

## Kanser teşhisi için yeni reaksiyonlar ve klinikte istimleri

(Giessen darülfünunu vilâdethanesinde asistan Dr. Kurt Atzerod).  
Direktör Prof. v. Jaschke.

**E**debiyatı tıbbiyeyi gözden geçirirsek, karsinom teşhisini, az çok bir emniyetle, temin ettiği zannolunan bir çok reaksiyon tebliğlerine tesadüf ederiz. Tavsiye edilén bu usuller, ne kadar mantıkî zannedilse, yine mezkûr reaksiyonları aramağa kalkışan doktorlar, ademi muvaffakiyet ve inkisarı hayale uğrarlar. Buna rağmen, tavsiye edilen her yeni reaksiyonu denemekten vaz geçmezler. Yeni bir usulün kâşifleri öyle parlak neticelerden bahsederler ki, her kes bunun tecrübesini, hiç olmazsa yeni ve iyi bir usulü neşrü tamime hadim olmak için, tekrara şıtap ederler. Bu usullerin kıymetsiz olduğuna en büyük delil, lâyuat olmalarıdır. Karsinom teşhisini teyit eden bir reaksiyonun kâşifleri, % 95-100 muvaffakiyetten bahsederlerse, bu keyfiyet tabiatın yardımına atfedilmelidir.

*Wassermann* reaksiyonu gibi, frenginin teşhisine yarıyan pratik bir vasıtaya malik olduğumuz andanberi, seroloji, müvellitlik ve, kanser mes'eleleri ile meşgul olanların bütün mesaisi, hamileliği ve karsinomu erken teşhis için, buna müşabih bir usulün keşfini istihdaf etmiştir. Bundan dolayı, mezkûr mes'eleler, yalnız seroloji noktai nazarından değil, hikemî, hikemîi. kimyevî ve hayatî noktai nazardan dahi mutalâa edilmişlerdir. *Abderhalden* usulünün keşfi ile, hedefe muvasalat edildiği zan-

nolundu; fakat, *interférométrie* usulleri ile daha iyi neticeler elde edildiği anlaşılınca, terkedildi. Müelliflerin nazarları bu gün *Hirsch* usulü üzerine in'itaf etti. Çok zaman geçmeden, mezkûr usulün parlak muvaffakiyetlerini göklere çıkararak neşriyat yerine, bütün ümitleri sıfıra indiren maruf alimlerin travayları neşredildi. *Lüttge* ve *von Mertz* usulleri için dahi, aynı hâl vaki oldu. Bir taraftan *Micheli* diğer taraftan *Peyre*, kanser teşhisine yarayan serolojik reaksiyonların bir çok kontrollerini yaptılar; *Dungern* reaksiyonu (*déviation du complément*), *Maragliano* reaksiyonu (*hémolyse*), *Freund* ve *Kaminer* reaksiyonu (*précipitation*), *Bothelo* reaksiyonu, (yod ve yodür dö potasyum vasıtasıyla *précipitation*), *antitrypsine* tâyini usulü, *Méiostagmine* reaksiyonu, *Abderhalden* reaksiyonu, *Rebaudi* ve *Sivior-un enzyme* reaksiyonu, *Boyksen-in* dahili cildi reaksiyonu. Bütün bu usuller *Micheli* ve *Peyre* tarafından kontrol edildi. Neticede, maalesef kanserin serolojik teşhisinin henüz keşfedilmediğine karar verdiler. *Kahn* usulü, *Trubizyn* tarafından aynı suretle réddedildiği gibi, *Wigand* tarafından tavsiye edilen *Tannin* usulünün, kanserin erken teşhisi için kabili istifade olmadığını *Bott* tarafından ifade edildi. *Roffo* reaksiyonu, *Davis* reaksiyonu ve, *Cohnreich*-e nazaran *érythrocyte*-lerin mukavemeti, küreyvatı demeyenin teressüp sür'atinin teşhis kıymetini zikretmekle, bu gibi teşhis vasıtalarının listesini ikmal etmiş olmuyorum.

Bütün bu muvaffakiyetsizliklere rağmen, her taraftan yeni vasıtaları aramakta vaki olan ısrar, mes'elenin ne kadar ehemmiyetli olduğunu göste-

rir büyük bir delildir. Tarif edilmiş olan reaksiyonların büyük bir kısmı, aynı prensip üzerine istinat ederler ve binaenaleyh, aynı usulün muhtelif tadilâtından başka bir şey olamazlar.

Sayesinde hamlin teşihisine varılacağı zannedilmiş olan *flocultation* reaksiyonu, yapılan tecrübelerin büyük bir kısmını teşkil eder. Hali hazırda bu tarik üzerinde hamil noktai nazarından yapılan tecrübelerden bahseden yoktur. Fakat, kanser teşhisi noktai nazarından mütaaddit travaylar intişar etmiştir.

*Bonn* şehrinde toplanmış olan bir cerra-hî kongrasında, *Runge*, berveçhizir ifade etti: « (*floculation* reaksiyonunun en büyük zorlukları « —(o zaman *Runge* hamil teşhisini istihdaf ediyor— «du)— meçhul bir materyel ile çalışmamızdadır; «çünkü, kanda, albüminlerin kimyevî mahiyetleri «hakkındaki malûmatımız henük pek noksandır.»

Bu mutalâat, kanser hakkındaki reaksiyonlar noktai nazarından dahi, aynı kıymeti haizdir. Çünkü, aynı prensiplere istinat ederler. Binaenaleyh, buna benzer yeni reaksiyonlara karşı ihtiyatlı davranmak icap eder. Bilâtereddüt diye biliriz ki, kanser teşhisi için teklif edilen Suranyi-nin albümin reaksiyonunu kontrol edersek, neticesinden şüphe etmekte haklı olduğumuz teyyüt etti.

Bu reaksiyonu kabul ettirecek meziyyat ve evsaftan biri, usulünün basitliği, diğeri de, sanat ve şöhret sahibi bir serolog tarafından tebliğ edilmiş olması idi. Bu usulün ilk keşfedildiği zamana ait sureti icrasını teferruatıyla arz ediyoruz.

Kan serumundan  $\frac{1}{2}$  ve ya 1 s.m. 3 —(ihtiva

ettiği hemoglobini, ameliyeyi hiç işkâl etmez)—santrifüj tecrübe borusunda 12 kısım fizyolojik mahlûl ile karıştırılarak % 44 nisbetinde *Merck* sülfat damonyak ile de işba edilir ki globulini tersip edilmiş olsun. Mahlûtu bir kaç dakika istirahatata burakırız. (30 dakika; fakat bu da olmasa olur). 25 ve ya 50 santigram yıkanmış kaolin ilâve eder, tecrübe borusu muhtevisi şiddetle çalkanır ve, santrifüje edilir. İlk santrifüjden sonra rüsübun üzerinde bulunan albümin mayii bazan o kadar berrak değil. %  $\frac{1}{2}$  asit klorhidrik mahlûlü —(kimyaca saf kesif asit klorhidrikle yapılmalı)— % 1 asit asetik mahlûlü (glasyal olacak) ve ya, % 0,25 asid sulfosalisil mahlûlü albümini tersip hususunda fayda verirler. Tecrübe borusunun cidarına temas ettirmemek üzere şâri bir enbube ile bu üç maddenin birinden bir damlasını albüminin 1. s. m.<sup>3</sup>ına ilâve edersek, kanserli bir hastadan gelen albümin mahlûlü billûri bir berraklık muhafaza eder Albüminli mayi, kanserli olmıyan ve ya, sağlam bir şahıstan gelirse şiddetle bulanır; ve ya, bir rüsüp terkeder. Albüminlerin nevilerine (bunlar marazî proseslere göre değişir) göre bulanıklığın derecesinde ve ya, rüsüp mikdarında büyük farklar olur. Ancak bu hususta kat'i mutıyatımız (*données précises*) yoktur.

Kontrol olmak üzere biz bu usul ile 150 reaksiyon yaptık. Bunun için yalnız kanserli ve tüberkülozlu hastaların serumunu değil, hamile ve ya muhtelif jinekolojik hastalıklara musap kadınların serumunu kullandık. Santrifüjden sonra ufak kaolen parçalarının tecrübe borusu kenarlarına yapıştığını ve bu parçalar, tamamiyle berrak olan mayii,

tecrübe borusunu cihazdan çıkarırken ve ya bir az sallamakla bulandırdığını gördük; bu yüzden yeni bir santrifüje ihtiyaç hasıl oluyordu. Bu hâl çok vakit kaybettirdiği cihetle santifrj yerine, mayı süzmekle iktifa ettik. Bu son usul ile elde ettiğimiz neticeler, birinci usul ile elde ettiklerimizden pek te farklı değildi. Her iki usul ile yaptığımız hâlde, neticeler arasında bir fark görülmiyen 50 tecrübeden sonra, birinci usulü tamamiyle terk ederek, sırf süzme usulünü kullandık. Zaten en ufak bir şüphe arız olan vak'alarda birinci usul ile bir kontrol yapmaktan çekinmedik ve, daima, her iki usulün neticeleri arasında bir fark bulamadık. Bu yaptığım tadilâtı, *Suranyi*-ye bildirdiğim sırada, bulanıklık ve ya *floculation* derecesinde bir fark görülebileceği ihtimalini derpiş ettise de, tecrübelerin hiç birinde böyle bir farka rast gelmedi. *Suranyi* düşünüyordu ki, bazı süzgeç kâatlarında albümin mahlûllerini massetmek hassası şidetle mevcut olabilir ve, bu da, *atypique* bazı reaksiyonlara sebebiyet verebilir. *Suranyi*-nin bu istikamette yaptığı tecrübeler, prensip noktai nazarında farklı neticeler vermemiş, fakat, şiddet itibariyle, bazı farklar göstermiştir. Bundan dolayı santrifüj tecrübeleri yapılırken, süzgeç kâadının hassalarını denemek ve tecrübelerde daima aynı cins süzgeç kâadı kullanmak icap ediyordu.

Bizim elde ettiğimiz neticelere gelince, *Suranyi*-nin elde ettiği neticelere hiç bir veçhile tevafuk etmediğini beyan etmek mecburiyeti elimesinde bulunuyoruz. *Suranyi*, 26-sı kanserli olmak üzere, 82 serum muayene etti. 26-dan yalnız 22-si müsbet

netice verdi. 3-ü menfi 1-i de şüpheli çıktı. 22 vak'anın cümlesi jinekolojik hastalıklar idi. Menfi olan 2 vak'ada, mide kanseri şüphesi mevcut idi. Vak'alardan birinde yapılan *laparatomie exploratrice*, ikicisinde seyri maraz her iki vak'ada bu şüphenin gayrı varit olduğunu gösterdi. Üçüncü menfi vak'a ise, bir sene evvel *Wertheim* ameliyesi yapılmış olan ve yeniden muayeneye gelmiş bulunan bir hasta idi. Meşkûk netice veren vak'a, mütaaddit neziflerden dolayı karsinom ihtimali teşhisi konulmuş olan bir kadın idi. Her hâlde neticelerin % 90-ı doğru çıkmış idi.

Bizim tecrübelerde ise 14 karsinomdan 8-i müsbet ve 6-sı menfi netice verdiğini gördük. % 30 dan eksik sülfat damonyak kullanılınca menfi kalan vak'alar dahi müsbet oluyordular. % 48 fazla verince bütün vak'alar menfi oldular. İlâve edilen sülfat damonyanın miktarına göre, reaksiyonun verdiği bulanıklık ve ya rüsüp, daha hafif ve ya daha şedit olur, yâni, istediğimiz gibi değişiyordu. % 30 sülfat damonyakla menfi kalmış olan müterekki 2 karsinom vak'ası ile, hançere ve rienin florit bir tüberkülozu vak'asından sarfı nazar, % 38-44 sülfat damonyak ilâve ettiğimiz bütün tecrübelerde yalnız menfi reaksiyonlar bulduk. Hali sabık ve hazırında tüberküloz mevcut olmıyan, tabii 18 hamil vak'asından 4-ü menfi netice verdi, 3 tane florit rie tüberkülozundan biri menfi, 2-si az çok müsbet bir netice verdi. Muhtelif jinekolojik hastalardan 18-inin serumundan (lâhikatı rahim ve remleri, fibrom, *retroflexion*, seyelanı ebyaz v. s.) 3-ünü menfi bulduk. Aynı hastalarda tedaviden

(ameliyatı cerrahiye, irradiyasyon) sonra yapılan reaksiyon tecrübeleri aynı neticeyi verdi. Belki, rüsup derecesinde hafif bir fark vardı. Defaatla muayeneye tâbi tuttuğumuz ve, reaksiyonun cereyanı noktai nazarından tipik addettiğimiz aşağıki vak'a daima gördüklerimizi parlak bir surette isbat etmektedir.

Fr. H. 51 yaşında. Unku rahim karsinomu.

% 25	<i>Sulfate d'amonique</i>	ilâvesi ile.	+	+	+	+
% 30	»	»	»	+	+	+
% 40	»	»	»		+	+
% 44	»	»	»			+
% 45	»	»	»			(+)
% 47	»	»	»			<i>süt bulanıklığı.</i>
% 48	»	»	»			<i>hiç bir sey.</i>

Böyle bir reaksiyonun serirî bir maksatla istimalinden bir fayda çıkmıyacağı şüphesiz idi. Reaksiyonun, neden dolayı bazı vak'alarda müsbet, bazı vak'alarda menfi olduğunu tâyine çalıştık. Ve ilk tahassusatımıza nazaran, bu netice ile küreyvatı demeyenin presipitasyon sür'ati arasında bir münasebet mevcut olduğu tahmin ettik. Bunu görünce, her vak'ada kan teressübünün devam müddetini aradık. O sırada A. Gross-un *Neue Farbreaktion im Blutserum*, namındaki eseri intişar etti.

*Roffo*-nun tecrübelerinden mülhem olan *Gross*, serumâ ilâve edilen bazı boyalar vasıtasıyla, kolloidal kimyaya mûtaallik, bir silselei müşahedata tevessül etti. Mumaileyh müellifin ameliyesi aşağıda gösterilmiştir.

Bir santrifüj epröveti içinde  $\frac{0}{100} 0,3$  *indigomonosulfate de soude* mahlülünün 1-2 damlasını, 3 damla seruma ilâve edersek, serum normal ise mavi durur. Metilen mavisinin hafif mahlülü ile dahi aynı hâl vaki olur. Bazı vak'alarda mahlülü ilâve edince derhal yeşile boyanıyor. Presipitasyon reaksiyonunun sür'atli gittiği vak'alarda bu tahavvül mutlak-tır. Müsbet reaksiyonun rengi muhtelif dereceli yeşillerdir. Sarılığa düçar olan hastaların serumu gayet açık yeşile boyanır,

Buna benzer bir hadise  $\frac{0}{100} 0,25$  santigram nisbetinde *fuchsine* mahlülü maîsi ile tehaddüs eder. Tabîî serum viyole rengi alır. Hastaların serumu karmen kırmızısı kalır. Bu hâl, *indigosulfate de soude* ve metilen mavisini ile elde edilen neticenin zıttıdır. *Téosine* ve *carmin*-in hafif mahlüllerinin, hasta serumun rengini değiştirdiğini ilâve etmek lâzımdır.

*Gross* bu usullerle, presipitasyon reaksiyonu henüz ve ya hiç müsbet netice vermese dahi, kânın marazî tegayyürlerini isbat edebileceğini kabul ediyor. Bu müşahedeler teyyüt ederse, tecrübelerimizin neticelerine gayet güzel bir *complément* teşkil edecektir. Bu usul, küreyvatı demin tersibi reaksiyonundan daha basit olması itibariyle, fazla şayanı memnuniyettir. Bu usulün hassasiyetine mebnî, kandaki albüminin tahavvülâtı hakkında bize malûmat verebilir ki, diğer usul ile bu hâl vaki olmuyor.

Bu reaksiyon usulünün dahi, kendisinden beklenen neticeleri vermediđini maalesef arze-

deriz. Renklerin maviden yeşile ve kırmızıdan (*Bourgogne* kırmızısı), menekşeye geçmesi o derece bataetle vaki oluyor ve, netice üzerinde o kadar tereddüdü icap ve şahsî takdir ve mu talâatı istilzam ediyor ki, normal reaksiyonun nerde bittiğini ve marazî reaksiyonun nerede başladığını kat'iyetle tâyin etmenin gayrı kabil olduğuna kaniiz. 50 den fazla vak'a üzerinde presipitasyon, albümin ve televvün reaksiyonlarını müvazi bir surette tecrübe ederek, kısmı müştereke ircaa çalıştık ve fakat, bir türlü muvaffak olamadık. Karsinomu erken teşhis edebilmek için, bir çok reaksiyonlar yaparak, neticeleri yekdiğeri ile mukayese etmek suretiyle, işin kolaylaşacağını zann ediyorum. Terekki etmiş vak'alarda mikroskop muayenesi ve serirî lâvha, teşhisin vaz'ına kâfidir. O vakit her türlü reaksiyondan sarfı nazar edebiliriz.

Televvün reaksiyonu, kat'î surette açık ve müsbet olan vak'alarda bile, presipitasyon reaksiyonu ile mu tabakat görmek mümkün olmuyor; presipitasyonun devam müddeti 10-120 dakikaya kadar devam eden bir çok vak'alarda *indigomonosulfate de soude* reaksiyonu mavi görüldü, *fuchsine* mahlûlü kırmızı kaldı. Bazı kere, bunun aksi de tahaddüs etti, yâni *indigo* reaksiyonu müsbet, ve *fuchsine* reaksiyonu menfi çıktı. Vak'aların ekseriyeti azîmesinde iki reaksiyonunun neticeleri yekdiğeri müvazi gitmedi, ve presipitasyon müddeti iki saati geçtiği hâlde bile, televvün reaksiyonu bir netice vermedi. Mahlûllerin zaten gayet mahdut olmalarına rağmen 3 damla seruma bir damla mülevven mayiin ilâvesi,

gayet büyük bir doz teşkil ediyordu. Bundan dolayı çok defa 9 damla seruma bir damla boya ilâveettik. O vakıt *Indigo* reaksiyonun vazih bir yeşil renk hasil ettiğini, ve ikinci bir damlanın ilâvesi ile bu rengin yeşil maviye döndüğünü, üçüncü bir damlanın ilâvesiyle tam mavi bir renk aldığı gördük. 1/9 ve ya 2/9 dilüsyonlara mürecaat ettiğimiz vakitler, bir taraftan boyanın iki reaksiyonu, diğer taraftan presipitasyon reaksiyonu arasındaki farka bir tahavvül arız olmuyordu.

Bundan çıkarabildiğimiz netice, karsinomun erken teşhisi için, ne albümin reaksiyonunun ve ne de telvin reaksiyonunun gerek kendi başına ve gerekse yekdiğeriyle mukayese suretiyle kabili istifade olmadığıdır. Bu mes'elede başka bir sureti hal aramak lâzımdır.

### **Kitabiyat:**

O. BOTT, Münchener Medizinische Wochenschrift, t. 72, No. 46, p. 1959-1960, 1925.

A. GROSS, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1927, No. 39, p. 1642.

F. MICHELI, compte rendu: Berichte für die Ges. Geburtshilfe und Gynäkologie, t. 11, p. 861, 1927.

E. PEYRE, compte rendu: Ibidem, t. 9, p. 250, 1925.

RUNGE, Archiv f. Gyn. (compte rendu de congrès) t. 132, p. 308.

L. SURANYI, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1927, No. 11, p. 449.

TRUBINZIN, compte rendu: Bericht für die Ges. Geburtshilfe und Gynäkologie, t. 21, p. 20, 1927.