO, Gelin J, Svanvik J. Gallstones, cholecystectomy, and duodenogastric reflux of bile acid. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:181-7.
12. Fall K, Ye W, Nyrén O. Risk for gastric cancer after cholecystectomy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1180-4.
13. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as carcinogenesis in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res.* 2005;589:47-65.
14. Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(11):2101-7.
15. Sue S, Shibata W, Maeda S. Helicobacter pylori-Induced Signaling Pathways Contribute to Intestinal Metaplasia and Gastric Carcinogenesis. *Biomed Res Int.* 2015;737621.
16. Wang X, Zhou P, Sun X, et al. Acidified bile acids increase hTERT expression via c-myc activation in human gastric cancer cells. *Oncol Rep.* 2015;33:3038-44.
17. Debryne PR, Bruyneel EA, li X, et al. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutat Res* 2001;480-481:359-69.