

**TRASYLÖL'ÜN OESOPHAGUS ALT KISMI İLE CARDİA -
OESOPHAGİEN CARSİNOMLARDA PER. POST
OPERATUAR KULLANILIŞI**

Galip URAK (*)
Hasan SOLAK (***)

İrfan DUYGULU (**)
İlker ÖKTEN (****)

GİRİŞ VE TARİHÇE: İnhibitör (trasyol) tababette kullanılmak üzere hekimlerin emrine sunulduğu zaman yalnız akut pankreatitis tedavisinde uygulanmakta idi, o zaman bugünkü kadar geniş bir sahada kullanılabileceği düşünülemezdi.

Sayırsız farmakodinamik ajanların muayyen veya toplu enzim grublarına karşı inhibitör olarak tesiri uzun süre araştırılmıştır.

FREY ve KRAUT 1926'da trypsin ve kallikrein inhibitörünün kanda bulunabileceğini gösterdikten dört yıl sonra, 1930 yılında KRAUT, FREY ve WERLE tarafından trasyol sığırganlarından elde edilmiştir.

İnhibitör zamanla enteresan bir inkişaf göstererek polivalan bir tesir tarzı ile organizmanın proteolitik proseslerinde aşıkâr ve etkili bir rol oynamıştır.

(*) A. Ü. Tıp Fak. Göğüs-Kalb - Damar Cerrahi Kliniği Profesörü ve Kürsü Başkanı

(**) D. Ü. Tıp Fak. Göğüs - Kalb - Damar Cerrahi Kl. Öğ. Üyesi ve Kürsü Başkanı

(***) A. Ü. Tıp Fak. Göğüs - Kalb - Damar Cerrahi Kliniği Asistanı

(****) A. Ü. Tıp Fak. Göğüs - Kalb - Damar Cerrahi Kliniği Asistanı

NEW YORK'ta 1966 Eylülünde Kimya ve Farmakoloji Akademisinin kongresinde, trasyolol'un proteinaz inhibitörü olarak kullanılacağı kesinlikle kabul edilmiştir.

Trasyolol'un ilk kullanılma sahası olan akut pankreatitis'i FITL 1899 da tanımlamıştır.

CHİARY ise yine 19 uncu asrın sonlarında, bugün dahi anlamını muhafaza edebilen Pankreas hastalıklarına ait bilgileri tıp alemine sunmuştur. CHİARY ve DOERR autodigestiv doku harabiyetinin akut pankreatitis'in patogenisinde önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir.

İnternist KATSCH 1924 pankreatitislerde konservatif tedavi ile olumlu sonuç alınmasına rağmen exitus oranı % 50 olarak bildirmiştir. SCHMİEDEN ve SEBENİNG 1927 akut pankreatitisti hastaların opere edilmesi kanısında idiler.

NORDMANN 1938 de, cerrahi kongrede pankreatitislerde KATSCH tarafından ileri sürülen aktif dahili tedaviyi ısrarla savunmuştur. Bu tedavi tarzının tatbiki ile exitus oranı önemli derecede azalmıştır. (4, 5, 7, 14, 15, 24, 26, 29)

HALSTED'in 1901 de Baltimor'da ameliyat ettiği ve post-operativ devrede pankreatitis'te nölen hastanın otopsisini OPIE yapmış ve bundan sonra bu nedenle ölen hastalarda yapılan otopsi bulgu ve bilgileriyle patojeni hakkında geniş bilgi edinmek imkânı hasıl olmuştur. Kallikrein inaktivatör, E. K. FREY tarafından ilk olarak 1953 de klinikte akut pankreatitis vak'asında uygulanmıştır.

KALLER 1965 de, eksperimental olarak ödemelerde trasyolol'un etkisini denemiştir. Zamanla trasyolol polivalan bir tesir kazanmış, proteolitik süreçle pek çok hastalığın korelasyonu, inhibitörün daha fazla önem kazanmasına neden olmuştur. (7, 12, 13, 25.)

TRASYLOL'UN ŞİMİK YAPISI VE FARMAKODİNAMİSİ ;
Bazik polipeptittir. Molekül ağırlığı 6512 dir. Sığır akciğerinden elde edilir. 10 değişik amino asit ihtiva eder. PH değeri

10 civarındadır. Kallikrein - inaktivatör dializabl olup asid ve yüksek hararete oldukça dayanıklıdır.

Trasylol bir proteinaz inhibitörüdür. Kininogenaz olarak müessir olan trypsini inhibe ederek Bradykinin teşekkülünü önler.

Kallikrein tıpkı trypsin gibi kininogenazlara dahildir. Bu ferment gurubunda, kallidinojen'den Serom L₂ Globulinine vasoaktiv kininlere kallidine (Dekapeptid) veya Bradykinine (Nonapeptid) ayrılan proteazlar bahis konusudur.

Trasylol kininlerin teşekkülünü önler. Aracı madde olarak bradykinin, histaminden yirmi defa, asetilkolinden yaklaşık olarak yüz defa daha müessirdir. Kininler, kininazlar vasıtasıyla çok kısa zaman içerisinde parçalanırlar. Trasylol, trypsin tarafından katalize edildiği bildirilen bütün reaksiyonları durdurur. Chymotrypsini frenler.

Trasylol plazmini inhibe eder, plazmin aktivasyonunu durdurmaktan çok proteolitik aktiv plazminin inhibisyonu önemlidir. Trasylol dokulardaki lyososomal fermentleri doku harabiyeti neticesi açığa çıkan ve aktive edilen diğer proteinazları (Kathepsin D, trypsin chymotrypsin) inhibe eder.

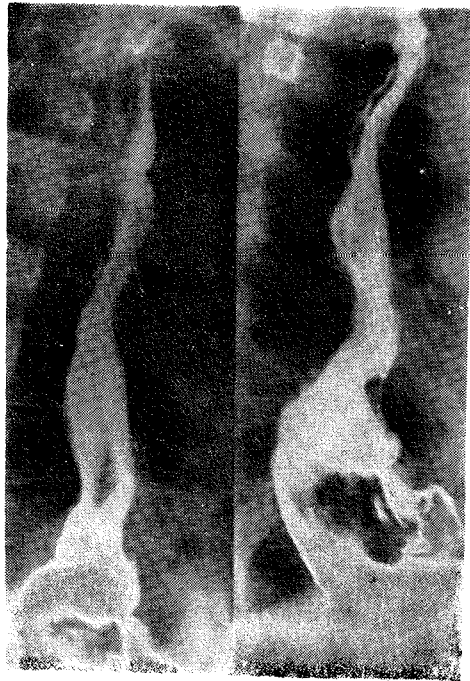
Kinine aracılığıyla infekte edilerek eksperimental olarak iltihap meydana getirmek, ağrı reseptörlerini proveke etmek, lökosit emigrasyonunu stimüle etmek mümkündür.

Kinine kanda çok kısa bir süre kaldığı ve hemen parçalandığı için serumda şimik olarak tanımlanması güçtür.

AMRİS, BLOMBÄCK trasylol'un antitromboplastik etkisinin antifibrinolitik etkisine nazaran oldukça zayıf olduğunu göstermişlerdir. Epsilon-Amino Capron Asidi (EACA) mevcut plazmini inhibe edemez. Trasylol'un antifibrinolitik etkisi (AMCHA) ya nazaran 20 defa daha kuvvetlidir. Trasylol antitrombin değildir, pıhtılaşmanın ön safhasında plazma faktörlerinin aktive edilmesini inhibe eder. (1, 3, 7, 14, 15)



Röntgen I



Röntgen II

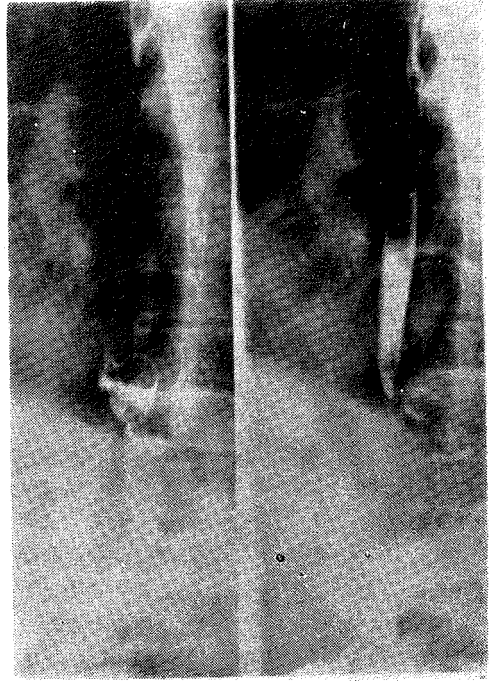
MATERYAL VE METOD :

Vak'a I: B. S. Prot. No. 9974, Erkek, 70 yaşında (Giriş 11.2.1974 Çıkış 11.3.1974) Yutma güçlüğü, retrosternal ağrı, regürjitasyon, zayıflama şikâyetleri 2 yıl önce başlamış, son 3 aydan beri yutma güçlüğü ile beraber ileri derecede zayıflama olmuş.

Sistem muayenelerinde kayda değer patolojik bir bulgu yok. T. A. 110/70 mmHg.

Laboratuvar bulgularında; Total protein % 5, sedimentasyon 37 mm/1 s. Hemogram, idrar ve EKG bulguları normal. Akciğer grafisinde amfizeme uygun şekilde kotlar arasındaki me-

Röntgen III



safe artmış. Oesophagogram; Cardiooesophagien bölgede 10 cm. uzunluğunda dolma defekti. Röntgen I de görülüyor.

Oesophagoskopie; 40. cm. de vegetan tümöral kütle görülüyor. Biopsi yapıldı, histopatolojik teşhis; ADENOCARSİNOM.

Operasyon (25.2.1974) : Hemigastrektomi + Cardia rezeksiyonu + Splenektomi + Oesophagogastrostomie. Röntgen II de görülüyor.

Operasyon preperatının histopatolojik teşhisi : ADENOCARSİNOM. Lenf bezlerinde metastaz yok.

Klasik şemaya uygun şekilde Trasyol tedavisi yapıldı.



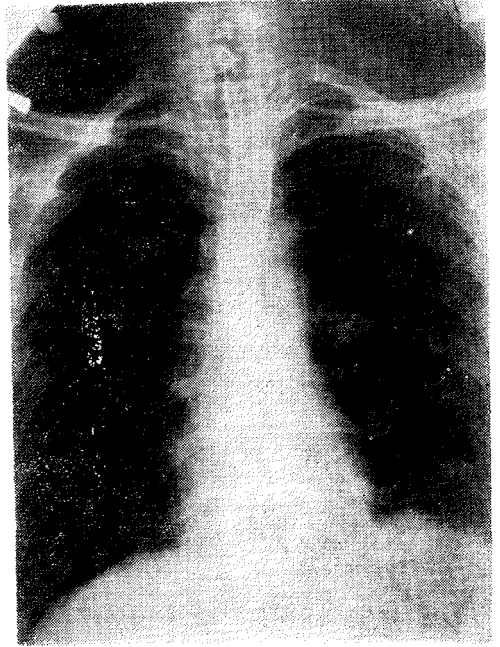
Röntgen IV

Vak'a II : T. T. Prot. No. 9979, Erkek, 71 yaşında (Giriş 12.2.1974 Çıkış 16.3.1974) Kliniğimize yatırılmadan 5 ay önce dysphagie ile beraber zayıflama başlamış, 10 kilo kaybetmiş. Kliniğimize yatırıldığı sırada katı ve sıvı gıdaları geçiremez durumda bulunuyordu.

Sistem muayenelerinde kayda değer patolojik bir bulgu yok. T. A. 100/60 mmHg.

Laboratuvar bulguları; Sedimentasyon 100 mm/1 s. Hemogram : Hipokromanemi, idrar bulguları normal. Total protein % 7, Albumin % 4, Globulin % 3. EKG de patolojik bir bulgu yok. Akciğer grafisinde; hilus dolgunluğu ve kalsifikasyonla beraber emphysem'e uygun belirtiler görülüyor. Oesophagoskopi de patolojik bir bulgu tesbit edilemedi. Oesophagogram

Röntgen V



ve midenin radyolojik tetkikinde cesophagusun Cardia'ya yakın yerinde ve Cardia'da dolma defekti. Röntgen III de görülüyor.

Operasyon (19.2.1974) : Oesophagektomie + Cardia rezeksiyonu + Oesophagogastrostomie (Mide tüpü) yapılarak torasik mide tarzında anostomos. Röntgen IV de görülüyor. Operasyon preperatının histopatolojik tetkikinde; İndiferensiye AdenoCarsinom, lenf bezi metastazı yok.

Klasik şemaya uygun şekilde trasyol tedavisi yapıldı.



Röntgen VI

Vak'a III : V. E. Prot. No. 1100, Erkek, 47 yaşında (Giriş 5.2.1974 Çıkış 2.3.1974) Kliniğimize yatırılmadan 2 ay önce dysphagie, ağrı ve zayıflama başlamış.

Sistem muayeneleri normal. T. A. 100/60 mmHg.

Laboratuvar bulguları: Sedimentasyon 10 mm/1 s. Kan, idrar ve EKG bulguları normal. Akciğer grafisinde patolojik bir bulgu yok. Oesophagogram; Oesophagus'un alt ucunda tümöre delalet eden dolma defekti. Röntgen V de görülüyor. Oesophagoskopie; 40. cm. de vegetan tümöral kitle görülüyor. Yapılan biopside histopatolojik teşhis; Yassı epitel hücreli Carsinom.

Operasyon (24.2.1976): Hemigastrektomi + Oesophagektomie + Oesophagogastrostomie (Torasik mide) Röntgen VI da görülüyor.

Klasik şemaya uygun şekilde trasyöl tedavisi yapıldı.

Vak'a IV: Ö. Ş. Prot. No. 10514, Erkek, 31 yaşında (Giriş 19.11.1974 Çıkış 19.12.1974) 3 aydan beri katı ve sıvı gıdaları yutma güçlüğü ve sırtında ağrı şikâyetleri mevcut. Son günlerde 5 kilo kadar zayıflamış.

Sistem muayenelerinde patolojik bir bulgu yok.

Laboratuvar bulguları: Sedimentasyon 5 mm/1 s. Hemogram, idrar ve EKG bulguları normal. Total protein % 6,4 albümin % 4,2 globulin % 2,2. Akciğer grafisi normal. Oesophagogram; oesophagus orta 1/3 ve alt 1/3 arasında dolma defekti.

Oesophagoskopie; 28. cm. de tümöral kitle. Yapılan biopsinin histopatolojik tetkiki; Yassı epitel hücreli CARSİNOM.

Operasyon (26.11.1974): Oesophagektomie + Oesophagogastrostomie (Torasik mide)

Operasyon preperatının histopatolojik tetkiki; Yassı epitel hücreli Carsinom, lenf bezlerinde metastaz.

Klasik şemaya uygun şekilde trasyöl tedavisi yapıldı.

Vak'a V: M. K. Prot. No. 10627, Erkek, 45 yaşında (Giriş 3.2.1975 Çıkış 28.2.1975). 1 aydan beri yutma güçlüğünden şikâyet etmektedir.

Sistem muayenelerinde kayda değer bir patolojik bulgu yok. T. A. 100/70 mmHg.

Laboraluvuar bulguları: Sedimentasyon 25 mm/1 s. Hemogram ve idrar normal. EKG'de; sol atrium hipertrofisi, nonspesifik. ST-T değişikliği. Akciğer grafisi normal. Oesophagogram; alt 1/3 ile orta 1/3 arasında darlık. Oesophagoskopie; 28. cm. de tümöral oluşum.

Operasyon (6.2.1975): Oesophagektomie + Oesophagogastrastomie (Torasik mide)

Operasyon preperatının histopatolojik tetkiki: Differansiye yassı hücreli Carsinom. Lenf ganglionlarında metastaz yok.

Klasik şemaya uygun şekilde trasyol tedavisi yapıldı.

Vak'a VI: E. D. Prot. No. 10695, Erkek, 46 yaşında (Giriş 10.3.1975 Çıkış 7.4.1975). 3 aydan beri katı gıdaları yutmadaki güçlükten ve sık sık gelen diyareden şikâyetçi.

Sistem muayenelerinde patolojik bir bulgu yok. T. A. 90/60 mmHg.

Laboratuvar bulguları: Sedimentasyon 25 mm/1 s. Hemogram ve idrar normal. Total protein % 6,8, albümin % 4, globülin % 2,8. EKG ve Akciğer grafileri normal. Oesophagogram'da oesophagusta daralma. Oesophagoskopie; 28. cm. de vegetan kitle.

Operasyon (21.3.1975): Oesophagektomie + Oesophagogastrastomie (Torasik mide) + Splenektomi.

Operasyon preperatının histopatolojik tetkiki: Yassı hücreli Carsinom.

Klasik şemaya uygun şekilde trasyol tedavisi yapıldı.

TARTIŞMA: Sayısız deneyler ve klinik çalışmalar, pankreas ferment aktivitesi ve ileri derecede şok tehlikesi söz konusu olan operasyonlarda ve postoperativ yara enfeksiyonu, ak-

ciğer embolisi ve peritonitislerin profilaksisinde trasyolol'un geniş bir alanda kullanılmakta olduğunu göstermişlerdir.

Cerrahi girişimler direkt pankreas üzerine veya karaciğer, safra yolları, mide, oesophagus gibi civar organlara da olabilir. WANKE ve arkadaşları, trasyolol'un profilaktik uygulamasının çok iyi neticeler verdiğini bildirmişlerdir. THOMPSON ve GRÖZİNGER (1968), NODİN (1968) üst karın operasyonlarında pankreas, mide, safra yolları ve oesophagus cerrahisinde trasyolol'un profilaktik ve terapötik değerini belirtmişlerdir. HABERLAND, MATİS (1967), MÖRL (1968) trasyolol'un tromboembolilerin teşekkülüne mani olduğunu, öldürücü akciğer emboliterini bariz şekilde azalttığını klinikte yapılan mukayeseli çalışmalarla göstermişlerdir. Travmaya bağlı yağ embolisinin klinik belirtileri ortaya çıktıktan veya çıkmadan önce yapılan trasyolol tedavisi serumda nötral yağ seviyesini düşürerek etkili olur. MÖRL (1968) de trasyolol'u yağ embolisinin profilaksisinde başarıyla kullanmıştır. İnhibitör plasmin aktivatörünü frenlediği için primer lokal hiperfibrinolis kanamalarında da (trasyolol ve sentetik inhibitörler) başarıyla kullanılmıştır.

Üst karın organlarına, oesophagus alt kısmına ve bilhassa Cardia-Oesophagien bölgeye yapılan cerrahi girişimlerden sonra pankreatitis komplikasyonları ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar postoperativ devrede önem kazanır. Buna rağmen pankreatitis'in klinik tablosu dikkatle etüd edilmez ise anastomoz yapılan vak'alarda sütür kifayetsizliği şeklinde teşhis konarak doğru diagnos gözden kaçabilir. Mide, safra kesesi, safra yolları, dalak operasyonlarında Cardia-Oesophagien bölgenin cerrahi girişimlerinde operasyon esnasında bilinçli veya bilinçsiz olarak pankreasın travmatize edilmesi ameliyat sonrası dönemde pankreatitislere sebep olabilir. Bu durumlarda amilaz'ın yükselmesini, pankreas nekrozunu düşündürmemesine rağmen ikaz sinyali olarak dikkate almalıyız. Amilaz normal kalabilir, lipaz değerleri yükselebilir. (8, 9, 11, 19, 21, 23, 29)

C. WEİGERT hayvan deneylerinde, akut pankreatitiste autodigestiv nekrozların meydana gelebileceğini, bunda da or-

ganın enzimlerinin sorumlu olduğunu göstermiştir. NAGEL, WILLİG (1964) çalışmalarında autodigestionun nötral pH sahasında ve dokulardaki hipoksinin yardımıyla meydana çıkabileceğini belirtmişlerdir. CardiaOesophagien ve Oesophagus alt kısmına ait ameliyat ettiğimiz Carsinom vak'alarımızda torakotomi ve laparotomi kombine edilmiştir. Vak'alarımızda mide ve Cardia rezeksiyonları yapılmış, bu maniplasyonlar esnasında pankreasta uzaktan veya yakından travmatizan bir ilişki olmuştur. Torasik mide yapılmak gayesiyle mide mobilize edilirken pankreas üzerinde de çalışmak mecburiyeti hasıl olmuştur. Opere vak'alarımızın ikisinde splenektomi yapılması zorunluğu ortaya çıkmıştır. Bilindiği gibi pankreasa direkt veya komşu organlara yapılan müdahalelerde postoperatif dönemde meydana gelen pankreatitis ile sütür kifayetsizliğine ait klinik tablo arasında ayırım yapmada güçlük olduğunu belirtmişlerdir.

Vak'alarımızın altısında da tedavi bölümünde belirttiğimiz şekilde peroperatuar başlamak üzere profilaktik olarak klasik şemamıza uygun şekilde trasyolol tedavisi tatbik edilmiştir. Klinik olarak postoperatif dönemde peritonitis veya pankreatitise ait bir tablo görülmemiş olmasına rağmen trasyolol ile ilgili ilmi araştırmayı daha olumlu bir şekilde etüd edebilmek için hastalarımızda lipaz ve amilaz kontrolleri yaptık. Her ikisinde de normallerin üstüne çıkan bir yükselme tesbit edilmemiştir. Opere edilen vak'alarımızın altısında da klinik ve laboratuvar neticelerinin ışığı altında postoperatif pankreatitisin söz konusu olmadığını rahatlıkla söyleyebiliriz. (11, 19, 22)

Postoperatuvar pankreas nekrozlarında prognoz kötü olup HESS ve NİSSEN mortalitenin % 20 - % 80 olabileceğini bildirmişlerdir. Buna mukabil MAURER ve ASANG ise trasyololü profilaktik olarak kullanmışlar ve postoperatuvar pankreatitisin % 1,2 ye düştüğünü göstermişlerdir. HOFERİCHTER ve NİEDNER ise trasyolol profilaksisi uygulanan vak'alarda postoperatuvar pankreas nekrozu ve buna bağlı ölüm vak'ası görmediklerini bildirmişlerdir. Bununla beraber operasyon esnasın-

da, bilinçsiz şekilde pankreas kanalları bağlanırsa pankreatitis ve pankreas nekrozu ortaya çıkar ki, bu tip vak'aları trasylol ile kontrol altına almak imkânsızdır. Operasyon esnasında batin içinde enfeksiyonun sebep olduğu veya postoperativ devrede anastomoz kifayetsizliği nedeniyle ortaya çıkabilecek iltihabi peritonitislerde exitus nisbeti çok yüksektir. KIRSCHNER, WACHSMUTH, KUNZ, EUFINGER zamanından bugüne dek iltihabi peritonitislerde exitus letales nisbeti yüksek olup, asrın başlarında % 90 - % 100 iken son yıllarda % 15'e kadar düşmüştür. Peritonitiste şokla beraber arteriel kan basıncı düşer, elektrolit su balansı, asit baz dengesi bozulur. FİNE'ye göre kan basıncı, barsak lümeninden kan yoluyla resorbe olan toksinlerin dolanım merkezini etkilemesiyle düşer. Toksik ve hipoksik hücre harabiyeti şok tablosu ile paralel olarak yüksek tesirli histamin ve kinine gibi vasoaktiv substanslar serbest hale geçer. Damarlarda dilatasyon yaparak düz adaleleri kontrakte etmek suretiyle ağrının meydana gelmesine sebep olur. Peritonitisin postoperatuvar pankreatitisle beraber bulunduğu hallerde kandaki kinine değeri yüksektir. Plazmada fizyolojik olarak bir miktar inhibitör bulunmasına rağmen, bunun ön maddenin kinine haline geçmesine engel olmasına imkân yoktur. Yaptığımız klinik çalışmalarda trasylol verilmeyen kontrol vak'alarında, sütür kifayetsizliği ve diğer nedenlerle peritonitis vak'alarına rastlanmış olmasına rağmen trasylol grubundaki vak'alarımızda bu şekilde postoperatuvar bir komplikasyon meydana gelmemiştir.

Opere vak'alarımızda trasylol grubunda exitus letales % 0 olmasına rağmen, trasylol verilmeyen diğer opere kontrol gruplarında exitus letales nisbeti % 12 ye kadar yükselmiştir. (6, 16, 17, 28)

Şok, cerrahide başlı başına bir problem olup, trasylol ile kontrol altına almak ve etkili olmak mümkündür. Şokta nöroendokriniel regülasyonla ilgili olan kalbin ve büyük damarların hemodinamiği, organ mikrosirkülasyonu, metabolizma ile olan münasebetleri komplike ve mültifakteriyel bir rol oynar.

Pankreatojen şokta vasoaktif polipeptidlerin serbest hale geçmesiyle meydana gelen pankreas ödemi peripankreatit exuda içine plazma kaybı başlıca neden olarak gösterilebilir. Vasoaktif maddelerin serbest hale geçmesi, ödem ve şokun ortaya çıkmasını kolaylaştırır. LASCH ve COLEMAN şokta, akciğerde trombosit sayısında önemli bir azalmayla beraber trombosit agregasyonunun başladığını ve akciğerde interstisiyel ödemin meydana gelebileceğini ispatlamışlardır. Mikrosirkülasyon bozulunca, dokulardaki hipoksi ve asidoz, enzim aktivasyonu ile beraber doku harabiyeti, şok olayında büyük rol oynar. Kan hacmindeki azalma reaktif vasokonstrüksiyon etkisine haiz katekolaminleri serbest bırakarak kompanse etmeye çalışır. Mikrosirkülasyonun bezulması karbonhidrat metabolizmasını da etkiliyerek pruvik asidi normal şekilde parçalayamaz, süt asidi yapımı gittikçe artarak asidoz ortaya açılır. Peritonitisteki septik şok sadece enfeksiyon ve bakteri problemi değildir. Burada dolaşım bozukluğuna endotoksin ve aktif proteinazlar sebep olarak permeabiliteyi arttırarak hiperosmosla kapiller dolaşım bozukluğu ile şoku ortaya çıkarır. Toksik ve hipoksik hücre harabiyetinin şokta, yüksek tesirli histamin ve kinine gibi vasoaktif substansları serbest hale geçirdiği bilinmektedir. Plazmada kallikrein ve tripsinin mobilize olması kapiller permeabiliteyi yükseltir, damarlarda dilatasyon yapar.

MEYER'e göre peritonitis ve şokta kallidinojen % 80 e kadar düşebilir. Kininenin ön maddelerinin azalması klinik tablonun ağırlığı ile beraberdir. MEYER ve NAGEL'e göre bu tip şok durumlarında proteinaz inhibitörü ile olumlu neticeler almak mümkündür. Proteinaz inhibitörü kininenin ifrazına mani olarak şok'a ait circulus vitiosus'u bir noktada kırar ve şoku engeller.

Kontrol guruplarıyla mukayese edildiğinde trasylolla tedavi ettiğimiz opere hastalarımızda tansiyon düşmesi, daha doğru bir deyimle şok durumu müşahade edilmemiştir. Bununla beraber trasylol ile tedavi edilmeyen kontrol guruplarında hayatı tehdit eden şok tesbit edilmemesine rağmen postoperatuar dönemde gelip geçici tansiyon düşüşleri görülmüştür.

Kanımızca peroperatuvar ve postoperatuvar yüksek dozda kullanılan inhibitörün başta şok olmak üzere akciğer embolisi, postoperatuvar pankreatitis ve yara komplikasyonlarına önemli şekilde etkili olmaktadır. Trasyol ile tedavi edilmeyen kontrol guruplarında inhibitör kullandığımız vak'alarımızda olduğu gibi akciğer embolisi görülmemekle beraber anastomoz kıfayetsizliği, peritonitis ve yara enfeksiyonları müşahade edilmiştir. (18, 20, 22)

En ideal tedavi damar yolu (İ.V.) tek doz, veya (İ.V.) infüzyon tarzında olur. GEBERMAN ve NODİN gibi bütün otoriteler de trasyolün erken başlanarak yüksek dozda verilmesini önermişlerdir. Böylece enzimatik yönden inhibitör kuvvetli duruma geçer. Bilhassa had pankreatitiste, diffus toksik peritonitiste, vasoaktif maddelerin serbest hale geçmesi durdurulur, staz ve ödem önlenir, eksuda azalır, periferik deveren düzelir, nekroz önlenir.

İnfüzyon tarzında başlangıç dozu 200.000 KİE az olmamak üzere tedaviye başlanır. Günlük doz 500.000 - 1.000.000 KİE arasındadır. Böylece kanda konsantrasyon arzu edilen seviyede tutulmuş olur. Doz ve süre labaratuvar bulguları, dolanım, umumi klinik semptomlar dikkate alınarak düzenlenir.

Trasyol ile tedavi ettiğimiz hastalarımıza infüzyon tarzında olmak üzere Operasyon esnasında 200.000 KİE (Ünite) trasyol vererek tedaviye başladık. 6 saat sonra ikinci bir 200.000 ünite trasyol verildi. Birinci, ikinci ve üçüncü postoperativ günlerde infüzyon tarzında olmak üzere 1.000.000 KİE (Ünite) trasyol verilerek tedaviye devam edildi. Böylece toplam olarak hastalarımıza 3.400.000 KİE ünite trasyol verilmek suretiyle proflaktik bir tedavi uygulanmış oldu. Bu konuda tecrübe sahibi otoritelerin tavsiyelerine uyularak, inhibitörün erken başlanarak yüksek dozda verilmesine dikkat edildi. Trasyol vermiş olduğumuz hastalarımız 2. postoperativ günde ayağa kalkmak imkânını elde ettiler. Böylece çok kısa bir sürede hastalarımızı mobilize ederek akciğer embolisine karşı proflaktik bir tedbir elde etmek imkânını da bulduk.

Normal durumlarda yüksek dozlara tahammül edilir. Aşırı hassasiyet reaksiyonları nadiren görülür. Allerjik diatezlilerde, histamine fazla hassas olanlarda tekrarlanan trasyol tedavilerinde allerjik durum meydana gelebilir. Böyle durumlarda trasyol kesilir, kortizon ve antiallerjik tedavi uygulanır. Gebeliğin ilk üç ayı içersinde vital indikasyonlar dışında verilmez. Yüksek dozda trasyol tedavisi uygulamamıza rağmen allerjik bir reaksiyon görülmemiştir. Trasyol gurubundaki 6 hastamızda exitus letales % 0 olup postoperativ hiçbir komplikasyon görülmemiştir. Trasyol verilmeyen kontrol gurubunda muhtelif komplikasyonlara bağlı % 12 nisbetinde exitus letales kaydedilmiştir.

Intravenöz verildikten sonra eşit ve etkili yayılma, 30'-40' sonra olur. Kısa bir süre sonra kanda konsantrasyon düşerek eliminasyon başlar. Verilen doza göre eliminasyon zamanı 150' olarak hesaplanabilir. Bu süre içersinde dokulardaki trasyol dağılımı bitmiş, konsantrasyon yarıya inmiştir. Kandaki konsantrasyonu stabil halde tutabilmek için infüzyon tarzında verilmelidir. Trasyol elektrolitleri etkilemez. Karaciğer ve adaledeki trasyol konsantrasyonu inhibitörün ekstrasellüler olarak yayıldığını göstermiştir. İntrasellüler diffüzyon güçtür. Kan likör seddini aşamaz.

WERLE, HABERMANN, ZIMMER, KALLER, AUHAGEN inhibitörün böbrekte komplike bir çalışma düzeni içinde metabolize olarak idrarla inaktiv bir formda elimine olduğunu göstermişlerdir.

Trasyol tedavisi perforasyon peritonitislerindeki şoklarda umumi ve pankreas içindeki dolanımı, autodigestionu tesir altına alarak enzimlerin şimik yapısını nötralize ederek değişik parankimatöz organlardaki tahribatı durdurur. İnhibitörün çok yönlü profilaktik ve tedavi gücü bizi böyle bir klinik çalışmaya sevketmiştir. Aldığımız başarılı neticelerin meslekdaşlarımıza ışık tutacağı kanısındayız. Klinik çalışmamız için bize yardımlarını esirgemeiye Bayer firmasına ve Leverkusen'deki İlmî Büro'da çalışan bütün meslekdaşlarımıza saygı ve teşekkürler sunarız. (2, 13, 23, 27, 30)

Ö Z E T

Trasyololün Oesophagus Alt Kısmı ve Cardioesophagien Carsinomlarda Kullanılışı

Yazımızda trasyolol altı vak'ada kullanılmış ve inhibitörün kullanılmadığı kontrol guruplarıyla kıyaslanmıştır. Trasyolol kullanılan gurupta hiçbir komplikasyon görülmemiştir. İnhibitörün kullanılmadığı kontrol guruplarında muhtelif sebeple-re bağlı komplikasyonlar ve % 12 nisbetinde exitus letales görülmüştür. Trasyololün çok yönlü etkisine inanıyoruz.

Yardımlarından dolayı Bayer firmasına ve ilmi büroda çalışan meslekdaşlarınıza teşekkür ve saygılar sunarız.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Gebrauch von Trasyolol bei Karsinom des unteren teils des Oesophagus und bei Kardio-Oesophagien.

In Unserer Schrift wurde Trasyolol in sechs. Fällen gebraucht und mit gruppen bei denen kein inhibitor gebraucht wurde verglichen. Bei der mit Trasyolol behandelten gruppe wurden Komplikationen gesichtet.

Bei der gruppe ohne inhibitor wurden Komplikationen verschiedener Art sowie % 12 Exitus-Letales beobachtet. Wir glauben an die umfrangreichen Wirkungen des Trasyolol. Wir danken der Firma Bayer-Leverkusen sowie den Kollegen der wissenschaftlichen Abteilung wagen ihrer reichhaltigen Hilfe.

L I T E R A T Ü R

- 1 — AMRİS, C. J. : Scand. J. Haemat. 4: 3, 1967.
- 2 — AUHAGEN, J. : Verteilung und Elimination von Trasylol bei der Maus. Dissertation Med. Akademie Düsseldorf 1964.
- 3 — BLOMBACK, B., M. BLOMBACK, P. OLSON : Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation in vitro. In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie. Bericht über ein internationales Symposium in Grosse Ledder am 29. und 30.3.1965. 33. SCHATTAUER, Stuttgart 1966.
- 4 — CHĀRY, H. : Über Selbstverdauung des Menschlichen Pankreas. Z. Heilk. (Prag) 17: 69, 1896.
- 5 — DOERR, W. : Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verh. dtsch. Ger. inn. Med. 70: 718, 1964.
- 6 — EUFINGER, H. : Nutzen, Fehler und Gefahren der Antibiotikaawendung in der Chirurgie. Med. Welt. N. F. 17: 2779, 1966.
- 7 — FREY, E. K., H. KRAUT, E. WERLE, R. VOGEL, G. ZICKGRAF - RÜDEL, I. TRAUTSCHOLD : Das kallikrein - Kinin - System und seine Inhibitoren, Enke. Stuttgart 1968.
- 8 — GRÖZINGER, K. H., M. WANKE, K. HOCHBERG, P. WELSH : Pathomorphologische Untersuchungsergebnisse von therapieversuchen mit ferment hemmkörpern bei der Experimentellen Pankreatitis des Hundes. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 310 : 199, 1965.
- 9 — GRÖZINGER, K. H. : Die Inhibitorentherapie der akuten Pankreatitis. Neue Aspekte der Trasylol - therapie. Symposien in Bad Godesberg am 8. März 1967 und in München am 30. Juni 1967. 2 : 55, 1967.
- 10 — HABERLAND, G. L. : Einleitende Bemerkungen zuden Grundlagen der Trasylol Therapie. Symposien in Bad Godesberg am März 1967 und in München am 30. Juni 1967. 2 : 1, 1967.
- 11 — HABERLAND, G. L., P. MATIS : New Aspects of Trasylol Therapy 3. Clinical Significance of Vascular and Circulatory Action of Trasylol. Schattauer, Stuttgart 1970.
- 12 — KALLER, H. : Pharmakologie des Trasylol. Neue Aspekte der Trasylol Therapie. Symposien in Bad Godesberg am 8. März 1967 und in München am 30. Juni 1967. 2: 11, 1967.

- 13 — KALLER, H. : In : K. HEINKEL u. H. SCHÖN : Pathogenese, Diagnostik, Klinik Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas. S. 307. Schattauer, Stuttgart 1964.
- 14 — KATSCH, G. : Zur Klinik der Pankreas Erkrankungen. Verh. dtsh. Ges. Verdau - U. Stoffnechselkr. 4 : 89, 1924.
- 15 — KIRSCHNER, M. : Die Chemotherapie chirurgischer Infektionskrankheiten. Chirurg. 13 : 443, 1941.
- 16 — KRAUT, H., N. BHARGAVA, F. SCHULTZ, H. ZIMMERMANN : Z. Physiol. Chem. 334 : 230, 1963.
- 17 — KUNZ, H. : Die Peritonitis als Ursache Postoperativer Todesfalle. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 313 : 170, 1965.
- 18 — LASCH, H. G. : Endotxinschock, kongressband Nr 74 Dtsch. int. Kongress 1967, Bergmauu, München.
- 19 — MATİS, P. : Wirkungen von trasylol auf Blutgerinnung und Wundheilung. Symposien in Bad Godesberg am 8 Marz 1967 und in München am 30 Juni 1967. 2 : 19, 1967.
- 20 — MEYER, A. : Neue Gesichtspunkte zur Biochemie, Klinik und therapie der Peritonitis. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 313 : 182, 1965.
- 21 — MÖRL, F. K. : Die postoperative Pankreatitis. Neue Aspekte der Trasyol therapie. Symposien in Bad Godesberg am 8 Marz 1967 und in München am 30 Juni 1967. 2 : 81, 1967.
- 22 — NAGEL, M. : Zur Beeinflussung der experimentellen Peritontis durch Trasyol. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 313 : 897, 1965.
- 23 — NODİNE, J. : Proteinase inhibitors in human Pankreatitis. Digital computer analysis of clinical rese arch data. Ann. of the New York Academy of Sciences Meeting, 12/13.9.1966.
- 24 — NORDMANN, O. : Neuere Anschauunge über die akute Pankreas nekrose und ihre. Behandlung Arch. Klin. Chir. 193 : 370, 1938.
- 25 — OPIE, E. L. : The etiology of acute hemorrhagie Pankreatitis. Bull. Johns Hopk. Hosp. 12 : 182, 1901.
- 26 — SCHMİEDEN, V., SEBENİNG : Chirurgie des Pankreas. Verh. dtsh. Ges. Chir. 148 : 319, 1927.
- 27 — TRAUTSCHOLD, E. WERLE und H. FRİTZ, I. ECKERT : Zur Biochemie des Trasyol. Neue Aspekte der Trasyol therapie. Internationales Symposion in Grosse Ledder am 29. und 30 Marz : 3, 1965.

- 28 — WACHSMUTH, W. : Peritonitis. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 313 : 146, 1965.
- 29 — WANKE, M., SEBENİNG, H. : Morphologische Befunde bei experimenteller akuter Pankreatitis mit und ohne Trasylol - therapie. Neue Aspekte der Trasylol - therapie. Symposien in Bad Godesberg am 8 März 1967 und in München am 30 Juni 1967. 2 : 39, 1967.
- 30 — ZIMMER, I. : Untersuchungen Über den Mechanissmus der Anreicherung von Trasylol in der Niere (Investigations on the mechanism of Trasylol accumulation in the Kidneys). Inaug. Diss. Göttingen, 1970.