

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YAYINLARI
Supplementum No. 22

Farelerde Görülen Düşük İnsidanslı Spontan Tümörlerin Transplantasyonu ve Bu Tümörlerin Yaşama Periyodlarının Azalması



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ
DR. ATAMAN GÜRE
1982

Farelerde Görülen Düşük İnsidanslı Spontan Tümörlerin Transplantasyonu ve Bu Tümörlerin Yaşama Periyodlarının Azalması

Dr. Ataman GÜRE**

ÖZET

Her canlı hücrenin ve bu hücrelerin meydana getirdiği dokuların bir ömrü vardır. Tümör dokusunu oluşturan hücrelerin belli generasyonlarda çoğalabileceği ve sonradan bu dokunun yaşama periyodunun azalarak duracağı doğaldır.

Bu çalışma: Düşük insidanslı spontan tümörlerden "Diferansiye Adenokarsinom"un; transplantasyonu ile insidansının artırılabilceğini, oluşan tümör yumrularındaki hücrelerin çoğalma piglerini, istirahat fazlarını, belli bir generasyondan sonra çoğalamadıklarını ayrıca anti-tümöral aşı elde etme yöntemi ile etkisini deneysel olarak belirtmektedir.

SUMMARY

Transplantation of Mice Tumoral Cells: Differences in Growth Characteristics Between Various Generations of Cells in the Tumoral Grafts

All living cells, either normal or tumoral, do have a certain life-period. In the present study, tumor cells of differentiated adenocarcinoma which spontaneously occurs rarely in mice were transplanted to mice and made a serial passage. Growth characteristics (a percentage of living graft, growing rate and peaks, interphase, etc) were determined in each generation of cells in the grafts and were compared with each others. The effects of anti-tumor vaccine on such characteristics of grafts were also determined. There were differences in living and growing abilities between various generations of tumoral cells in the transplantes.

* Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Bursa'da düzenlediği Kanser Haftasında (1-5 Nisan 1982) tebliğ edilmiştir.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Biyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi ve Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezi Başkanı.

GİRİŞ

İnbred sistemde yapılan laboratuvar hayvanlarının yetiştirilmesinde, spontan tümörlere çok ender rastlanır ^{1.2}.

Bir spontan tümörün histolojik yapısını bozmadan, küçük laboratuvar hayvanlarına birçok generasyon transplante etmek ve bunun devamını sağlamak büyük sorundur ^{1.2}. İlk defa 1889 yılında Hanau, vulva Canoroid'ini bir dişi sıçandan diğerlerine % 1 oranında transplante edebilmiştir ³. Daha sonraları 1894 yılında ise Morau, farelerde spontan mammacarcinom'un transplantasyonu başarabilmiştir ⁴. 1949 yılında Bauer, fareler ve sıçanlarda 9 carcinom 13 Sarcom tümörünü transplante edebilmiştir ⁵. 1953 yılında Lettre'nin çalışmalarıyla; Ehrlich-Carcinom'un (Ascites-Tümör) farelerde, Walker-Carcinom gibi Walker-Sarcom, Jensen-Sarcom ve Yoshida Sarcom'un hücre suspansiyonları halinde sıçanlara intraperitoneal transplante edebildiği açıklanmıştır ^{6.7}.

Laboratuvar hayvanlarından 95 Tavşan, 17 Kobay, 173 Sıçan ve 645 adet Fare üzerinde spontan tümörlerle yapılmış ilk istatistik çalışma Tamaschke tarafından 1955 yılında bildirilmiştir ⁸. Bashford 1904 yılında 50.000 farede % 0,06 oranında, yani 28 spontan tümör bulmuştur ⁹. Teutschlaender 1920 yılında 16232 farede 22 adet spontan tümör ile % 0,013 oranında en düşük sayıyı bildirirken ¹⁰, Slye 1927 yılında 75.000 farede 5000-6000 tümör ile % 7 oranında en yüksek tümör frekansını bildirmiştir, ayrıca belli fare suşlarında bu oranın % 100'e çıktığını da ifade etmiştir ¹¹.

Bittner 1940-1942 yılları arasında, belli suş inbred yetiştirilmiş mammacarcinomlu farelerde, genetik faktörlerin yanında, virüslardan belli kanser şeklinin oluşturulabileceğini ileri sürerek "süt faktörü" fikrini savunmuştur ¹².

Önceleri çok düşük sayıda elde edilen transplantasyon başarısı, sonraları laboratuvar hayvanlarının belirli suşlarda inbred yetiştirilmesiyle pratik olarak % 100 denebilecek seviyeye çıkmıştır. Nitekim 1948 yılında Junkmann, Ehrlich-Carcinomu intraperitoneal aşılama ile % 95,7 oranında transplantasyon başarısı ile elde etmiştir ¹³.

Bütün bu gelişmelere rağmen transplantasyon hala geçerli yol olarak tercih edilmektedir ¹. Bununla birlikte bilhassa genetik sebebe dayalı tümör insidansının artırılması, üç değişik şekilde olabilir.

1- Tümörlü dişi ve erkek bireyler kendi aralarında çiftleştirilerek, yeni döllerde tümör insidansı artırılabilir. Bu durumun gerçekleşebilmesi için, çok kısa devreler içinde farklı cinsiyette bireylerin açığa çıkması gerekmektedir. Ender rastlanabilen bu çalışmada, açılıma tesadüf etmek zordur. Nitekim kendi çalışmamızda tümör görünümü, dişi farelerde açığa çıkmıştır.

2- Geriye çevirme çapraz melezlemeler yapma, bir diğer yoldur. Çok uzun zaman gerektiren bu metod'un açılımında, insidans oranında düşük olacaktır.

3- Tümör transplantasyonu, bu metod inbred yetiştirilmiş yüksek homojenli laboratuvar hayvanlarında en başarılı yöntem olarak geçerliliğini korumaktadır ¹.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezinde 1976 senesinden itibaren başlayan laboratuvar farelerinin (Mus musculus swiss "Albino") yetiştirilmesine, F 17 generasyonundan itibaren başlamış ¹⁴, halen F 26 generasyo-

nuna varılmıştır. Bu amaç için onbinden fazla fare yetiştirilmiş ve bütün farelerde yapılan gözlemlerde:

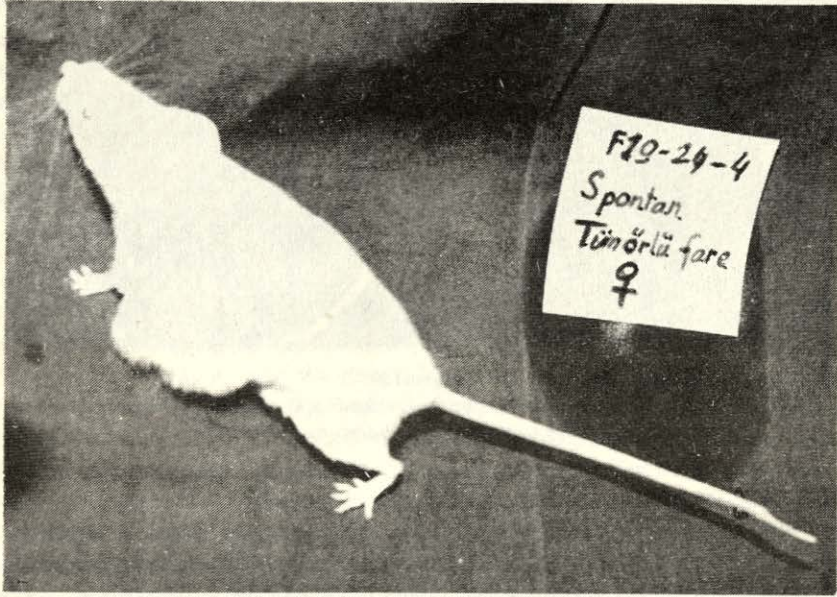
F 18 generasyonunda: 3 dişi Adenokistik karsinom

F 19 generasyonunda: 5 dişi İndeferan karsinom

F 19 generasyonunda: 6 dişi Akut nekrotizan peritonit

F 19 generasyonunda: 4 dişi Diferansiye adenokarsinom

yani toplam 18 dişi farede spontan tümöre rastlanmıştır (Resim: 1). Bu da insidansın ne derece düşük olduğunu ortaya koymaktadır¹⁵.

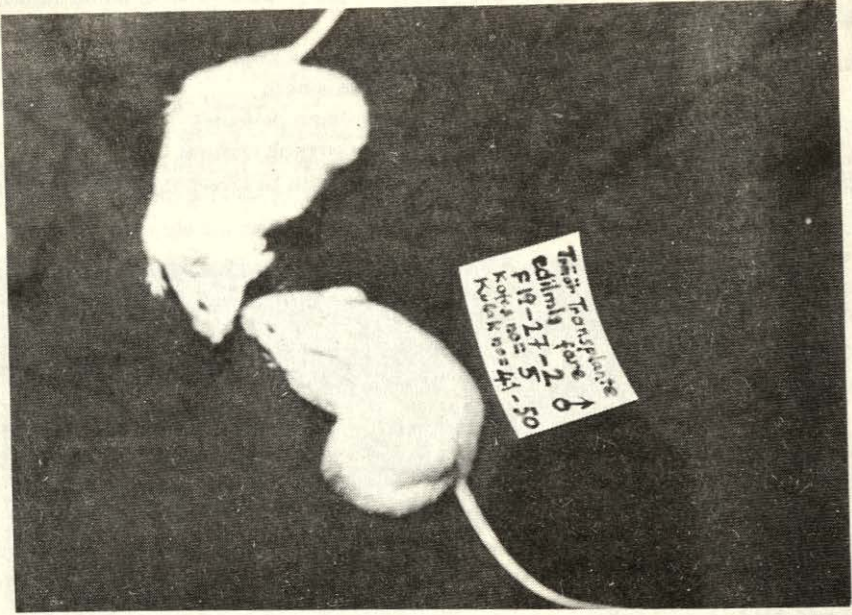


Resim: 1

Spontan Diferansiye Adenokarsinom'dan Oluşan ve Ceviz Büyüklüğüne Varan Tümör Dokusu

Dikkate değer diğer bir konu da, bu farelerin hepsinin dişi olmasıdır. Güre ve arkadaşları tarafından 1979 yılında yayınlanmış olan çalışmada, 214 erkek, 202 dişi olmak üzere 416 fareye 2 mm³ hacminde diferansiye adenokarsinom transplante edilmiş, bunlardan 58 erkek, 53 dişi olmak üzere toplam 111 farede tümör oluşumu tespit edilerek transplantasyon ile tümör insidansı artırılabilmiştir. Transplantasyon sonucu tümör tutma oranı, erkek farelerde % 26,64, dişilerde ise % 26,68 oranlarında eşdeğer şekilde olmuştur. Böylelikle tümör oluşumunun yalnız dişilerde görülmesinin tesadüf olduğu açıklık kazanmıştır¹⁵ (Resim: 2).

Elde edilen ve insidansı arttırılan Diferansiye adenokarsinomlu fareler üzerinde uygulanan bir diğer çalışma, Diokzan adlı kimyasal bileşiğin etkisidir. Hücre kültürlerinde kullanılan dozdaki Diokzan, tümörlü hayvanlarda intre peritoneal (İ.P.) ve tümör içine enfeksiyon (İ.T.) şeklinde uygulanmasından ; İ.T. enjeksiyonda farelerin üç gün içinde ölmesine neden olduğu halde, farelere İ.P. enjekte edildiğinde tü-



Resim: 2

Erkek Farelerde Tümör Transplantasyonundan Sonra Ceviz Büyüklüğüne Ulaşan Diferansiye Adenokarsinom Yumruları

mör yumrularının gelişmesini önleyememiş fakat gelişme hızını yavaşlatmıştır. Bunun neticesi olarak fareler kontrol grubuna göre daha fazla yaşamışlardır. Fazla yaşama bakımından dişi farelere, erkek farelerden daha yararlı olmuştur ¹⁶.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde yetiştirilen farelerden (*Mus musculus swiss* "Albino") 18, 19, 20, 21 ve 22. generasyonda 208 dişi ve 222 erkek fare üzerinde, spontan diferansiye adenokarsinom tümörünün, standart metotla ¹⁵ transplante edilmesi şeklinde olmuştur. Tümör yumrusundaki hücrelerin çoğalma generasyonları, tümör yumrusu hacmi, 10., 16., 22., 37., 48., 60., 80. günlerde ölçülerek hesap edilmiş ve bulunan hacim ölçüsü; 2 ye 3'e bölünmek suretiyle veya karekökü alınarak veyahutta geometrik sistemde çoğalma gözönünde tutularak, dört değişik metodlarla hesap edilmiştir ¹⁷. Tümör hücrelerinin oluşturdukları yumruların en büyük hacmi gösterdikleri durumlar pig olarak değerlendirilmiş, yumruların ufalma durumları ise hücrelerin istirahat devreleri olarak yorumlanmıştır. Ayrıca ölçüm sırasında tümör yumruları üzerindeki palpasyon etkisini anlamak için; 10. günden itibaren bir grupta 10., 16., 22., 28., 37. günler arasında diğer grupta ise 10., 48., 60., 79. günler arasında ölçümler yapılmıştır. Diğer bir grup ise hiç ölçüm yapılmadan kendi haline bırakılarak, gözle-

nen tümör büyüklükleri pirinç, mercimek, nohut, fındık, ceviz büyüklüğü olarak değerlendirilmiştir.

Ceviz büyüklüğüne varan tümör yumruları, yere sürünmesinden dolayı delinmeden önce, operasyon mikroskobu altında mikroşirürji tekniği ile, tümör yumrularının arter ve venleri çift yönlü ligatüre edildi ve çok dikkatli olarak bağ dokusu ile birlikte yapışan deri ve kaslardan sıyrılarak yerinden çıkarıldı.

Bir diğer çalışma; Daha önce üzerinde çalışılan fakat tümör tutmayan hayvanların immun sistemini oluşturan doku serumları aşısı amacıyla kullanıldı. 213 adet farenin kan serumları, bu farelerin timus, dalak, payerplakları ve kemik iliğiyle, orta sürette 3 dakika homojenize edilerek, bu sıvı 15 dakika 4500 r.p.m. santrifuj yapılarak serumları çıkarıldı. Bu serumlar buzdolabında soğutulmuş buz içindeki steril tüplere aktarıldı ve -40°C de donduruldu. Aynı serumlar, anti-tümöral aşısı olarak, tümör transplantasyonundan bir hafta önce 1 ml/İ.P. olarak 24 erkek 17 dişi fareye enjekte edildi ve bir hafta sonra bu farelerle birlikte kontrol olarak 36 erkek 44 dişi fareye, aynı gün diferansiye adenokarsinom 2 mm^3 olarak transplante edildi. Dokuların patolojik tetkiki E.Ü. Tıp Fakültesinde yapıldı.

BULGULAR ve TARTIŞMA

F 18 generasyonundaki farelerden başlayarak F 22 generasyonuna kadar devam eden transplantasyon çalışmalarında, tümör parentten başlayarak 13 generasyon transplante edilmiş oldu. Bu amaçla 222 erkek 208 dişi toplam 430 fare üzerinde tümör transplantasyonu uygulandı ve sonuçta 58 erkek 54 dişi toplam 112 farede tümör tutarak, insidans % 26,05 oranında yükselme göstermiştir (Tablo: I). Böylelikle uygulanmış olan transplantasyon metodu ile, onbinden fazla farede spontan olarak gözlenen 4 adet Diferansiye adenokarsinom insidansı % 26,05 oranında artmış oldu.

Onbir adet fare üzerinde yapılan tümör yumrularının hacimlerinin ölçülmesi neticesi, her iki grupta 10. gün $306,90\text{ mm}^3$, 16. gün $357,83\text{ mm}^3$, 22. gün $1587,00\text{ mm}^3$, 28. gün $920,25\text{ mm}^3$, 37. gün $1169,00\text{ mm}^3$, 48. gün $160,30\text{ mm}^3$, 60. gün $2371,00\text{ mm}^3$, 79. gün ve 80. gün $4667,75\text{ mm}^3$ olarak bulunmuştur (Tablo: II). Tabloda izlenebileceği gibi ölçüm için tümör yumrularının ellenmesi, yumrunun gelişmesi yönünden stimulan bir etki oluşturmaktadır. 10. gün ile 48. gün arasında ölçüm yapılmayan farelerde, ölçme başladıktan sonra ani bir artış gözlenmektedir. Bu da tümör yumrularının sık sık palpe edilmemesi tavsiyelerini teyid etmektedir. Aynı tablonun sonuçlarına göre hazırlanmış olan grafikte, 10., 16., 37., 48. günler arasında ayrıca 10., 16. günler ile 22., 28., 37. günler ve 60-80. günler kendi aralarında istatistik olarak önem göstermediği halde; 10-16. günler, 22-28-37. günler, 80. gün hacim ölçümleri kendi aralarında istatistik olarak önem göstermektedir (Şekil: 1). Aynı grafikte 22. gün 1. pig, 80. gün 2 pig olarak belirtmektedir. 28. ve 48. günler arası tümör hücrelerinin istirahat fazı olarak değerlendirilebilir. 80. gün yani 2. pig sonunda tümör dokusunu oluşturan hücreler tamamen kaybolmuş, tümör yumrusu ceviz büyüklüğünde bir kapsül biçiminde ve bu kapsül içinde irinli bir eksudat hali görülmekteydi. Kapsülün patlatıldığı durumlarda süratli irin boşalması sonucu, kanama ve elektrolit dengesinin bozulmasından dolayı, farelerin hemen öldüğü tes-

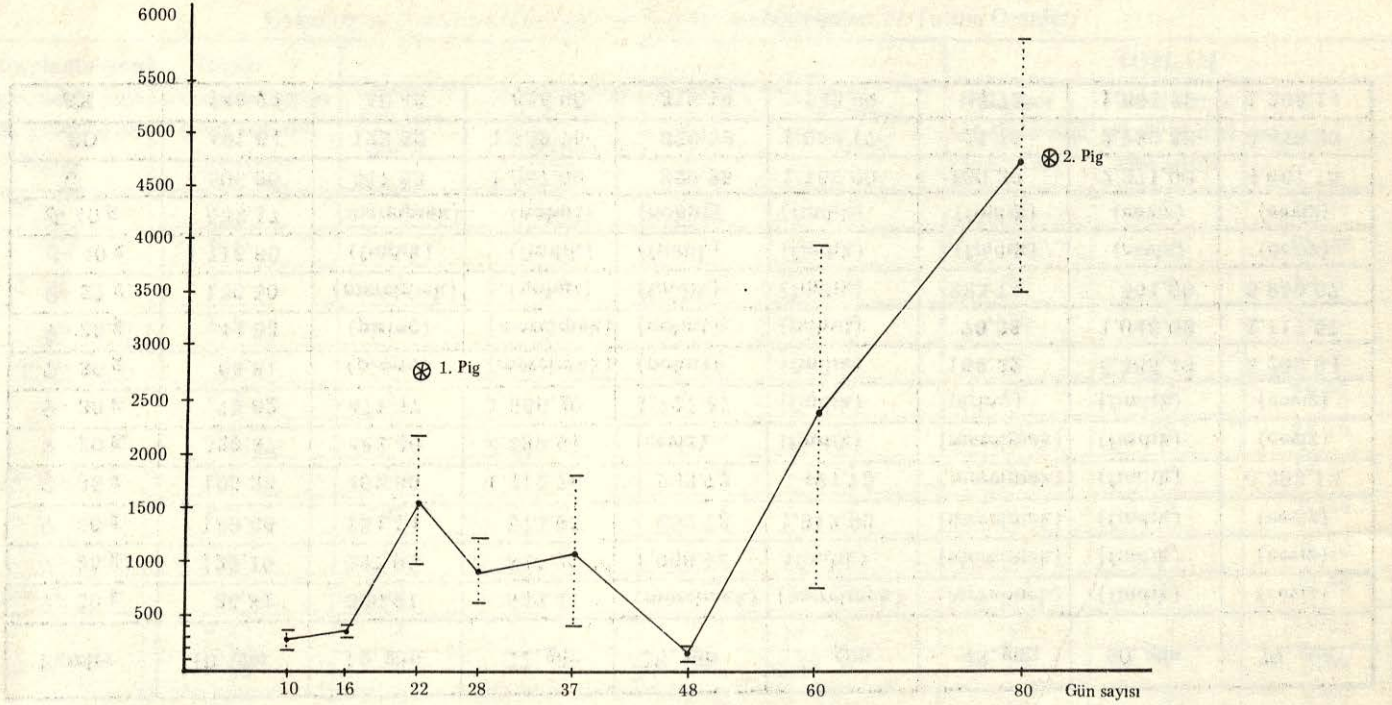
Tablo: I

İlk Tümör Dokusunun Alındığı Spontan Tümörlü Fareden Başlamak Üzere Transplantasyon Yapılan Farelerin
Generasyon Numarası, Cinsiyeti ve Tümör Generasyonları ile Tutma Oranları

Transplantasyon uygulandığı farelerin generasyonu NO:	Tümör transplantasyon generasyonu grupları	Çalışan erkek fare adedi	Tümör tutan erkek fare adedi	Çalışılan dişi fare adedi	Tümör tutan dişi fare adedi	TOPLAM		
						Çalışılan erkek ve dişi fare adedi	Tümör tutan erkek ve dişi fare adedi	% Tutma oranı
F 18	P	14	5	22	4	36	9	25.00
F 19	F 1	14	3	—	—	14	3	21.43
	F 2	46	6	10	2	56	8	14.29
	F 3	6	4	7	6	13	10	76.92
Toplam		66	13	17	8	83	21	37.55
F 20	F 4	24	3	37	11	61	14	22.95
	F 5	36	13	44	10	80	23	28.75
	F 6	19	5	24	14	43	19	44.19
	F 7	28	9	9	3	37	12	32.43
	F 8	13	8	19	—	32	8	25.00
Toplam		120	38	133	38	253	76	30.66
F 21	F 9	6	1	7	1	13	2	15.38
	F 10	—	—	11	1	11	1	9.09
	F 11	8	1	6	—	14	1	7.14
Toplam		14	2	24	2	38	4	10.54
F 22	F 12	—	—	6	2	6	2	33.33
F 21	F 13	8	—	6	—	14	—	
TOPLAM		222	58	208	54	430	112	26.05

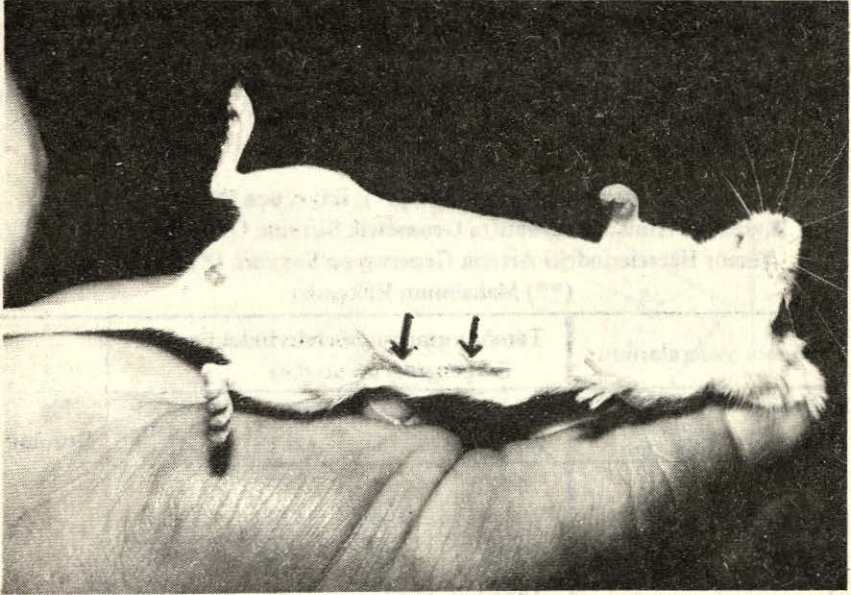
Tablo: II
Tümör Yumrularının Transplantasyondan Sonra Ölçüm Yapılan Günlerdeki Hacimleri (mm³)

Fareler	10. gün	16. gün	22. gün	28. gün	37. gün	48. gün	60. gün	79. gün
♀ - 30 g.	36.81	336.91	542.47	(mercimek)	(mercimek)	(mercimek)	(fındık)	(ceviz)
♀ - 35 g.	127.19	297.92	825.20	1.066.78	(fındık)	(mercimek)	(fındık)	(ceviz)
♀ - 30 g.	189.86	154.14	574.95	652.73	1.912.66	(mercimek)	(fındık)	(ceviz)
♀ - 35 g.	105.36	402.60	1.312.78	233.73	424.75	(mercimek)	(fındık)	6.393.12
♀ - 30 g.	329.67	482.60	4.599.61	(ceviz)	(fındık)	(mercimek)	(fındık)	(ceviz)
♀ - 30 g.	73.62	471.47	1.666.20	1.727.37	(fındık)	(pirinç)	(fındık)	(ceviz)
♀ - 30 g.	68.81	(pirinç)	(mercimek)	(nohut)	(fındık)	168.32	5.565.49	5.209.84
♀ - 35 g.	44.83	(pirinç)	(mercimek)	(nohut)	(nohut)	79.36	1.046.08	1.117.57
♀ - 27 g.	136.50	(mercimek)	(nohut)	(fındık)	(fındık)	233.74	501.09	5.950.07
♂ - 40 g.	1.716.80	(fındık)	(fındık)	(fındık)	(fındık)	(fındık)	(ceviz)	(ceviz)
♂ - 40 g.	533.17	(mercimek)	(nohut)	(nohut)	(fındık)	(fındık)	(ceviz)	(ceviz)
\bar{X}	306.90	357.83	1.587.00	920.25	1.169.00	160.30	2.371.00	4.667.75
SD	491.64	123.53	1.539.75	636.32	1.052.17	77.78	2.780.33	2.416.29
SX	148.23	50.43	628.60	318.16	743.99	44.73	1.605.22	1.208.14



Şekil: 1 — Tümör yumrularının ölçüm günlerindeki hacimleri (mm³)

pit edilmiştir. Fakat ceviz büyüklüğündeki bu kapsüller, operasyon mikroskopi altında mikroşirürji tekniğiyle, kapsülün arter ve venleri çift yönde ligatüre edilerek kitle yerinden uzaklaştırılırsa, fareler yaşamlarına devam etmektedirler (Resim: 3). Bu şekilde yapılan operasyonların 3'ünde operasyon hatası ile kapsüller patladığından fareler ölmüş, diğerlerinde yani 24 farede başarılı operasyon yapılarak farelerin yaşamı sağlanmıştır. Aynı fareler 17-21 ay yaşamlarını devam ettirmişlerdir. Ölüm-leri herhangi bir tümör metastazından ileri gelmemiştir.



Resim: 3

Diferansiye Adenokarsinom Transplante Edilen ve Ceviz Büyüklüğüne Ulaşan Tümör Yumrusunun Mikroşirürji Yöntemiyle Çıkarıldıktan Bir Hafta Sonra, Erkek Farede Ensizyon Yerin Görünümü

Tümör yumrularında bulunan hacim değerleri 2'ye, 3'e bölünerek veya karekökü alınarak veyahutta geometrik çoğalma sistemine göre yumrulara üreyen hücre generasyonu tesbit edilmeye çalışılmıştır¹⁷.

Genel kanı, Tümör dokularında:

- 1- Tümör dokusu hacminin yarısı kadar generasyon olmaktadır. (Tümör yumrusu hacminin 2 ye bölünme sebebi).
- 2- Tümör dokusu hacminin üçte biri kadar generasyon olmaktadır. (Tümör yumrusu hacminin 3'e bölünme sebebi).
- 3- Tümör dokusunun karekökü oranında generasyon olmaktadır. (Tümör yumrusu hacminin karekökünün alınması sebebi).
- 4- Geometrik sistemde artış olmaktadır. (Başlangıçta tümör 2 mm³ hacminde transplante edildiğinde, iki mm³ geometrik çoğalmı şeklinde hesap edilme sebebi).

Bütün bu ihtimallere göre hesap edilmiş olan durum (Tablo: III) de verilmektedir. Ayrıca her değer, tümör transplantasyonu ondört generasyon devam ettiğinden, son generasyon tutmadığı için 13 ile çarpılarak, tümör üremeyecek duruma kadar en az 91 en fazla 30329 generasyona gerek olduğu açığa çıkmaktadır. Bütün bu ihtimaller grafik halinde yorumlanacak olursa 22. günde 1. pig, 80. günde 2. pig yine kendini belirtmektedir (Şekil: 2).

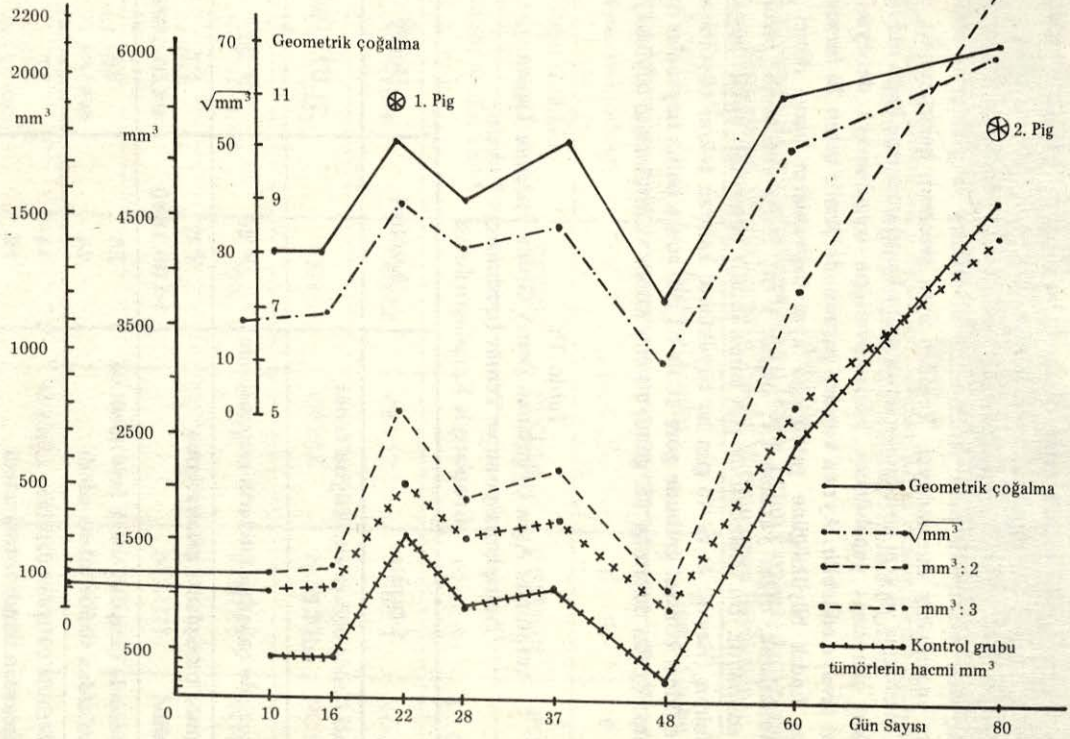
Tümör transplante edilipte, tutma olmama durumu şu şekilde kendini belli etti: Yedinci güne kadar pirinç büyüklüğünde olan doku, dokuzuncu gün birden kayboluyordu. Üzerinde çalışma yaptığımız fareler inbred yetiştirilmiş ve F 20 generasyonunda yüksek homojenitesinde olanlarına karşı¹⁴, tümörün tutma nedeni iki faktöre bağlı olabilirdi. Bunlardan birincisi: Metod hatası ki, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13. bunun 430 farede 329 yâni % 75 oranında çok yüksek olması ihtimali, düşüncemi ikinci sebep olabilecek immün faktöre yöneltti. Acaba organizma kendi

Tablo: III

Tümör Yumrusunun Büyüklüğünün (mm^3), ikiye, üçe Bölünmesiyle veya Karekökü Alınarak veyahutta Geometrik Sisteme Göre Bölünerek, Tümör Hücrelerindeki Artışın Generasyon Sayıları. (*) Minimum (**) Maksimum Rakamlar

Tümör yumrularının		Tümör yumrusu hücrelerindeki artışların generasyon sayıları				Pig Durumu
Ölçüm günleri	Ölçülen ortalama büyüklüğü mm^3	$\text{mm}^3 : 2$ (X 13)	$\text{mm}^3 : 3$ (X 13)	$\text{mm}^3 \sqrt{\quad}$ (X 13)	Geometrik sistem (X 13)	
10	306	153 (1989)	102 (1326)	17 (221)	8 (104)	1. Pig
16	357	178 (2314)	119 (1547)	18 (234)	8 (104)	
22	1587	793 (10309)	529 (6877)	39 (507)	10 (130)	
28	920	460 (5980)	306 (3978)	30 (390)	9 (117)	
37	1169	584 (7592)	389 (5057)	34 (442)	10 (130)	
48	160	80 (1040)	53 (689)	12 (156)	7 (91) (*)	
60	2371	1185 (15405)	790 (10270)	48 (624)	11 (143)	
80	4667	2333** (30329)	1555 (20215)	68 (884)	12 (156)	2. Pig

Parantez içindeki rakamlar; tümör onüç generasyon transplante edilebildiğinden, tümör hücrelerin genel generasyonlarının tahmini adetlerini vermektedir.



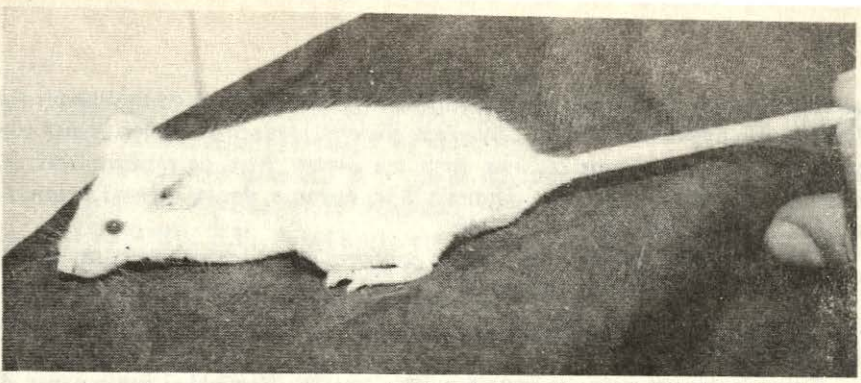
Şekil: 2 — Tümör Yumrusu Hücrelerinin Çeşitli İhtimal Durumlarına Göre Generasyon Olarak Çoğalma Oranları

immün yapısında tümör dokusunu ortadan kaldırılabiliyormuydu? Bu sebepten dolayı transplante edilen tümör dokusu red mi ediliyordu?

Anti-tümör aşısı uygulanan 24 erkek 17 dişi farede transplantasyon sonucu tümör oluşmadığı halde kontrol grubu olarak uygulanan 36 erkekte 13, 44 dişide 12 farede tümör tutmuştu (Tablo: IV). Bir başka açıklama ile aynı anda uygulaması yapılan kontrol grubunda 80 fareden 25'inde tümör tutuyor, anti-tümör aşısı yapılan 41 farede hiç tümör tutmuyordu. Şüphesiz bu çalışma ile böyle bir iddia sahibi olmak hayli zordur. Bu durumu teyid edecek pek çok çalışma daha yapılması gerekmektedir. Ne yazık ki, elektriklerin kesilmesi ve dipfirizlerin çalışmaması nedeniyle, stok anti-tümör aşısı serumumuz bozulmuş ve planlanmış olduğumuz çalışmayı yapamamış durumdayız. Yeniden aynı serumun hazırlanması, spontan tümörün çıkmasına ve yeni anti-tümör serumunun hazırlanmasına bağlı olduğundan, bu şekilde çalışmayı yapabilecek laboratuvarların uygulamaya deneysel olarak geçmeleri tavsiye edilebilir. Ayrıca kontrol grubunda tümör tutan 25 farede, tümör yumruları fındık büyüklüğüne geldiğinde aynı hayvanların yarısı ikinci kontrol olarak bırakılarak, diğer yarısına İ.P. olarak 1 ml. hazır anti-tümör serumundan enjekte edilmiştir. Bu işlemden on gün sonra tümör yumruları nohut büyüklüğüne kadar ufalmış (Resim: 4) ve 45 gün bu büyüklükte kalarak tekrar büyümeye başlamışlar ve ikinci kontrol grubuna göre 46 ile 51 gün sonra bütün hayvanlar ölmüşlerdir (Tablo: V). Bu durumda 45. günden sonra tümör yumrularının büyümeye başla-

Tablo: IV
Anti-tümör Aşısı Uygulanan Deneysel Grubu Farelere Tümör
Transplantasyonu ve Tümör İnsidansının Kontrol
Gruplarıyla Karşılaştırılması

Gruplar	Kontrol	Deneysel
Anti-tümör Serum enjeksiyon tarihi 1 ml/ İ.P.	—	31.07.1980
Üzerinde çalışılan farelerin generasyonu	F 20	F 20
Tümör transplante generasyonu tarihi	F 5 04.08.1980	F 5 04.08.1980
Üzerinde çalışılan erkek fare adedi ve bunlardan tümör tutma adedi	36 24	24 —
Üzerinde çalışılan dişi fare adedi ve bunlardan tümör tutma adedi	44 12	17 —
Toplam fare adedi	80	41
Tümör tutan toplam fare adedi	25	—



Resim: 4

Anti-tümör Seruminun Enjeksiyonundan Sonra Fındık Büyüklüğündeki Tümörlerin Nohut Büyüklüğüne Kadar Ufalma Durumu

Tablo: V

Anti-tümör Aşısı Uygulanmayan ve Tümör Tutan Farelere, Anti-tümör Seruminun Uygulanması ve Tümör Yumrularının Büyüklüğü

Gruplar		Kontrol Grubu		Deney Grubu	
Fare sayısı ve cinsiyeti		♂ 7	6 ♀	♂ 6	6 ♀
17.09.1980 tarihinde tümör büyüklüğü (45.gün)		FINDIK	FINDIK	FINDIK	FINDIK
Anti-tümör serum enjeksiyonu 1 ml/İ.P.		—	—	17.09.80	17.09.80
Anti-tümör serumu uygulanmasından sonra tümör yumrularının durumları	10 gün 26.09.1980 (55.Gün)	CEVİZ	CEVİZ	NOHUT	NOHUT
	20. gün 06.10.1980 (65. gün)	CEVİZ	CEVİZ	NOHUT	NOHUT
	25-30 gün 11-16.10.1980 (70-75. gün)	EX	EX	NOHUT	NOHUT
	40. gün 26.10.1980 (85. gün)			NOHUT	NOHUT
	45. gün 31.10.1980 (90. gün)			NOHUT	NOHUT
	50. gün 05.11.1980 (95. gün)			FINDIK	FINDIK
	60. gün 15.11.1980 (105. gün)			CEVİZ	CEVİZ
	76-81. gün 1-6.12.1980 (121.ve 126. gün)			EX	EX

masında ikinci bir anti-tümör serumu enjeksiyon işlemi, elimizde anti-tümör aşısı kalmadığı için uygulanamamıştır. Böylelikle gözlemlerimizden edinilen bilgiye göre, hazırlanmış olan anti-tümör serumu, hem aşı olarak, hem de serum olarak etki gösterdiği kanaatini vermektedir. Şüphesiz ki bu durumu, deney sayısını artırmadan kati olarak ifade etmek mümkün değildir.

Eğer hakikaten yöntemimiz bundan sonra yapılacak çalışmalarla teyid edilirse, hazırlanmış olduğumuz anti-tümör serumunda, immun sistem dokuları sıra ile elemine edilerek, yeni anti-tümör serumları hazırlanıp, serum içindeki etkin madde açığa çıkarılabilir.

Transplantasyon sırasında veya tümörlü farelerin ölümünden sonra alınan do-ku parçalarında yapılan patolojik tetkikler, dokunun Differansiye adenokarsinom yapısını koruduğunu ve bir değişikliğe uğramadığını göstermiştir. Bu bulgular ve patolojik görünüm daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir^{15.16}.

SONUÇ

Spontan olarak rastlanan düşük insidanslı Diferansiye Adenokarsinom'un transplantasyonu ile insidansı % 26,05 oranında artırabilmiştir.

Tümör yumrularının hacim ölçülerinde 22. günde 1. pig, 80. günde 2. pig olacak şekilde artmalar saptanmış ve bundan istifade ile oniki generasyon transplante edebilen tümörlerde hücrelerin en az 91, en fazla 30329 generasyon çoğalabildikleri varsayımı saptanabilmiş, böylelikle belirli bir çoğalmadan sonra, tümörleri oluşturan hücrelerin yaşama periyodlarının azaldığı hatta kaybolduğu ileri sürülebilmektedir.

Anti-tümör aşısı, tümör transplante edilip, tutmayan hayvanlardan sağlanmaya çalışılmış, ilk uygulama aşısı ve serum tarzında iki yönlü olarak tam anlamıyla olumlu sonuç vermesine rağmen, tümör yumrusunun gelişimini yavaşlatmıştır. Bu konuda daha kesin açıklamanın yapılmasının ancak bundan sonraki çalışmalarla açıklanabileceği belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

1. CHORS, P., JAFFE, R., MEESEN, H.: Pathologie der Laboratoriumstiere II. Springer-Verlag. Berlin—Göttingen—Heidelberg., 1958, p. 470-586.
2. RIBELIN, J.E., MC COY, J.R.: The Patology of Laboratory Animals (DUNN, T.B.: Spontaneous lesions of mice). Charles C. Thomas. Springfield- Illinois, 1971, 0. 303-329.
3. HANAU, A.: Experimentelle Übertragung von carcinom von Ratte auf Ratte. Arch. Klin. Chir. 39: 678, 1889.
4. MORAU, Resherches experimentales sur la transmissibilite de certains neoplasmes. Arch. med. exper. et anat. path. 6: 673-681, 1894.
5. BAUER, K.H.: Das Krebsproblem. Berlin: Springer-Verlag, 1949, p. 19-27.
6. LETTRE, H.: Eigenschaft sönderungen von Tumorzellen, Z. Krebsforsch. 59: 568-577, 1953.
7. YOSHIDA, T.: Proc. Imp. Acad., Tokyo 20: 611, 1944; Zit. nach H. Lettre, Das Yoshida-Sarkom der Ratte. z. Krebsforsch. 59: 287-296, 1953.

8. TOMASCHKE, C.H.: Beitrage zur vergleichenden Onkologie der Haussaegertiere. *Wiss. Z. Humboldt-Univ.* 1: 37-49, 1951.
—: Die Spontan tumoren der kleinen Laboratoriums-saeuger in ihrer Bedeutung für die experimentelle Onkologie. *Strahlenther.* 96: 150-163, 1955.
9. BASHFORD, E.F., MURRAY, J.A., CRAMER, K.W.: Comparison between the transmission of an infective granuloma of a dog and carcinoma of a mouse. *Sci. Rep. Canc. Res. Found. London* 1904, p. 33.
10. TEUTSCHLOENDER, O.: Beitrage zur vergleichenden Onkologie. *Z. Krebsforsch.* 17, 285-297, 1920.
11. SLYE, M.: Some observations in the nature of cancer. *J. Canc. Res.* 11: 149-157, 1927.
12. BITTNER, J.J.: Breast cancer in mice as influenced by nursing. *J. Nat. Canc. Inst.* 1: 155-169, 1940.
—: Possible relationship of the estrogenic hormones, genetic susceptibility, and milk influence in the production of mammary cancer in mice. *Cancer Res.* 2: 710-723, 1942.
13. JUNKMANN, K.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 1948; zit, nach K.H. Bauer, *Das Krebsproblem.* Berlin: Springer-Verlag, 1949, p. 63.
14. GÜRE, A., BAYKAL, O., KURTKAYA, M., GÜVEN, S., ÖZGÜR, L., İRTEN, M., KAN, İ.: Farelerde Homojenite tesbitinin Cl. Welchii-Alpha Toksini ile yapılması. TÜBİTAK VII. Bilim Kongresi, Veterinerlik ve Hayvancılık Araştırma Grubu. 29 Eylül 1980, Pendik-İSTANBUL. (TÜBİTAK Bülteninde baskıda).
15. GÜRE: A., YÜCE, G., BAHADIR, A., İRTEN, M., ÖZGÜR, L., MUTLU, Y.: Düşük insidanslı Spontan yumuşak doku tümörlerinin, transplantasyon ile insidansın yükseltilmesi. TÜBİTAK VII. Bilim Kongresi., Tıp Araştırma Grubu. 2 Ekim 1980 ANKARA. (TÜBİTAK bülteninde baskıda).
16. GÜRE, A., ŞENGÜN, A., BAYKUT, F., İRTEN, M., ÖZGÜR, L., BİROL, İ.: Diokzan'ın yumuşak doku tümörü (Adenokarsinom) üzerine etkisi. TÜBİTAK VII. Bilim Kongresi, Temel Bilimler, Matematik, Fizik ve Biyolojik Bilimler Araştırma Grubu. 07 Ekim 1980 Kuşadası-AYDIN. (TÜBİTAK Bülteninde baskıda).
17. DEERBERG, F.: Tümör yumrularının büyüklüğünden, tümörü oluşturan hücrelerin kaç generasyon çoğalabileceği ihtimali üzerinde karşılıklı görüşme. *Zentralinstitut für Versuchstierzucht.* Bornum-Hannover-Almanya, 1972.