

BAZI KİMYEVİ BİLEŞİKLERİN STOSTATİK ETKİLERİ(*)

Doç. Dr. M. Selli

Çeömece Nükleer Araştırma Merkezi İstanbul

Kanser halen mağlûp edilmemiş, yaşıyan her varlıkta raslanan, devrin-modern ve korkunç bir felâketidir. Bitki, hayvan, insan, yerin altında veya üstünde, suların dibinde veya yüzünde, nerede bu canlılar varsa, bu hastalığa yakalanabilir ve bundan da hayatı nihayete erer.

Sayısı belki de milyonu aşan kanser çalışmalarına bir küçük emekte bizim tarafımızdan ilâve edilmesi, deryadaki bir damladan farksız olacaktır. Nevar ki, inançlarımız bütündür ve günün birinde bu damlaların birleşmesi sonunda bir başarıya ulaşılacak ve tehlike yenilecektir. İman ve inanç ile yapılan çalışmaların sonunu, Tanrı her zaman, yapanların yüzünü güldürerek bitirmiştir.

Birçok kimyasal bileşikler bugüne kadar kansere karşı denenmiştir. Bilhassa Bauer (2) eserinde bunlardan pek çoğunu toplayarak geniş izahat vermiştir. Hakeza Selli (11, 12) daha önceki yıllarda bu tip çalışmalar neşretmiştir. Yine bu konularda Campbell (3), Schinz (10), Linke (8), Rhodes (9) gibi bilginler çok önceki yıllarda hayli uğraşmışlardır. Özellikle Rhodes (9) in önemli olan iddiası gereğince, hergün demir oksitin 0,1 - 0,15 g.ının tavşanlara verilmesi halinde akciğer kanserinin meydana geleceği anlaşılmaktadır. Hakeza Honvan 1960 yılında Asta (1) fabrikalarında imal edilmiş, aynı konuya taallûk eden bir ilâçtır.

Tümör anemilerde ise demirin kullanılacağını Goldeck (5) izah etmektedir. Hernekadar tez Rhodes (9) in iddiasına karşı ise de, hakikattir. Hattâ bilgin haftada daimi olarak bir gram veya biraz daha fazla Fe¹¹¹ tuzu olarak bu mineralin alınmasında faydayı ispatlamıştır.

(*) Çalışma Eskişehir İ.T.İ.A. Teknoloji Enstitüsünde yapılmıştır.

Kimyasal bileşiklerden salisilamid, asit salisilik derivatları yerine kullanılabilceği ve bu miktarın da günde 10 gram kadar olabileceğini Konrath-Stefan (7) ispat etmiştir. Wolf ve Gerlich (13) etilen-imino-chinon'un kanseri geriletliğini çalışmaları sonunda açıklamıştır.

Halen bugün kanser tedavisinde kullanılan Kobaltın atom ağırlığı 59 dur. Demirin ise atom ağırlığı 56 dır. Dikkat edilirse her iki atom arasında ağırlık bakımından pek fark görülmemektedir. Dolayısıyla hakkında iyi veya kötü neşriyat bulunan Demirin kanaatımızca kullanılması zararlı olmasa gerekir. Nitekim bizim bu düşünce ile ele aldığımız ve tekst içinde açıkladığımız demir bileşiği hakikaten düşüncelerimizi doğrulamaktadır. Aynı tez hususunda Fischer, Thedering (4) bizim düşüncelerimize teorik te olsa iştirak etmektedirler.

Burada benzeri bütün çalışmaların zikredilmesine imkân görülememektedir.

Çalışmalar sadece in vivo devam etmiştir. Kısaca plan-metod durumu şöyle takdim edilebilir:

1 — Kancersiz farelere bir hafta süre ile bu tecrübe substanzlarından altta zikredilen miktarlarda, şırınga edilmiş,

2 — Kanserli farelere beş gün süre ile bu substanzlardan altta zikredilen miktarlarda şırınga edilmiş,

3 — Kancersiz farelere beş gün süre ile bu substanzlar verildikten sonra kanser transplantasyonu yapılmış,

4 — 3. kısımdaki farelere tekrar üç gün bu substanzlardan, kanser transplantasyonundan sonra da verilmiştir.

Plânda arzedilen her dört bölümde yemişer adet beyaz fare tecrübe gayesile kullanıldı. Kontrol içinde sarfedilen fare miktarı aynıdır. Bir noktanın açıklanması gerekir. Tecrübe hayvanları kancersiz olarak sadece ilâç verildikten, 1, 2, 3 ay sonra otopsiye tabi tutuldular iç ve dış organlar kontrol edildiler. Bu kontrollerin sonunda elde edilen neticelere dayanılarak, esas tecrübeler geçildi. İlk ilâç kontrollerinin sonuçları tekst içersinde, ilâcın durumu izah ederken açıklanmıştır.

Substanz'ların hazırlanması :

A. *Substanz* : *Demir tuzu*. 20 ml alkol ve 2 g asit salisilik üzerine 5 ml arık su ilâvesinden sonra karışıma eser halde Fe_2O_3 ve $FeCl_3$ konmuştur. Bütün bu maddelerin karıştığı kap hava varlığı içersinde bir hafta devamlı olarak çalkalanmış, karışım daima ışıktaki muhafaza edilmiştir. Elde edilen bu ana maddeden hayvanlara şırınga yapılabilmesi için: 5 ml Haengst mahlûlü + 1 ml serum fiyolojik + 3 ml ana mahlûl'den bir yeni karışım elde edilmiş ve bu tecrübeye kullanılmıştır. *Substanz* daima

+ 4 C° de muhafaza edilmiştir. Tecrübe hayvanlarına tecrübe sırasında da 2,0 ml şırınga edilmiştir. Verilen ascites 0,1 ml.

B. Substanz SnO₂'nin 0,5 mgr, 1 ml Ringer mahlülünde çözündürülmüş, (fazla çözünmemiştir). Hayvanlara verilen miktar 0,2 ml dir. Verilen asc. 0,1 ml.

C. Substanz Al₂ (SO₄)₃'nin 6 mgr 1 ml Ringerde çözündürülmüş ve bundan 0,2 ml hayvanlara verilmiştir. Verilen asc. 0,1 ml.

D. Substanz [Sn(OH)cl]'un 1 mgr 2 ml Ringerde çözündürülmüştür. Hayvanlara verilen 0,2 ml dir. Verilen asc. 0,1 ml.

E. Substanz TiO₂, 1 mgr 2 ml Ringerde çözünmüş, hayvanlara 0,2 ml verilmiş.

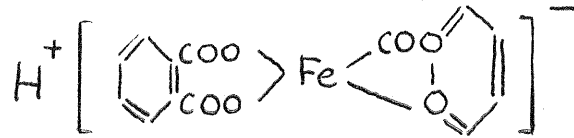
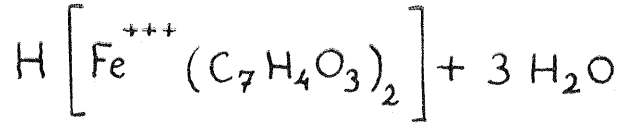
F. Substanz C₂H₅OCS. SK, 1 mgr 2 ml Ringerde çözünmüş ve hayvanlara bundan 0,2 ml verilmiştir. Verilen asc. 0,1 ml.

G. Substanz C₂H₅. CS. NH₂, 1 mgr 2 ml Ringerde çözünmüş ve bundan hayvanlara 0,2 ml verilmiştir. Verilen asc. 0,1 ml.

Deneyler i. p, veya i. m. yolla devam etmiştir.

Sonuçlar :

A. Bilindiği gibi Fe₂O₃ veya Fecl₃ gibi demir bileşikleri asit salisilik ve alkol karışımında çözünerek Fe II-salisilat meydana getirirler. Eğer buradan CO₂ çıkartılırsa yeni bir bileşik zuhur eder, ki:



CO₂'in kaybeden salisilatı biz bu formülle gösterebiliriz. Kullanılan bileşik budur. Esasında biz bu substanzı patojen mantarlara karşı pomat halde araştırdık ve in vitro, in vivo neticelerimiz bizi pek çok memnun

etmiş, patojen mantarlara karşı tamamen fungusid bir özellik arzemişti. Hakeza bu sonuçlara dayanarak bakterilere karşı da denedik ve aynı durumu gördük.

1. a). Kansersiz normal farelere bir hafta süre ile her sabah saat 9.00 da 0,2 ml substanz i. p şırınga edildi.

b). Kansersiz normal farelere bir hafta süre ile yine her sabah saat 9.00 da 0,2 ml Substanz i. m şırınga edildi.

Tecrübe farelerinin sabahları ısıları ve ağırlıkları normal olarak alındı, sağlık durumları rapor edildi. Hayvanlarda bu zaman içinde herhangi bir kilo azalması, iştahsızlık, tüylerde veya deride değişmeler müşahede edilmedi. 20 adet farenin yarısı 2 ay sonra kesilerek otopsi edilip, iç ve dış organlar kontrol oldu, herhangi bir patolojik duruma raslanmadı.

Bu substanz verilen farelerde, diğerlerinden farklı bir canlılık ve iştah artması mevcuttu, hattâ çiftleşme arzuları ilerlemiş gibi görünmekteydi.

2. E. Fare ascites hücreleri 8 günlük farelerden enjektör ile çekilip, 20 adet fareye 0,1 ml yine şırınga ile i. p. verilmiştir. Transplantasyonu müteakipte 0,2 ml substanz aynı şekilde i. p. enjekte edilmiştir. Substanz verilmesi her sabah aynı saatte 9.00 da yapılmış ve tedavi 5 gün devam etmiştir.

Kontrol için kullanılan 20 adet normal kanserli farelerde 6,0 g kanser teşekkül ettiği ve ortalama olarak da bunların 13 gün yaşadıkları görülmüştür. Halbuki tecrübe edilenlerde teşekkül eden kanser miktarı 5,2 g olup ortalama 14 gün yaşamışlardır. Aynı zamanda kontrollardan daha canlı bir görünüşte arzemişlerdir. Hafif bir aktivitenin mevcudiyeti tesbit edilmiştir.

3. Kansersiz farelerin 20 adedine bir haftalık süre ile bu substanzdan 0,2 ml i. p. şırınga edildi. Substanz verilmesini müteakip E. Fare-Ascites kanseri i. p. yolla transplanta edildi. Transplantasyonda daima 0,1 ml ascites hücresi verilmektedir.

Parellel bir deney olarak eşit miktardaki farelere aynı substanz'dan i. m. olarak yine bir hafta verildikten sonra ascites transplantasyonu yapılmıştır.

Her iki araştırmanın sonuçları arasında bariz bir fark tesbit edilememiş ve tedavi görmüş farelerde ortalama olarak 4 günlük bir ömür artması ve 4,8 g kanser teşekkülü müşahede edilmiştir. Kontrollarda ortalama ömür 13 gün, teşekkül eden kanser miktarı da 6,0 g dır.

Tedavi gören farelerdeki hayatîyet daha iyi, canlı ve iştahlı görünüşleri vardı, çok hareketli idiler.

4. Beşer gün i. p. ve i. m. substanz şırınga edilen farelere, beşinci gün son ilaç veriminden sonra ascites transplanta edilmiştir. Müteakip 3 gün arka arkaya aynı saatte aynı substanz'dan 0,2 ml tekrar verilmeye devam edilmiş ve neticede, ortalama olarak ilaç tedavisi görülenlerde ortalama olarak 18 günlük bir ömre ve 4,8 g ascites teşekkülüne şahit olunmuştur. Kontrollarda ömür ortalaması 13 gün ve ascites teşekkülü ise 6,0 g dır.

Substanz SnO₃.

1. Kansersiz farelere bir hafta süre ile her sabah yine diğer araştırmalardaki gibi sabah saat 9.00 da: i. m., i. p. olarak substanz verildi. Bu fareler iki ay süre ile kontrol altında bulunduruldu. Bu zaman içerisinde hayvanların dış görünüşlerinde göze çarpan bir anormallik yoktu. İki ayın sonunda yapılan otopsiden de, iç organ veya diğer dış organlarda herhangi bir patolojik durumun doğmadığı tesbit edildi.

2. Sekiz günlük ascitesli farelerden enjektörle çekilerek alınan kanser hücrelerinden 0,1 ml 20 fareye şırınga edilmiş ve hemen akabinde substanzdan 0,2 ml i. p. verilmiştir. İlaç tatbiki 5 gün devam etti. Neticede tedavi gören farelerin 14 gün yaşadıkları ve 6,3 g kanser teşekkül ettiği müşahade edildi. Kontrollardaki ömür 13 gün ve teşekkül eden kanser ise 6,5 g idi.

3. Kansersiz farelere bir hafta süre ile bu substanz i. p. ve i. m. olarak verildi. Yani bir gurubu i. p., diğer bir gurubu da i. m. tatbik edildi. Bu haftanın sonunda kanser transplantasyonu oldu.

Her tarz ilaç tedavisinin aktivite bakımından farkı yoktur. Gerek kontrollar ve gerekse ilaç tedavi edilenlerde ne ömür bakımından ve ne de kanser teşekkülü bakımından bariz bir değişiklik yoktu.

4. Beş gün süre ile i. p. ve i. m. substanz tatbik edilen farelere bu süre sonunda kanser transplanta edilmiş, ve müteakip üç gün devamlı olarak substanz verilmiştir. Gerek i. p. ve gerekse i. m. ilaç verilen fareler ayrı guruplardır.

İlaç tedavi edilen her iki gurup fareler hemen hemen ortalama olarak 15 gün yaşadılar ve 6 g kanser teşekkül etti. Kontrollar ise 13,5 gün yaşadılar ve 6,5 g kansere malik oldular.

Substanz Al₂(SO₄)₃.

1. Kansersiz farelere bir hafta süre ile her sabah i. m., ve i. p. olarak substanz verilmiştir. Deney serisi bundan öncekiler gibi devam et-

miş ve kontrolleri iki ay devamlı yapılmış ve bu süre zarfında hayvanlarda tüyleri döküldükleri, zayıflama olduğu, neşenin ve hareketin azaldığı, hattâ üreme güçlerinin çok düştüğü görülmüştür. İki ay sonraki otopsi sonucu olarak iğne yerlerinde bir siyahlık mevcudiyetine rastlanmıştır, başka bir görünüş, araz tesbit edilememiştir.

2. Sekiz günlük kanserli farelerden alınan ascites transplantasyonu akabinde hemen farelere 5 gün süre ile i. p. substanz verilmiştir. Tedavi görenlerin 15 gün yaşadıkları ve 5,1 g kanser teşekkül ettiği anlaşılmıştır. Kontroller 13,5 gün yaşamışlar ve 6,5 g kanser teşekkül etmiştir.

3. Kansersiz farelere bir hafta süre ile i. p. ve i. m. yollarla substanz verilmiş ve bu sürenin hemen sonunda kanser transplanta edilmiştir. Gerek i. p. ve gerekse i. m. yolla ilaç alan hayvanlar 15 gün yaşamışlar ve 6,1 g kanser meydana gelmiştir. Kontroller bir üst deney gibidir.

4. Beşer gün arka arkaya i. p. ve i. m. yolla substanz verilen farelere, bu süre sonunda kanser transplantasyonundan sonra üç gün devamlı yine ilaç tatbik edilmiştir. Tecrübe hayvanları 14 gün yaşadılar ve 5,0 g kanser meydana geldi. Kontroller bundan önceki gibidir.

Substanz Sn(OH)cl.

1. Kansersiz farelere bir hafta i. m., i. p., olarak substanz tatbikinden sonra durumları kontrol edildi.

İ. p. şırınga edilenler 4. şırıngada öldüler. İ. m. şırınga edilenler ise 3. şırıngada öldüler. Bu müşahededen sonra i. p. yolla sadece iki şırınga ve i. m. yolla da sadece bir şırınga yapıldı. Her iki gurubunda şırınga yerlerinde nekroz meydana geldi ve bu nekroz ancak bir ay sonra ortadan kalktı. İki ay sonunda hayvanlar tamamen normalleşti ve yapılan otopside göze çarpar bir durum müşahede edilemedi.

2. Hayvanlara kanser transplantasyonundan sonra i. p. yolla sadece iki gün, i. m. olarak da bir gün ilaç tedavisi yapıldı. İ. m. yolla tedavi olanlar 14 gün yaşadılar ve 6,1 g kanser hasil oldu. İ. p. yolla tedavi olanlar ise yine 14 gün yaşadı fakat kanser 6,2 idi. Kontroller bundan önceki durum gibidir.

3. Kansersiz farelere i. p. ve i. m. olarak yukarıda arzedilen gün kadar ilaç tatbik edildikten sonra kanser transplanta oldu ve neticede alınan sonuç 2. bölümdekinden hemen farksız idi.

4. Bu bölümde birer gün i. p. ilaç tatbikatı sonu kanser transplanta edilip müteakip gün birer defa i. p. ilaç verildi. Sonuç bundan önceki bölümden farklı bir görünüş arzemedi.

Substanz TiO₂.

1. Kansersiz farelere bir hafta süre ile i. m., i. p. yolla ilaç verildikten

sonra yapılan iki aylık koontrolda, hayvanlarda ilk günler zayıflama iştahsızlık, hareketsizlik, tüylerde solma göze çarpmıştır. Fakat bu görüntüler iki haftanın sonunda ortadan kalkmış ve normalleşmişlerdir. İki ay sonraki kontrollarda hayvanların normal oldukları tesbit edilmiştir.

2, 3, 4. bölüm i. p., i. m.), araştırmalarda hemen hemen farksız neticeler elde edilmiş, tedavi olan farelerin ömürlerinde bir gün kadar kısalma olmuş, kanser bakımından da hemen 0,5 g kadar daha fazla bir ascites teşekkül etmiştir. Ayrı bölümler halde izaha lüzum görülmemiştir.

Substanz C₃H₅OC. SK.

1. Kansersiz farelere bir hafta süre ile i. p., i. m. yolla ilaç tatbik edildi. İlk haftalarda iştahlarında azalma, tüylerde solma ve biraz zayıflama göze çarpar hiç bir araza raslanmadı.

2. Kanser transplanta olmuş farelere beş gün süre ile i. m., i. p. yolla ilâ verilmesinden sonra, ilaç tatbik edilenlerde ortalama 15 güne yakın bir ömür ve 4,6 g kanser meydana geldi. Kontroller bir önceki gibidir.

3. Kansersiz farelere bir hafta substanz verilmesini müteakip (yine i. p. ve i. m. yolla), kanser transplanta oldu.

İlaç verilenlerde 14 günlük bir ömür ve 6 g kanser teşekkül görüldü. Kontroller bir önceki deney gibidir.

4. Beş gün i. p. ve i. m. yolla ilaç tatbikinden sonra kanser transplanta edilmiş ve müteakip üç gün devamlı olarak tekrar ilaç tedavisi yapılmıştır.

İ. m. yolla tedavi olanlarda 5,7 g kanser, i. p. yolla ilaç alanlarda ise 5,5 g kanser hasil olmuş, ortalama 14 gün yaşamışlardır.

Substanz C₂H₅.CS.NH₂.

1. Kansersiz farelere bir hafta süre ile i. p., i. m. yolla substanz tatbikinden sonra iki ay kontrol altına alınan hayvanların durumu şöyledir: Tüylerde hafif bir dökülme, zayıflama, yorgun ve iştahsızlık. Bütün bunlar iki haftadan sonra yavaş yavaş ortadan kalkmış ve iki ayın sonundaki tetkikte hiçbir şey görülmemiştir.

2. Kanser transplanta edilmiş farelere beş gün süre ile ilaç tatbikinden sonra ömür bakımından kontrollardan bir gün fazla yaşadıkları ve 5,8 g kanserin teşekkül ettiği anlaşılmıştır.

3. Kansersiz farelere bir hafta süre ile, i. p. ve i. m. yolla ilaç verildikten sonra kanser transplanta edilmiş ve neticede her iki gurubunda sadece 14 gün yaşadıkları ve 5,9 g kansere malik oldukları anlaşılmıştır. Kontroller 13,5 gün yaşamışlar ve 6,5 g kanser teşekkül etmiştir.

4. Beş gün i. m. ve i. p. olarak ilaç verilmeyi müteakip kanser trans-

planta olan hayvanlara üç gün ilâcın tedavisine devam edilmiştir. İ. m. yolla ilâç alanlarda 15 günlük ömür ve 4,6 g kanser görülmüş, i. p. yolla ilâç alanlarda ise 14,5 gün ömür ve 5 g kanser görülmüştür. Kontroller bir önceki durumun aynıdır.

Bütün bu araştırmaların sonunda söylemek gerekir ki, bazı substanzların az veya çok kanseri geriletmekte ve ömürde bir uzama meydana getirmektedirler. Bilhassa demirli bileşikteki aktivite üzerinde durulmaya değer bir vaziyettedir. Fakat hiçbir zaman bu substanzlar henüz bir kanseri tedavi edecek mucize ilâçlar değillerdir. Bunun daha çok uzun yıllar doğacağını da ümid edemeyiz.

Zusammenfassung :

Nach diesen Untersuchungen kann man sagen, dass manche Substanzen eine merkbare krebshemmende Wirkung besitzen. Über E.-Mause - Ascites - Carzinome getesteten Substanzen wie SnO_2 , Al_2SO_4 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCSK}$, $\text{Sn}(\text{OH})\text{cl}$, Fe^{11} salisilat, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CSNH}_2$ hatten einige Tage Lebensverlaengerung und wenige Krebsbildung herausgegeben. Daneben zeigte Tl_2O_3 eine signifikante Lebensverkürzung.

LİTERATÜR

1. Asta-St 52, Honvan Sammelreferat 1960
2. Bauer, K.H., Das Krebsproblem, 1963, Kp. 12
3. Campbell, J., Brit. Exp. Path., 1936, 17
4. Fiescher, R., F. Thedering, Der Chirurg 1955, 8
5. Goldeck, H., Med. Wochensch., 1956, 14, 457
6. Keiderling, W. u. Mitarb., Deutsch. Med. Wochensch. 1964, 15, 719
7. Konrad-Stefan, H., Konstitutionelle Med. 1957, 5, 12
8. Linke, A., Deutsch. Med. Wochensch., 1960, 44, 85
9. Rhodes, C. D., Jur. Am. Med., 1946
10. Schinz, H. R., E. Uehlinger, Z. Krebsforsch. 1946, 52
11. Selli, M. Muht. Org. Subs. E. F. Asc. Kans. etkisi 1961
12. Selli, M. Sent. Heliantin mad. E. F. Asc. Kans. etk. 1961
13. Wolf, H. J., N. Gerlich, Deutsch. med. Wochensch. 1956, 21, 806