

EXOGEN KANSEROJENLERİN KANSER TEŞEKKÜLÜNDEKİ ROLÜ VE AKCİĞER KANSERİ*

İzzet Kantemir**

GİRİŞ

Kanser probleminin ne kadar aktüel olduğunu söylemeye lüzum görmüyoruz. Dünya üzerindeki memleketlerin hemen hemen hepsinde, üzerinde çalışılması gereken problem olarak duran kanserin sebebinin bugün de karanlıklığını muhafaza ettiği bir gerçektir. Kanser teşekkülündeki sebep ve yolları araştıranlar arasında tecrübî tetkiklerin ön safta oldukları muhakkaktır. Kanser teşekkülünü izah etmeye çalışan lâboratuvar çalışmaları arasında farmakodinamik deneyler bir taraftan karsinogenlerin tesbit ve öte yandan kanser teşekkülü mekanizmasını izah etme bakımından bugün diğer araştırma yollarından daha vazih sonuç verebilmektedir. Bu itibarla karsinogenlerle bunların kanser teşekkülündeki rolleri üzerinde araştırmalar bu görüş açısından anlatılmaya çalışılacak ve bunu takiben de bu yolla ilgisi olabilen Akciğer Kanseri hakkındaki bilgiler burada derlenmiş olacaktır.

I

EXOGEN KARSİNOGENLER

Teorik olarak Karsinogenleri a) endogen ve b) egzogen diye ikiye ayırabiliriz. Burada münhasıran ikincisi ve bunun da daha ziyade lokal tesirleri aşikâr olanlarını bahis konusu yapacağız; Exogen karsinogenlerin lokal olanlarını aşağıdaki tabela 1 de görmek mümkündür. Bunların en başında gelen yüksek moleküllü aromatik hidrokarbonlardır. Bunların arasından Benzen halkası taşıyan 3,4

* Bu konu Ankara Tıp Fakültesi İlmî Toplantılarında 18. Ocak 1964 tarihinde tebliğ edilmiştir.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Profesörü.

TABELA : 1

LOKAL EXOGEN KANSEROJENLERDEN MİSALLER :

- A — Yüksek Moleküllü Aromatik Hidrokarbonlardan daha ziyade :
 1 — 9,10 Dimethyl 1,2 Benzanthracen
 2 — 20 Methylcholanthren
 3 — 3,4 Benzpyren v.s.
- B — Işın (Röntgen ve İzotoplar v.s.)
- C — Yabancı Cisimler :
 Polietilen, Teflon, Perfol, Zellulose, Polyurethan, Polysterol,
 Bagalit, Dacron v.s.
- D — Metaller (Keratin, Cam v.s.)
- E — Boyalar :
 Lichtgrün, Acridine, Fluorescine Na, Eosine v.s.
- F — Yağlar (Croton v.s.).

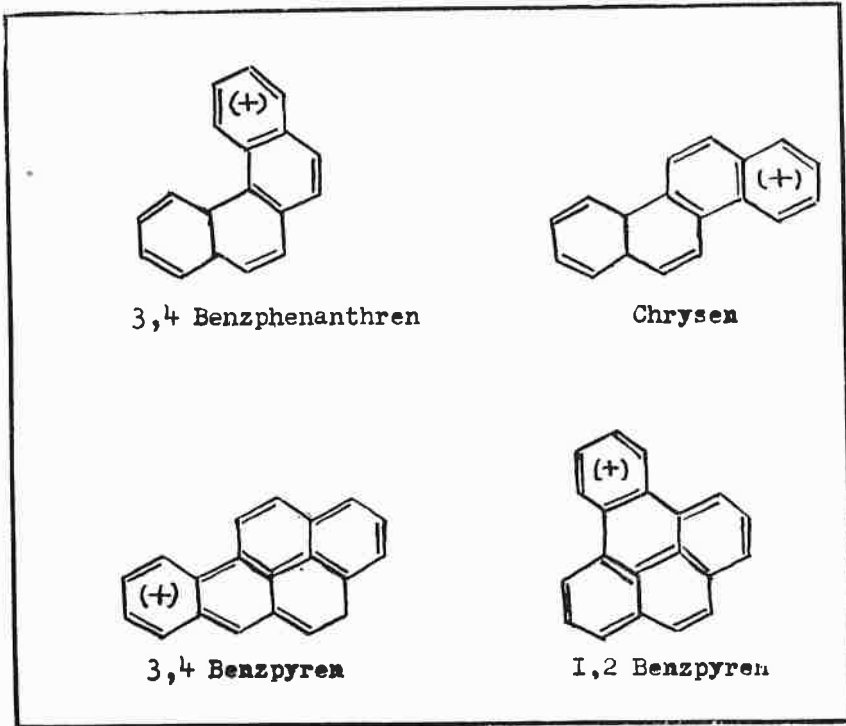


TABELA : 2

Benzpyren, 20 Methylcholanthren ve 9,10 dimethyl 1,2 Benzanthracen en şiddetli karsinogenler olarak tanınmışlardır. Bunların gös-

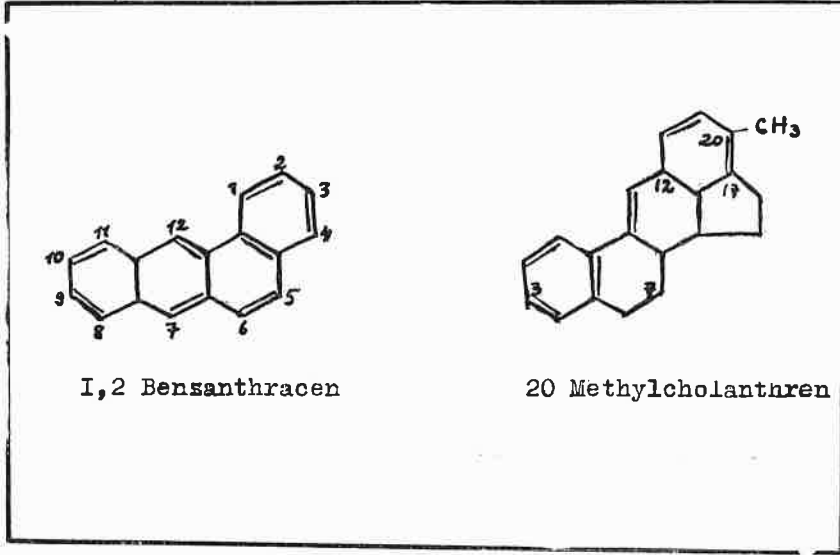


TABELA : 3

terdikleri hususiyetlerden biri de aynı sayıda Benzen halkası ihtiva eden her yüksek moleküllü aromatik maddenin karsinogen tesirlerinin aynı olmadığı veya biri kuvvetli karsinogen olduğu halde onun aynı bünyedekinin hiç karsinogen tesiri bulunmadığıdır. Tabela 2 de görünen ve aynı bünyede 4 benzen halkası (Phenanthren) gösteren 3,4 Benzphenanthren ile Chrysen'den ilki tam karsinogen tesirli olduğu halde ikincisi tamamen tesirsizdir. Aynı durum aynı tabeladaki 5 benzen halkası taşıyan 3,4 Benzpyren ile 1,2 Benzpyren için de vakidir. Burada da ilki şiddetli karsinogen ikincisi ise karsinogen tesiri haiz değildir.

Benzen halkaları aynı olanlar arasında karsinogen olma bakımından gösterilen fark yanında benzen halkası sayısının artması ile karsinogen tesirin de paralel gitmediği ve bilakis 5 benzen halkasını aşan benzen halkalı yüksek moleküllü aromatik maddelerin kanserogen tesirlerinin zayıf olduğudur.

Tabela 3 de gösterilen 1,2 Benzanthracen ve 20 - Methylcholanthren yüksek karsinogen tesirli maddelerdir. Bu maddelerin substituentlerinde de karsinogen tesir değişik olarak bulunur.

Aynı zamanda bunların deri içine ve deri altına zerkleri de değişik karsinogen tesir yapabilir ve mesela :

	Deri	Deri altı
3,7 Dimethyl 1,2 Benzanthracen	++++	+++
9,10 » » »	+ +++	+++
6, 9,10 Trimethyl 1,2 »	++++	++
5, 9,10 » » »	++++	++
5, 6,9,10 Tetramethyl 1,2 Benzanthracen	+++	+

Niçin birbirlerine çok yakın maddeler arasında karsinogen olma bakımından farklar olduğu hakkında bir fikir veya hüküm yürütmek mümkün değildir.

KARSİNOGENEZİSTEKİ BAZI FAKTÖRLER

1) Doz ve terkip :

Bir karsinogen maddenin hangi dozlarda karsinogen olabileceği dozla kanser teşekkülü arasındaki münasebetlerin tayin edilmesinden beri bilinmektedir. Ancak burada kati bir kanser doz seviyesini her karsinogen için tayin veya tesbit etmeye imkân yoktur. Bununla beraber 4-Dimethyaminazobenzol terkipindeki Buttergelb denen maddenin muayyen bir miktarının muayyen bir zaman içerisinde yapılması farelerde karaciğer kanseri teşkil etmektedir. Farelerde teşekkül etme zamanı bilinen karaciğer kanserinin teşekkülünü bu şekilde muamele edilen farelerin karaciğerlerini ezmek veya yakmak suretiyle karaciğere yapılan travmaya rağmen bu organda kanser teşekkülü daha hızlandırılmamaktadır. Buna karşılık karsinogen tesirleri ve asgari karsinogen dozları yine hayvan deneyiyle bilinen 1,2 Benzphenanthren veya 3,4 Benzpyren gibi maddelerin karsinogen olmayan dozlarının tatbiki yanında aynı yerlere tatbik edilen ezmek veya yakmak gibi travmalar sonunda deride bu dozlarla kanser teşekkülü mümkün olmakta ve buna göre tecrübî olarak yapılmak istenen fare cilt kanserinde travma aşikâr tesir etmektedir.

2) Kesafet :

Öte yandan tecrübî kanser teşekkülünde kesafetin mühim faktör olmadığını şu deneyler de gösterebilir :

Umumiyetle lokal karsinogenlerle tecrübi olarak kanser teşekkülünde karsinogen madde daha ziyade Aceton ile mahlul halinde tatbik edilir. Aceton solüsyonu % 1 veya daha kesif olarak hazırlanarak fare veya diğer deney hayvanlarının derilerine atuşman ile tatbik edilir. % 1 nisbetindeki solüsyonu ile esasen ciltte kanser teşkil eden maddenin daha kesif mahlülleri veya aynı mahlülün daha sık tatbikinde, kanser teşekkülünden evvel tatbik yerinde bir papillom veya bir verrü teşekkülü görülür. Bu teşekküllerin kanserle ilgisinin olmadığı, bu teşekküllerin husule gelmediği tatbiklerde de kanser teşekkülü görünmesi ve bu teşekkülleri gösterenlerde papillom veya verrülerin düşmesinden sonra aynı yerlerde kanser teşekkül etmesiyle de anlaşılmaktadır. O halde kanser teşekkülünden evvel görünen bu arızalar bir yan tesir olarak kabul olunmalıdır; zira bunlar olmadan da deney hayvanında muntazaman kanser olmaktadır.

3) Hayvan hassasiyeti :

Tecrübi olarak kanser teşkili için bir sıra muhtelif cinsten hayvanlar kullanmakla beraber lâboratuvar hayvanları arasında karsinogenlere karşı hassasiyet itibarile sıra şu şekildedir : En hassas fare onu takiben de hassasiyet dereceleri azalmak üzere hamster, tavşan, kobay, tavuk, ördek, papağan, maymun gelmektedir.

Ancak hayvanların hassasiyeti yukardaki sırayı takip ederse de karsinogene karşı aynı cins lâboratuvar hayvanları arasında da hassasiyet farkı vardır, yani bu da individüeldir.

4) Summation :

Kanser teşekkülündeki karsinogenin tesiri bir intoxication veya commutation tesiri olmayarak bir «Summation» tesiridir. Bununla kasdolunan organizmaya giren herhangi bir karsinogen madde bu organda bir defada giren miktara, bunun girme anındaki kesafetine ve giren karsinogenin organizmaya giriş aralıklarına göre organda hiç değişmeyen yani «irreversible» tesirler husule getirir; zira ekseri karsinogenler bir defalık büyük dozlar ile hemen hemen pek nadir olarak kanser teşekkülüne sebep oldukları halde, bir defada verilen dozdan yekünü itibarile daha çok ufak dozların muayyen aralıklarla ve muayyen kesafette verilmesi halinde kanser te-

şekkilli daha emin olarak husule getirilebilmektedir. Buna misal olarak şu bildirilir :

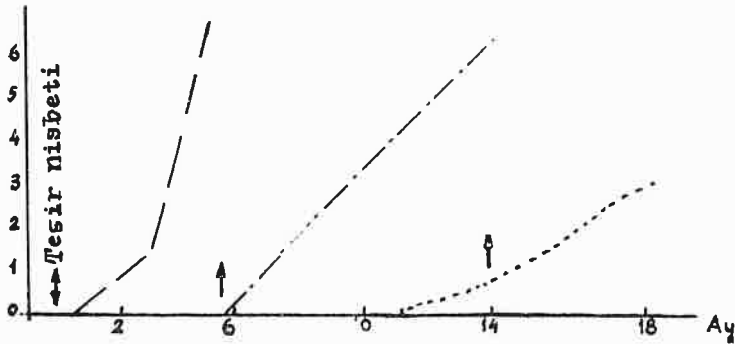
Kuvvetli karsinogen olan 9,10 Dimethyl 1,2 Benzantracen'den 1 defada 250 gama % 0,5 kesafette tatbik edilirse (cilde damlatarak) nadiren kanser husule gelir. Buna mukabil aynı madde her seferinde 2 gama olmak üzere % 0,004 nisbetindeki mahlül halinde ve gün aşırı yapmak üzere 50 defa, yani 100 günde 100 gama ile kanser o nisbette çok olarak husule getirilebilir. Aynı tesir diğer kuvvetli karsinogen olan 3,4 Benzpyren ile de husule getirilir. Bu mükerrer tatbiklerin, bir defada büyük doz olarak tatbikten daha müessir olduğunu ve dolayısıyla karsinogenlerin kanser husule getirme tesirinin kesafet tesiri olmadığını ve daha doğrusu Summation yani her bir dozun yapmış olduğu irreversible tesirin neticesi teşekkül ettiğini gösterebilmektedir.

Buna ait diğer bir misal Röntgen veya Ultraviyole ışınlarıyla gösterilebilir. Bugün hayvanlarda Röntgen ışını ile lösemi husule getirilebilmektedir. Meselâ bir fare, sıçan veya tavşana 900^r ışın verirse bunlarda lösemi olmaktadır; fakat bu doz 3×300^r veya 90×10^r şeklinde yapılanlarda ise kanser teşekkülü birinciden daha çok olarak tesbit edilmiştir. Bu netice de Summation için delil olarak kabul olunabilmektedir.

5) Cocarcinogenesis :

Kanserogen maddeler yalnız başlarına karsinogen olabildikleri gibi yalnız başlarına kanser husule getirmeyecek kadar ufak dozlarının tatbiki yanında ister hemen ister uzun aralarla diğer bir maddeyi tatbik etmek suretiyle karsinogen tesir kati olarak husule getirilebilmektedir. Misal olarak yine 9,10 Dimethyl 1,2 Benzantracen gösterilebilir. Burada bu Carcinogenin deri üzerine damlatılan muayyen dozlarından hemen veya 6 ay veya 16 ay sonra aynı yere damlatılan diğer bir madde ile kanser teşekkülü yalnız başına olmaktan daha çabuk husule geldiği gibi ilk karsinogen maddenin irreversible olan tesiri ikinci bir madde ile tamamlanmış olur. Bu hadiseye Cocarcinogenesis veya Syncarcinogenesis denir. Buna ait misal tabela 4 de de görünmektedir. Buna ait ikinci ve daha açık misali diğer bir misalle de teyit etmek mümkündür. Bunu da tabela 5 de görmek mümkündür. Burada aslında tam karsinogen

TABELA : 4



Fare cildine 1 defa 9,10 Dimethyl 1,2 Benzanthracen (DMBA) damlattıktan sonra muhtelif zamanlarda Croton yağı damlatılması :

— — — 1 defa 250 gama DMBA ve devamlı Croton yağı (10 gün sonra başlayarak)

— . . . 250 gama DMBA bir defa damlattıktan 6 ay sonra Croton yağına başlaması

..... 1 defa 100 gama DMBA damlattıktan sonra 14 ay ara vererek Croton yağı damlatılması (Graffi).

TABELA : 5

2 Kanserojen maddenin Summation tesiri (Nakahara)			
Madde	Her doz Gama	Mecmuu Gama	Kanser Nispeti
20 — Methylcholanthren (M)	10 × 50	500	1/22 % 5
4 — Nitroquinolin-N- Oxyde (N)	10 × 50	500	0/14 % 5
M + N'in her birinden	10 × 50	1000	4/10 % 40
N + M'in her birinden	10 × 50	1000	4/10 % 40

olan 20-methylcholanthren ile 4 Nitroquinolin-N Oxyde maddelerinden karsinogen tesiri olmayacak derecede ufak miktarları olan 500 gama her seferinde 50 gama olmak üzere 10 defa yapıldığı halde tatbik edilen farelerdeki karsinogen tesir 1/22 yani % 4 dür. İkinci madde ile de aynı miktarlarla karsinogen tesir % 0 dır. Bu iki karsinogenin kanser husule getirmeyen bu dozlarını biri biri arkasından 100 veya 200 gün ara ile bile tatbik olunursa mecmuu 1000 gama olan iki karsinogen ile kanser husulü karşılıklı yapılan çapraz deneyde de gösterilebildiği gibi her iki halde de adeta riyazi bir kesinlikle % 40 olarak görünmektedir.

Gerek tabela 4 ve gerekse tabela 5 in gösterdiğine nazaran kanser husulünde iki devre vardır. Bunlardan biri Initiation kısmı ve diğeri Promotion veya realisation'dur. Tablo 4 de Initiatör 9,10 Dimethyl 1,3 Benzanthracen ve Promotör ise Croton yağıdır. Tablo 5 de deney sırasına göre her ikisi de Initiatör veya Promotör olmaktadır. Bu enteresan olay Summation tesiri yanında bu iki devreli prosesin kanser teşekkülündeki önemini göstermektedir. Bu deneylere göre kanser teşekkülünde iki basamak (Zweistufen) teorisi makbul olarak görülebilmektedir.

6) Kanser yaşı :

Deney hayvanında kanser teşekkülü için muayyen bir dozu tayin etmek mümkün değildir. Eğer bilhassa aromatik hidrokarbonlar bahis konusu ise karsinogen dozun en düşük kıymette olması teorik olarak kabul olunabilir. Karsinogenlerin her bir dozunun (en asgari de olsa) irreversible (yani summation) tesiriyle kanser teşekkül edebileceği kabul olunabilir. Deneyssel olarak hareket etmek suretiyle Anthracen'in (4 dimethyl aminostilben ile de) deri altına zerkedilmesiyle kanser sıçanlarda 850 - 1000 günde husule gelmektedir. Bu demektir ki hayvan çok yaşlı olduğu bir zamanda kanser meydana çıkmaktadır. Eğer bu sıçanlar bir müddet hayatta tutulurlarsa sıçanların hepsinde kanser görünmesi mümkündür. Halbuki mutad üzere sıçanların hayatı ortalama 800 gün kadar olduğundan hayvanların pek azında kanser teşekkülü müşahade olunabilmektedir. Kuvvetli karsinogen olan 1,2,5,6 Dibenzanthracen ile kanser teşekkülü için asgari doz 0,4 gama olarak kabul olunmaktadır. Buna göre kuvvetli karsinogen olan bir maddenin en asgari dozu ile kanser yaşlılığına erişilemez. Bu söylenenlere göre her organizmada karsinogen bulunabileceği, ancak bu karsinogenin bulunduğu organizmada kanser husule getirme müddeti normal hayat sınırları içine giremediğidir. Bu da kanser yaşlılığına erişilmemiş olduğunu gösterir.

7) Plâstik maddeler :

Bu maddelerin tıpta ve sanayide ve öte yandan normal yaşayışlarda gitgide önem aldığı bilinmektedir. Bilhassa tıpta kullanılan bir sıra plâstik maddeler ve bu meyanda Polietilen, Teflon, Dakron vesairenin karsinogen olmaları hakkında aradan henüz az bir

zaman geçmesinden dolayı hüküm vermek için çok erken olduğu bildirilmekle beraber bazı hususlar bu maddelerin de karsinogen olabileceklerini göstermektedir. Bu durum görünüşte bu maddelerin fiziksel vasıflarıyla ilgili gibidir. Netekim hayvan deneylerinde bu maddelerin muayyen bir fiziksel vasıf olan folia şeklinde emplace edilirlerse foliyanın büyüklüğü ile mutenasip olmak üzere tümör teşekkül ettiği ve muayyen bir büyüklükten daha aşağı hacımlarda bunların folia şekilleriyle kanserojen olmadıkları ve buna göre hacmin karsinogen olmadaki rolü anlaşılamamıştır. Hakikaten aynı plâstik maddenin toz veya iplik şeklinde tatbikinde karsinogen tesir görünmediği bildirilmektedir. Hüküm vermenin henüz çok erken olmasına rağmen Polyurethan cinsinden olan plâstik materyelden kaçınılması tavsiye edilmektedir.

Transfüzyon yerine geçen maddeler için de bazı hususlar ortaya atılmış olduğunu yalnız zikretmekle yetiniriz.

II

KANSEROJEN MADDE İHTİVA EDEN HAVA VE TÜTÜN DUMANI İLE AKCİĞER KANSERİ ARASINDAKİ MÜNASEBETLER

1) Hava :

Havanın kanserogen maddeler ihtiva etmesi konusu üzerinde çok geniş çalışmalar ve araştırmalar yapılmaktadır. Havada Azot, oksijen, CO, CO₂, H'dan başka asıl gazlar olarak çok az miktarda olmak üzere Helium, Argon, Neon, Kripton ve Xenon gazları bulunmaktadır. Teneffüs havasındaki sağlığımıza zararlı olabilecek toksik maddeler ise çok sayıdadır. Bunların başında Benzpyren'ler gelmektedir.

2) 3,4 Benzpyren (Havada) :

Karsinogen olarak damgalanmış olan bu maddenin havada ve tütün dumanında bulunması büsbütün önem arzetmiştir. Havadaki 3,4 Benzpyren'in % 25 - 50 i ışınla tahribe uğrar. Teneffüs yolu ile alınan 3,4 Benzpyren'in insan akciğer lenf dokusunda fluoresan ve spektrometrik metodlarla (çocuklarda da) 0,1 - 1 mikrogram/g olarak bulunmuştur. Ancak 3,4 Benzpyrenin (açık formülü daha evvelce bildirilmiştir) yalnız buralarda değil meselâ kavrulmuş kahve-

de de bulunduğ u da bir vakiadır. O halde bir çok ve yanma ile ilgili hadiselerde bunun bulunabileceğ i hesabedilmelidir. Gerek havada ve gerekse tütün dumanında ve daha bir sıra yerlerde bulunabilen bu madde ancak çok cüz'i olarak gama mikdarlarıyla bulunabilmektedir. Bu sebeble bunun tesbiti fluoroskopik (Fluorescence ve Spectrometrie) ölçmelere dayanmaktadır. Bilhassa akciğ er kanserinin çok görüldüğü İngiltere'de bu maksatla yapılan araştırmalarda İngiliz şehirleri havasında 3,4 Benzpyren 100 c. c. de 1,3 - 4,6 gama arasında değışik olarak bulunmuştur. Şehirler arasındaki bu fark yanında şehir ve bilhassa sanayi şehirleriyle köy arasında çok büyük farklar görülmektedir. Yine İngiltere'de yapılan araştırmalarda 14 muhtelif şehir ve köydeki teneffüs havasında 100 cc. de köylerde az olmak üzere 0,5 - 4,75 gama arasında bulunmuştur. Bu neticelere göre 3,4 Benzpyren'in akciğ er kanserindeki suçu ne derece belli olsun veya olmasın herhalde açık sahalarda bunun kapalı ve bilhassa sanayi sahasından çok az olduğ udur. Pek tabiidirki otomobil yanma gazları olan egzoz gazlarında 3,4 Benzpyren havadakiyle kıyaslanamıyacak kadar çok bulunur. Diesel motorlarının benzin motorlarına nazaran 3,4 Benzpyren husule getirmesi 200 defa daha fazla bulunmuştur.

AKCİĞER KANSERİ

Akcığ er kanserinin yapılan istatistiklere göre son on senelerde arttığı bir gerçektir. Bu husustaki ilk dikkat 1918 İspanyol nezlesi akabinde akciğ er iltihaplarının çoğ alması sonunda Patolog Askazy'nin kongredeki tebliğini takibeden yıllarda ve 1923 de bu hususun tetkikiyle başlamıştır. Bilhassa İngiltere'deki istatistikler bunu tamamen teyit etmektedir (1931 - 1951). Aynı senelerde larenks kanserinin sayısında hemen hiç artma kaydedilmemiştir. Yine aynı memlekete ait istatistikler muhtelif meslek erbabındaki akciğ er kanseri ölümü vak'alarının mesleğ in ağırlığı ve kapalı yerlerde çalışanlara nisbetle açık havada çalışanların arasındaki büyük farkı göstermektedir. Burada nisbet tarım işçisine nazaran gemi inşaatında çalışanlar sırasında 1 : 8 nisbetinde fazlalık arzetmektedir. Öte yandan aynı hastalıktan ölüm nisbetleri de 1931 - 1949 - 1955 yıllarında olmak üzere muhtelif memleketlerin ekserisinde çok

büyük artmalar göstermesine mukabil bilhassa Japonya'da bu nisbette bariz bir artma yoktur. Bu seneler arasındaki artış nisbeti en çok İngiltere'dedir. Nisbet 1931 yılında 12,9 iken 1949 da 49,3 ve 1955 de 65,4 dür. İngiltere'nin çok sanayileşmiş bölgelerindeki artış Japonya'ya nazaran 13, Norveç'e nazaran 6, U. S.A'ya göre 2 misli fazla olmaktadır.

Şehirlerle köyler arasında Akciğer Kanseri vak'aları arasındaki nisbetlerde köylere nazaran (Liverpool gibi sanayii çok kesif olan bu şehirdekiyle nisbette) bunun en azdan 3 misli fazla olduğudur.

Akciğer kanserinin en çok artmış olduğu memleket olarak İngiltere gösterilmekte ve fakat diğer memleketlerde de arttığı bir vakıadır. Buna Sovyet Rusya'ya ait rakamlar da sokulabilir. Akciğer kanseri burada bütün otopsilerde 1890 da % 0.6 ve kanser vak'aları 14 üncü sırayı teşkil ederken, 1924 de % 3 ve 9 uncu 1930 da % 9 ve 3 üncü sırayı almıştır. Bir taraftan vak'a sayısının artması yanında bu nisbet erkeklerde kadınlara nisbetle muhtelif memleketlerde 5 - 15 misli gibi fark göstermektedir. Almanyada ölüm vak'alarının her 25 de birinin Akciğer kanseri olduğu bildirilmektedir.

Dikkate değer olan husus olarak Güney Afrikada Akciğer Kanserinin azlığına mukabil Güney Afrikaya hicret eden ve fakat İngilterede yaşamış olan göçmenlerde Akciğer Kanseri yerlilere nazaran çok fazla olarak görülmektedir.

İnsanlarda ve bhusus erkekler arasındaki bu artışla beraber hayvanlar arasında da (köpek müstesna) hayvanat bahçelerinin (mesela Filadelfiya Zoosu) istatistiklerine göre bir artma tesbit edilmiştir.

1) Akciğer Kanserinin artmasındaki faktörler :

Başlıca üç amil kabul olunabilir. Bunlar da :

a — Sigara (dolayısıyla tütün)

b — Havanın insan sağlığı için kirliliği

c — Mutelif sebeblere bağlı bronş âfetlerinin kanser için zemin hazırlamasıdır.

2) Sigaranın ve dolayısıyla tütünün Akciğer Kanseriindeki rolü :
Sigaranın Akciğer Kanseriinde âmil olması iki yönden tetkik edilebilir. Bu da tecrübi olarak sigara ve dolayısıyla tütün dumanının kanser husule getirmekdeki suçu ve diğeri de sigara içenlerle içmeyenler arasındaki nisbete ait istatistikî neticelerdir.

a — Sigara ve tütün dumanı ile yapılan deneyler :

Bu deneyler doğrudan doğruya sigara dumanı ile olduğu gibi dumanın teksif edilmiş şekliyle de yapılanlardır. Sigara ile muhtelif deneyler yapılmıştır. Bu deneylerden bazıları doğrudan sigara dumanı ile ve nisbeten insan şartlarına yakın olarak yapılanlardır. Bu deneylerin her nekadar insan şartlarına uygun olmasına çalışılmışsa da sıçanlarda yapılan deneylerde bu hayvanların burun yolu ile sigara dumanlarını teneffüs etmeleri bu deneylerdeki en büyük hendir. Buna rağmen bu metodla yapılan deneylerde sıçanla da Akciğer Kanseri husule getirildiği bildirilmişse de insan şartlarına mümkün olduğu kadar uygun olarak yapılan diğer deneylerde (tavuk, sıçan, Hamsterde) netice menfi olmuştur.

Deneylerin bir kısmı sigara dumanının direkt olarak trakeaya verilmek suretiyle yapılan deneylerdir.

Buna bir çok diğer misalleri de katmak mümkündür; ancak tecrübelerin bunu kısmen teyit eder gibi görünmesine karşılık en emin neticenin yapılmasına imkân olmayan insanlar üzerindeki deneylerdir.

b — Tütün içenlerle içmeyenlerde akciğer kanserinin artmasıyla ilgili etüdler :

Bu hususta en çok İngiltere ve Birleşik Amerika'da geniş çapta çalışmalar ve etüdler yapılmıştır.

Bugün sigara ile akciğer kanseriindeki münasebete bir çok taraflarca şüphe gösterilmemektedir. Bu hususta Epidemiologie, klinik ve deneyler delil olarak gösterilmektedir. Öte yandan üstünde münakaşa edilen nokta içilen tütünün mikdarı ve kullanma şeklidir (sigara, pipo ve püro). Buna bünyevî predisposition ve hereditör faktörlerle havanın kirliliği de — o derece önemli olmasa da — ek-

lenmesi lâzım gelmektedir. Bu suçlama esnasında bazı tütün âmil-leri meseleyi küçültecek taraflar aramaktadırlar. Bu gayretler ne-kadar fazla olursa olsun esas tesirin sigara ve dumanı olduğu, di-ğerlerinin rolünün ikinci plânda kaldığıdır. Ancak en son tetkik-lerde beliren değişik hususları burada sıralamak icabeder bu da :

1 — Ailevî istidat durumudur. Burada yapılan araştırmada kanserli olan 270 hastanın ailesiyle, aynı sahada yaşayan ve mua-yene esnasında sağlam olan aynı sayıdaki aile efradı arasında ya-pılan bir istatistikî derlemede kanserli hastaların ebeveynlerinde kanserli olma istidadı diğer guruptan daha çok olarak görülmüş ve aynı istatistikte de yine sigara içenlerde içmeyenlere naazran daha çok bulunmuştur. Bu istatistik ailevî istidadın sigara gibi âmil ol-duğunu göstermesidir. Diğer de Alplerde yani havanın kirliliğinin bahis konusu olmadığı yerlerdeki etüddür. Buna nazaran 1941 - 61 yani 20 sene içinde bu sahada yaşayan 75.000 şahıs arasında 116 sında Akciğer Kanseri görülmüştür. Bunlar arasında sigara içenler daha erken olarak - ortalama 57 yaşın etrafında ve Alplilerin daha ziyade içtikleri ve Stumpe denilen ve her biri 4.5 gr. gelen püroyu içenlerde ise ortalama 65 arasında görülmüştür ki, dolayısıyla ikin-cisi ile akciğer kanseri için daha uzun bir zamana ihtiyaç olduğu ka-naati husule gelmiştir. Müellifler Alplerdeki akciğer kanserinin az-lığını havanın temizliğine değil, az sigara içilmesine bağlamışlardır.

Diğer bir etüdde çok muazzam sayı olarak 1.085 milyon şahsa aittir.

Deneylerin ve klinik araştırma ile istatistiklerin yapıldığı 15 memleketteki neticelere göre sigaranın akciğer kanseri yapmaktaki hususi tesiri kabul edilmekle beraber bunun henüz ispat edilmediği-dir;

Sigara ile akciğer kanserinin ilgisi ilk defa 1949 yılında Ame-rikan Kanser Cemiyeti tarafından ortaya atılmıştır. 1952 - 1958 yıllarında geniş bir anket yapılmış ve burada tütünün kanser ve di-ğer hastalıklardaki tesiri araştırılmıştı. 1960 da şu tebliğ neşredil-miştir :

«Yapılan klinik, epilemiyolojik, deneysel, şimik, patolojik nok-taları da içine alan anketler sigara istihlâkinin akciğer kanserinin

hususla gelmesindeki rolünde hiç şüphe edilemeyecek şekilde kendini göstermiştir..»

Bunun üzerine 1961 Haziranında Amerikan Kanser Cemiyeti, Amerika Halk Sağlığı Cemiyetiyle beraber Millî Tüberküloz birliğiyle iş birliği yaparak Devlet Başkanına bir mektup yazarak bu meseleye ilgisini çekmiş ve gençlerin bu zararlı tesirden korunması için tedbir almak gayesiyle komisyon seçilmesini teklif etmişlerdir. İstatistiklere göre Amerika'da Akciğer Kanserinden ortalama 41.000 Amerikalı (5.500 kadın) ölmekte ve 30 yaşından yukarıdakilerde nisbet 15 defa fazla bulunmaktadır. Bir taraftan İngiltere'de British Research Council ve diğer taraftan U. S. A. da Halk Sağlığı servisinin talebi üzerine yürütülen epidemiyolojik araştırmada 1951 yılındaki Amerikan Kanser Cemiyetinin bir soru anketiyle pek çok sayıda gönüllü arasından 187 783 Amerikalı, yaşları 50 - 69 arasında olarak 44 aylık bir zaman hasredilen araştırma yapılmıştır. Bu devre içinde bunlar arasında 11870 ölüm olmuş ve bunun 2249 u kanser şeklindedir. Anket şunu göstermiş :

Sigara içenler arasında, pipo veya püro içenlerle sigara içmeyenlere nazaran kanser çok artmıştır. Diğer bir husus olarak da ölüm nisbetinin istihlak edilen sigara sayısı ile paralel olduğunun tesbitidir.

Bu meyanda mütehassıslar tarafından içilen sigaraların ne asit ve ne de alkali olmadıklarını, buna karşı pipo ve püronun çok alkali olduğu da bildirilmektedir.

Yine Amerikan Cemiyeti sigara ile akciğer kanserinin ilgisi hakkında dikkate değer olmak üzere 8 noktayı belirtmiş ve cevaplandırmıştır.

Bunlardan birincisi : Kanserin sebebi bilinmediği halde sigaranın kanser yaptığı nasıl izah edilebilir? Buna verilen cevap güneşe fazla maruz kalanlarda deri kanseri olduğunun bilindiği gibi sebebi şimdi de bilinmeyen Diabette İnsulinin tesirinin aşikâr olduğu şeklindedir.

İkinci nokta deneylerin yalnız istatistiğe dayandığı ve bu sebeple hüküm çıkartılmayacağı husustur. Bunun da cevabı şöyledir: Thalidomid alan annelerin yavrularında görülen anomaliler ve oral

polio aşısı III ile milyonda bir görünen paralizi istatistiğin önemini göstermektedir.

Acaba sigara içenlerde genetik bir faktör mü vardır ki bronş kanseri yapar?

Bu da vak'alarla uyuşamaz; yani neden son zamanda akciğer kanserinin artmış olması genetiğin bu kadar kısa devrede değişmesinin imkânsızlığı ile reddolunur. Hem sigara içenlerde, pipo ve pürodan daha çok olmasını hiç izah edemez.

Diğer taraftan istatistikî deliller tecrübelerin esası olamaz düşüncesi doğrudur. Haddi zatında lâboratuvarda hayvanda bronş kanseri yapılması hiç bir şeyi isbat etmez; zira pek âla bilinirki hayvan deneyi ile insan kliniği arasında farklar büyüktür.

Diğer bir husus da Akciğer Kanserinin sigara içenlerin hepsinde olmadığı gibi fazla içenlerin de hepsinde olmadığıdır. Buna verilecek cevabın kolay olduğu; zira ajan mikroplara karşı insanlar-daki hassasiyetin ne kadar değişik olduğ bilinen husustur.

Kanserin virüsten husule geldiğinin çok söylenmesine ve bu durumda sigaranın nasıl bir rol oynadığına karşılık sigaranın şahsın mukavemetiyle virüsün potansiyeli arasındaki muvazeneyi bozar şeklinde kabul etmek icabeder.

Sigaranın yalnız başına âmil olmayarak başkalarının da olması hususu sigaranın en mühim âmil olması hükmünü bozmayacağı kanaati kabul edilmektedir.

III

MEMLEKETİMİZDE AKCİĞER KANSERİ VE SİGARA İÇİLMESİYLE OLAN MÜNASEBETLER

Memleketimizde Akciğer Kanserinin durumu ve sigara ile ilgisi-ni gösterebilecek araştırma yapılmamıştır. Diğer taraftan memleketin bir çok sağlık müesseselerinin mevcudiyetine rağmen hastanelere müracaat eden ve tedavi edilen veya ölen vak'aların toplu sayısı hakkında istatistiki mânada bir yayın yoktur. Sağlık Bakanlığının en basitinden bir toplama işini de benimsememiş olması kar-

şısında diğer teşekküllerce memleketteki bu cinsten habis hastalıklar hakkında istatistik tutulamayacağı tabiidir. Memleketimizdeki kanserle savaş konusu çok geri durumda olması bu konu hakkında memleketimiz bakımından herhangi bir fikir ve hüküm yürütmeye imkân vermemektedir. Genel olarak akciğer kanseri hakkında ilgili nesriyat münferit vak'alara dayanmaktadır. Bu sebeble ciddî bir araştırma bulunmadığı için memleketimizde kanser vak'alarının ve bhusus bir çok yerlerden bildirilen artışın bizde de olup olmadığı tamamen meçhulümüzdür. Akciğerle ilgili olarak bu gibi vak'aların artışı yanında hiç şüphesiz tütün istihlâkinin de artmış olduğunun tesbit edilmiş olması icabetmektedir. Aksi halde akciğer kanseri vak'alarının son zamanlarda artmış olması kabul edilemez. Buna göre şu hususların tesbit edilmiş olması icabeder : Akciğer kanseri vak'aları artmıştır; çünkü dünya nüfusu da artma göstermiştir ve bu artış izafidir, esasta değildir. Diğer husus akciğer kanseri artmıştır ve bu artışta artan nüfus yanında dış faktörlerin de tesir vardır, yahut akciğer kanseri artmıştır; çünkü sigara istihlâki artmıştır; veya sigara istihlâki yanında diğer faktörler buna eklenmiştir. Buna göre bizim memleketimizde de şu konuların tesbiti lâzımdır :

— Türkiye'de kanserle ilgili hastaların yıllık sayısı ve cinsi nedir?

b — Bu vak'alarda akciğer kanseri ne nisbettedir? Bunun şehirli ve köylüye olan oranı ne olabilir?

c — Türkiye'de tütün istihlâki yıllara göre artma veya eksilme gösterir mi?

d — Nihayet bizimde bu hususta bir netice çıkarabilmemiz mümkün müdür?

Bu noktalaradn a, b ve d maddeleri için hiç bir cevap verilemez. c maddesi için elimizde nisbî bir karar verebileceğimiz bir sayı vermek mümkündür. Bu da Türkiye'de tütün istihlâkinin normal satış ve dolayısıyla imalini yapan Tekel dışında her nekadarak istihlâk de mümkünse de bunun her sene aynı sayıda ve miktarda olması kabul edildiği takdirde Türkiye'de 10 senelik tütün istihlâkı ve bunun artan nüfusumuza göre nisbeti tablo : 6 da görülebilir. Buna göre Türkiye'de tütün istihlâkında artan nüfusla mü-

TABLO : 6

1952 - 1961 yılları içinde Türkiye'de sarfedilen tütün miktarı ve bunun senelere ve nüfusa olan dağılışı

(İ. Kantemir)

Yıl	Sarf Kg.	Nüfus	Her şahsa G	Artma	Azalma
1953	23.233.767	23.120.605	1004	+	
1954	25.418.057	23.780.234	1070	+	
1955	25.305.989	24.228.031	1004		—
1956	26.425.878	25.005.061	1057	+	
1957	29.164.734	25.965.601	1012		—
1958	30.086.476	26.705.910	1126	+	
1959	29.718.077	27.102.805	1090		—
1960	30.370.847	27.809.831	1100	+	
1961	32.002.102	28.505.627	1150	+	
1952	21.576.589	22.947.188	940		

tenasip bir artış ancak aynı seviyeyi bulacak şekilde cereyan etmektedir. Bu hesaba göre şahıs başına yılda ortalama 1 kg. yani 1000 sigara düşmekte ve bu sayı sıfır yaşından itibaren en yaşlı şahsa olmak üzere şahıs başına günde 3 ½ sigara düşmektedir.

Tütün istihlâkinde 10 yıllık rakamlara göre bir artış olmadığına göre Türkiye'de tütüne bağlı akciğer kanseri artması bahis konusu olmaması lâzımdır.

Türkiye'de buna rağmen akciğer kanseri vak'alarında diğer faktörlerin de tesiriyle bir artma veya en az ihtimalle azalma olup olmaması tamamen meçhul olarak kalmaktadır.

Öte yandan Türk tütününün kendine mahsus karakterleri ve meselâ diğer memleketlerin tütünlerine nazaran Nikotin ve Arsenik bakımından gösterdiği büyük farkın da dikkat nazara alınarak üstünde bu bakımdan çalışmaların yapılması da zarurî görülmektedir. Kendi açımızdan bütün bu noktaları gözönüne almak suretiyle her bakımdan üstünde çalışılması gereken bir problem olarak önümüzde durduğunu kabul ederek faaliyete geçilmesinin önemi kendini açık olarak göstermektedir.

ÖZET

Exogen kanserogenlerin kanser teşekkülündeki rolleri hakkında yapılan ve daha ziyade farmakodinamik deneylere dayanan neticelere göre insanlarda Kanser teşekkülü mekanizmasının aydınlatılmasına yarayabileceği tahmin edilen bu araştırmaların insan patojenisindeki değeri hakkında kesin bir hüküm vermeye imkân olmadığı aşîkârdır. Bu araştırmaların Kanserin teşekkül mekanizmasındaki seyri aydınlatabilmesi açısından değersizdir diye bir hükme girmenin de çok abes ve sakat bir düşünce olduğu da bir gerçektir. Bilhassa hayvanlarda yapılabilen farmakodinamik deneylerin en bariz tarafı deneye sokulan madde ve hayvan cinsine göre müsbet veya menfi bir neticeye ulaşabilme imkânının kolaylığıdır. Bunu lokal olarak deriye yapılan tatbikler açıkça göstermektedir. Ancak Kanser gibi çok karışık faktörlerin rol oynadığına şüphe edilemeyen büyük bir problemin yalnız burada bildirilenler gibi deneylerle aydınlığa kavuşması uzak bir ihtimal olsa gerektir. Üzerinde en çok durulan 3,4 Benzpyrene maddesinin bile insanlar için kanserogen tesirinin tamamen aydınlatılmış olduğunu da kabul etmek bile düşünülmelidir. Metinde bahsi geçen deneylerin insan üzerine naklinin imkânsızlığı en başta gelen bir hendikaptır. Bu görüşe rağmen farmakodinamik deneylerin çok çeşitli olarak yürütülmesinde ve bilhassa sigara ile akciğer kanseri arasındaki münasebetleri tetkik bakımından insan şartlarına her bakımdan uygun deneylerin yapılabilmesine çalışılmasında da büyük faydalar olacağına şüphe edilemez.

Sigara ile akciğer kanseri arasındaki münasebetler de o derece karışık görünmektedir. Bu hususta bizi bir kanaat yürütmeye götüren en büyük delil olarak istatistikler gösterilmektedir. Bunların da iki yönünün olduğu görülmektedir. Biri sigara içenlerde daha çok oluşu ve diğeri de sigara istihlâkinin artmasıyla müsbet orantılı olmasıdır. Bu faktörlere verasetin ve diğer kanserogenlerin de katılması icabetmektedir.

Netice olarak şunu bildirmek isterizki problemin hallinde her taraftan gösterilen büyük ilginin bizce de kendi yönümüzden desteklenmesine çalışmamızın zarurî olduğudur.

LİTERATÜR

- 1 — Goulden, F. ve Tipler, Brit. J. Cancer 3, 157 (1949).
- 2 — Waller R. E. Brit. J. Cancer 6, 8 (1952).
- 3 — Kotin P. ve Falk H. L. Cancer 12, 147 (1949).
- 4 — Borneffe J. ve Knerr R. Arch. Hyg. Bact. 143, 390 (1959).
- 5 — Borneffe J. ve Knerr R. Arch. Hyg. Bact. 144, 81 (1960).
- 6 — Dungal N. Krebsarzt 14, 22 (1959).
- 7 — Falk H. L. Kotin P. ve Müller A. Nature 183, 1184 (1959).
- 8 — Roe F. J. C. Bosh D. ve Boutwell R. K. Cancer 18, 1171 (1958).
- 9 — Kuratsume M. ve Payne W. W. J. Nat. Cancer Inst. 24, 463 (1960).
- 10 — Boutwell R. K. ve Bozch D. Cancer 18, 1171 (1958).
- 11 — Hueper W. C. ve Payne, Arch. Path. 69, 716 (1960).
- 12 — Teutschlaender O. Wiss. Woche Frankfurt am M. 1934.
- 13 — Masinger M. Bull. Cancer 52, 546 (1961).
- 14 — Druckrey H. Acta Union int. Contre le cancer 10, 29 (1954).
- 15 — Safiotti U. ve Shubik P. J. Nat. Cancer Inst. 16, 961 (1956).
- 16 — Gwynn R. H. Brit. J. Cancer 9, 445 (1955).
- 17 — Freidrich W. Arch. Geschw. 1, 137 (1949).
- 18 — Hueper W. C. Americ. J. Clin. Path. 34, 328 (1960).
- 19 — Schulze ve arkadaşları. Zbl. Chirurgie 78, 1668 (1953).
- 20 — Hueper W. C. Cancer 10, 8 (1957).
- 21 — Richmond G. H. Scoott. Med. J. 2, 169 (1957).
- 22 — Hueper W. C. (Krebsforsch. u. Krebsbek.).
- 23 — Borneffe J. ve Knerr R. Arch. Hyg. Bact. 143, 405 (1959).
- 24 — Falk H. L. Markul J. ve Kotin P. Arch. Ind. Health 13, 13 (1956).
- 25 — Krug H. Z. Ges. Inn. Med. 14, 426 (1959).
- 26 — Rockstroh H. Arch. Geschwulstf. 14, 151 (1959).
- 27 — Ten Thijs J. H. ve Ressang A. A. Dt. Tie aerztliche Woche 63, 17 (1959).
- 28 — Dean G. Br. med. J. 852 (1959).
- 29 — Wynder E. H. ve Oraham E. A. J. Amer. Med. Assoc. 143, 329 (1950).
- 30 — Doll R. ve Hill A. Brit. Med. J. 1271 (1932).
- 31 — Hammond E. C. ve Horn D. J. Amer. Med. Assoc. 166, 1159 (1958).
- 32 — Dungal N. Lancet 245 (1950).
- 33 — Larson P. S. Haag H. B. ve Silvette H. «Tobacco, Experimental and Clinical Studies» Baltimore 1961.
- 34 — Peakock P. R. Int. Krebskongre. London (1958).
- 35 — Roe F. J. C. Nature 194, 1089 (1962).
- 36 — Kantemir İ. Türk İjyen ve Bioloji Dergisi Cilt 13 Sayı 1 (1953).
- 37 — Doll R. Bulletin Union international contre le Cancer Vol I No 4 (1963).
- 38 — Gsell O. Bulletin Union international contre le cancer Vol I No 4 (1963).
- 39 — Shabad L. A. Bulletin Union international contre le cancer Vol I No 1 (1964).
- 40 — Samim A. ve Enercan S. Tekel Enstitüleri Raporları Cilt IV Sayı 2 (1954).
- 41 — Samim A. ve Enercan S. Tekel Enstitüleri Raporları. Cilt IIV Sayı 2 (1958).
- 42 — Schweigart H. A. Vitalstofflehre (1962).
- 43 — Köksal, M., Genel Onkoloji (1963).