

Tıp tarihinde kanser ve lösemi

Cancer and leukemia in the history of medicine

Elif ATICI

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deontoloji Anabilim Dalı

Bu yazıda, Auguste Comte'un "Bir bilim ancak tarihi bilinirse tanınabilir" sözüne dayanarak, insanın yüzyıllardır kanseri yenmek için verdiği uğraş ve bu uğraş içerisinde lösemnin tanımlanması ve tedavisi ile ilgili tarihi gelişim üzerinde durulmaktadır. Lösemnin tarihi gelişimine yer verilmesinin bir diğer nedeni ise, şifa olasılığı artmış olmakla birlikte yüzde yüz başarının her zaman sağlanamadığı bir hastalığın, hasta-hekim ilişkisine etkilerini daha iyi anlayabilmemize yardımcı olabileceği düşüncesidir.

Anahtar sözcükler: Kanser; lösemi; tıp tarihi.

In this paper, human's endeavor to overcome cancer for centuries and historical development regarding definition and treatment of leukemia in this endeavor are emphasized according to Auguste Comte's expression, "A science can be known only if its history is known". Another reason to mention the historical development of leukemia is a thought that it can be facilitated to understand better disease's effects on patient-physician relationship, in which cannot be provided success always in the treatment along with increasing the probability of cure.

Key words: Cancer; history of medicine; leukemia.

Giriş

Kanser, yüzyıllar öncesinde olduğu gibi günümüzde de aramızdaki varlığını sürdürmekte ve insanlığı geçmişte olduğundan daha fazla tehdit etmektedir. Tıp tarihi boyunca hiçbir hastalığın kanser kadar araştırmalara konu olmadığını söylemek yanlış olmaz. Günümüzde kanserden korunma yollarının bilinmesi, erken tanı yöntemleri ve tedaviden elde edilen başarının artması ile birlikte insan, kansere karşı duyduğu korkuyu içinden atabilmesi için birçok nedene sahip olmuştur. Ancak bazı kanser türlerinin iyileştirilebilmesi ya da bu hastalıkla birlikte daha uzun süre yaşamak olanaklı olsa da kanser korkulan bir hastalık olmaktan, ölüme eş anlamlı görülmekten kurtulamamıştır.

Bu yazıda, Auguste Comte'un "Bir bilim ancak tarihi bilinirse tanınabilir" sözünden yola çıkarak, insanın yüzyıllardır kanseri yenmek için verdiği

uğraş ve bu uğraş içerisinde lösemnin tanımlanması ve tedavisi ile ilgili tarihi gelişim üzerinde durulacaktır. Lösemnin tarihi gelişimine yer vermemizin bir diğer nedeni ise, şifa olasılığı artmış olmakla birlikte yüzde yüz başarının her zaman sağlanamadığı bir hastalığın, hasta-hekim ilişkisine etkilerini daha iyi anlayabilmemize yardımcı olabileceği düşüncesidir.

Tıp Tarihinde Kanser

Malign tümörlerle ilgili tanımlara ilk olarak Mısır papirüsleri, Babil çivi yazısı tabletleri ve eski Hint yazmalarında rastlanılmaktadır. Ebers Papirüsünde (M.Ö. 15. yüzyıl), tümör tedavisinin öldürücü olabileceği belirtilmektedir. Antik döneme ait Yunan tıbbi kayıtlarında ve Galen'in çalışmalarında ise birçok kanser olgusuna rastlanmakla birlikte, bunların ne tür tümörler olduğuna karar vermek çoğu kez olanaksızdır.^[1]

Kanser teriminin ilk defa Hipokrat tarafından (M.Ö. 460-377) organizmanın şifa bulmayan yeni yapılanmaları için kullanıldığı görülür. Vücut yüzeyinde büyüyen ve genellikle ülser olan, kırmızı, sıcak, ağrılı, diğerlerinden farklı karakterde olup daha yavaş büyüyen şişliklere Hipokrat, “karkinos” ya da “karkinoma”, Galen (M.S. 2. yüzyıl) ise yengece benzettiği görünümü nedeniyle “kanser” adını verdi.^[1] Diğer bir yoruma göre bu adlandırma, kanser ağrısının, yengeç ısırması ile oluşan, ortadan çevreye doğru yayılan kemirici tarzdaki ağrıya benzerlik göstermesi nedeniyle-^[2] Yunan tıbbında, “praeter naturam” adı verilen anormal patolojik büyüme ise tümör olarak adlandırıldı.^[1] Bu dönemde sadece epitelyal kökenli malign tümörlere kanser denildiği ve nedeninin diğer hastalıklarda olduğu gibi vücut sıvıları arasındaki dengesizliğe bağlandığı görülmektedir. Galen, tümörleri, doğaya uyan (gebelik durumunda uterusun gelişimi), doğayı aşan (hipertrofi) ve doğaya karşı olan (malign tümörler) şeklinde üç grupta sınıflandırmıştır.^[2]

Hipokrat’la başlayan ve Galen’le devam eden humoral patoloji teorisi doğrultusunda, tümör oluşumundan kara safra sorumlu tutuldu. Kanserden korunmak için diyet önerilmesi 18. yüzyıla kadar güncelliğini korudu. Tedavide, aynı zamanda ülser tedavisinde kullanılan metalik tuzlar (bakır, kurşun, sülfür, arsenik vb.) kullanıldı.^[1,3] Bunların dışında hayvansal (kurbaga, köpek serumu, balık, kuş) ve bitkisel (menekşe yaprağı ve pekmezin) drogların da kanser tedavisinde kullandığı bilinmektedir.^[4] Patoloji, anatomi ve radikal cerrahi tekniklerini bilmeyen dönemin cerrahları tarafından, kitlenin kateterizasyon ya da bıçakla çıkartılması ile tedavi girişimleri ise başarısızlıkla sonuçlandı.^[1,3]

Türk tıp tarihinde ise kansere “seretan” adı verilmektedir. Tarsuslu Osman Hayri Efendi’nin “Kenzüshhatül Ebdaniye” (1298) adlı eserinde seretan, fındık ya da küçük yumru büyüklüğünde, ağrılı, etrafı damarlı bir oluşum olarak tanımlanmaktadır. İshak bin Murad’ın “Havasüledviye” (1390) adlı eserinde kanser tedavisinde günlük önerilmektedir. Şerafeddin Sabuncuoğlu’nun “Cerrahiye-i İlhaniye” adlı eserinde (1465) ise seretanın çevresinin dağlanarak kitlenin kesilmesi

önerilir. Ancak uzun zamandır duran ve büyük olan kitlenin dağlanmaması gerektiği belirtilmektedir. Seretanın açılıp yara olması durumunda ise kurşun ya da tuya merhemi sürülmektedir.^[5] Yine aynı eserde seretan tedavisinde kullanılan ilaç terkipleri yer almaktadır. Beş dirhem mürdesenk (kurşun di-oksit), on dirhem mum, sekiz dirhem zencefre (civa sülfür) gülyağı ile karıştırılarak seretan üzerine sürülür. Bir başka terkipte yirmi dörder dirhem ak mum ve çam sakızı, ikişer dirhem cavaşir otu, çadırüşağı otu, zincâr (bakır hidrokarbonat) ve mürüsafi, üçer dirhem boru elması ve günlük, dört buçuk dirhem mürdesenk (kurşun di-oksit) karıştırılarak sürülür.^[6] Topkapı Sarayı’nda Revan odasında yer alan, tarihi ve yazarı belli olmayan bazı tıbbi eserlerde ise iltihaplı seretanda tuya, kuru seretanda ise tudri adlı siyah tohumları olan bir otun balla karıştırılarak kitle üzerine sürülmesi önerilmektedir.^[5]

Türk tıp tarihinde de tıpkı Hipokrat ve Galen’de olduğu gibi hastalığın nedeni humoral patoloji teorisine göre açıklanmakta ve seretanın ya da kanserin nedeni kara safraya bağlanmaktadır.

Rönesans ile birlikte Avrupa tıbbında kanserin tanımlanması ile ilgili yeni gelişmeler oldu. Bu döneminin büyük cerrahı Ambroise Paré (1510-1590), malign tümörleri, “meydana geldiği yerin elemanlarından oluşan etin fazla büyümesi” olarak tanımladı ve kadınlarda kanserin daha fazla olduğunu, meme kanserlerinin ise koltukaltı ganglionları aracılığı ile yayılım yaptığını belirtti.^[2] Kanser üzerinde ilk bilimsel, mikroskopik inceleme Marcello Malpighi (1628-1694) tarafından yapıldı.^[3] Günümüzde bilinen birçok kanser türünü ise Morgagni (1682-1771) tanımladı ve primer tümörleri sekonder tümörlerden ayırdı.^[2] On yedinci yüzyıl cerrahları ile birlikte kanser, dokunulması gereken bir olgu olmaktan çıktı.^[3] Hematoloji deyiminin ilk olarak 1743’de Thomas Schwenne tarafından kullanıldı. Kan hücrelerinin tanımlanması ise 17. yüzyıl sonu ve 18. yüzyılda gerçekleşti. Eritrositler Anton von Leeuwenhoek (1632-1723) tarafından 1674’te, lökositler Joseph Lieutaud (1703-1780) tarafından 1749’da, lenfositler William Hewson (1739-1774) tarafından 1774’te tanımlandı.^[7]

Marie François Xavier Bichat (1771-1802), on dokuzuncu yüzyılın başlangıcında genel patolojik anatominin temellerini kurarken malign tümörler için “normal örgülere benzen iğreti örgü” deyimini kullandı ve tümöral yapıda parankim ve strumayı tanımladı. On sekizinci yüzyılda lenfatik sistemin bulunuşu, lenf sıvısının tümörlerin toplanmasından sorumlu tutulmasına neden oldu. Böylece John Hunter ile birlikte, lenf bezlerinin çıkarılması kanserin tedavisinde uygulanmaya başlandı. İlk defa tümörlerin anatomik ayrımını yapan Laönnec (1781-1826), organizmanın normal yapısına benzeyen tümörlere “homolog”, farklı olanlarına ise “heterolog” tümör adını verdi.^[2]

Henüz mikroskopun kullanılmadığı dönemlerde sözü edilen bilim adamlarının bulduğı sonuçlar oldukça şaşırtıcıdır. Zaharias Jansen tarafından 1590’da bulunan mikroskop, 1611’de Kepler, 1684’te Chistiaan Huygens ve daha sonra Ernst Abbe (1804-1903) tarafından tarihi gelişimini tamamlayarak tıp alanında ancak 19. yüzyıl başlarında ve çok az hekim tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Bu döneme kadar hastalıkların, sert organların kıvam ve elastikiyetinin bozulması (soliter patoloji) ya da vücuttaki sıvılar arasındaki dengesizlik (humoral patoloji) sonucu meydana geldiğine inanılmaktaydı. Kan hücrelerinin neoplastik bir proliferasyon sonucu kemik iliğı ve diğer dokuları infiltre etmesinin lösemi oluşumuna neden olduğu düşüncesi henüz yoktu. Broussai (1771-1838) humoral patolojiye dayanarak kanserin, örgüler içerisinde albümin toplanması sonucu oluştuğunu ileri sürdü. Johannes Peter Müller (1801-1858) ise patolojik anatomi ile ilgili çalışmaları mikroskopla yapan ilk bilim adamı olarak tarihe geçti ve Bichat’ın tanımladığı parankim ve strumayı gösterdi.^[2]

On dokuzuncu yüzyılın başlamasıyla, kanser oluşumunda önemli bilgiler kazandıran araştırmaların yanı sıra kanserin tanı ve tedavisinde de büyük adımlar atıldı. İngiltere’de 1802 tarihinde, Kanserin Doğası ve Tedavisini Araştırma Derneğı (Society for Investigating the Nature and Cure of Cancer) tarafından ortaya atılan “Kanserin tanısal bulguları nedir?”, “Kanserin nedenleri nelerdir?”, “Kanser primer bir hastalık mıdır ya da diğer has-

talıklardan mı gelişmektedir?”, “Kanser kalıtsal mıdır?” gibi sorular ortaya atıldı.^[1]

Kanser Etyolojisine Yönelik Tartışmalar

Kanserin tanımlanması için yüzyıllarca süren morfolojik ve histolojik araştırmalardan sonra hastalığın etyolojisine ilişkin tartışmalara geçildi. Bu tartışmaları şu şekilde sıralayabiliriz:^[2,8-10]

1. İlk olarak 1771 yılında Percival Pott’un Londralı ocak süpürücülerinde yüksek oranda skrotum ve deri kanseri görülmesinin nedenini kuruma bağlaması ile kanser ojen maddelerin hastalığa neden olduğu düşüncesi oluştu.

2. Conheim, 1875 yılında kanser etyolojisini embriyoner teoriye göre açıkladı. Bu teoriye göre embriyonda bazı hücre grupları normal gelişimlerini tamamlamayıp embriyonel tohum halinde kalmaktadır. Bunlar iç ve dış uyaranların etkisi ile diferansiye olmadan hızla çoğalarak kanser hücrelerini oluştururlar.

3. Ribbert’e göre, malign tümörler, doğuştan ya da sonradan rejenerasyon sonucu bir grup hücrenin proliferasyonu ile oluşmaktadır.

4. Virchow’un selüler iritasyon teorisine göre, kanser primer bir hastalık olmayıp kronik iritasyonları izleyen dejeneratif ve rejeneratif değişikliklerden sonra hayatta kalabilen bazı hücrelerin kendi başlarına ayrı hücre grupları oluşturmasıdır.

5. Bakteriyoloji alanındaki gelişmelerin bir sonucu olarak kanser enfeksiyöz hastalıklar grubu arasına sokulmaya çalışıldı. İlk olarak Borrel, 1903 yılında kanserin viral kökenli olabileceği fikrini ortaya attı. Ellerman ve Bank, 1909 yılında, lösemilerin tavuklar arasında bulaşıcı olduğunu gösterdiler. Dr. Klara Fonti, kanser etkeninin virüs olduğu düşüncesinden yola çıkarak 1952 yılında meme kanseri olan bir hastanın kanserli memesinin üzerinden aldığı salgıyı kendi memesine sürerek kanser oluşturdu. Dr. Stanley 1956 yılında her insanda kanser virüsü bulunduğunu, ancak kanser oluşumu için virüsün hormonlarda meydana gelen değişiklik, kimyevi maddeler, radyasyon, yanlış beslenme gibi nedenlerle aktif hale geçirilmesi gerektiğini belirtti. Çeşitli bilim kuruluşları hücrelere yerleşip fırsat kollayan bu hücrelerin nasıl yeniden harekete geç-

tiklerini deneylerle ortaya koydular. Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü'nden Dr. Wallace Rowe, lösemiye karşı çok hassas olan bir fare cinsine kansere neden olan brom de exyuridin enjekte ettiğinde hücrelerin değişikliğe uğrayıp lösemiye neden olan virüsleri üretmeye başladığını gösterdi. İnsanda bazı kanser türlerine neden olduğuna inanılan virüs, Anderson Hastanesi Tümör Enstitüsü'nde Dr. Priori ve Dr. Dmochowski başkanlığındaki ekibin çalışmaları sonucunda ilk kez deney tüpünde ayrıştırıldı. Kanada Ontario Kanser Enstitüsü'nde görevli Dr. Mak ve Dr. Hawatson, 1974 yılında, insanda lösemi etkeni olan bir virüs buldular.

6. Warburg'un biyoşimik teorisine göre ise, kanserin nedeni hücre değişmesi ya da dış ajan değil, metabolik bir bozukluktu. 1950'li yıllarda kanser hücresinde çinko ve glutamik asit düzeylerinin normalden yüksek olduğu bulundu.

7. Maude Slye'nin kanserli fareleri kendi aralarında birleştirerek kanserli yavrular elde etmesi kanser oluşumunda genetik faktör düşüncesini ortaya çıkardı.

8. Tütün dumanında kanserojen bir madde olan hidrokarbürün 1950'de izole edilmesi, betel (karabiber ağacı) çiğneyen Hindistanlı erkeklerde ağız ve özafagus kanserinin yüksek olduğunun gösterilmesi, Japonya'da tütülenmiş balık yenilmesi ile mide kanseri arasında ilişki olduğunun bulunması ile kişinin yaşama alışkanlıklarının kanser oluşumundaki etkisi gösterildi.

9. Farklı ırk ve toplumlar arasında kanser görülme sıklığının değişmesi, kanser oluşumunda çevre faktörünün etkili olduğu düşüncesini ortaya çıkardı. Örneğin karaciğer kanseri Güney Afrika ve Hindistan'da, kalınbağırsak kanseri Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha sıktır. Yirmi dört ülkede yapılan çalışmanın sonuçlarına göre meme kanseri İngiltere ve Danimarka'da daha çok, Şili ve Japonya'da ise azdır.

10. Kanser görülme sıklığının yaşın artışı ile birlikte artması organizmanın yaşlanmasına eşlik eden bir dejenerasyon sürecinin olduğunu göstermektedir. Ortalama yaşam süresinin uzaması, yaşam koşullarının düzelmesi kanserin ileri yaşlarda görülme sıklığının artmasını açıklamaktadır.

Kanser Tedavisinde Tartışmalar

Öncelikle kanserin aslında ne olduğu, nasıl oluşup geliştiği anlaşılırsa tedavisinin de olanaklı olacağı düşünüldü. Ancak kanser etyolojisindeki çeşitlilik kesin sonuçlara ulaşmada engel oluşturmaktaydı. Kanser tedavisinde kullanılan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yöntemlerinin hiçbirisi ideal yöntem olarak kabul edilmemekteydi. Tümör çıkarılsa ya da radyoterapi ile yok edilse bile bütün kanserli hücrelerin temizlendiğinden emin olmak olanaklı değildi. Kemoterapi ise sadece kanser hücrelerinin değil sağlam hücrelerin de bölünmesini durduğundan işlem bütün vücuda zarar vermekteydi. Böylece kanser etyolojisine yönelik araştırmalar hastalığın tedavisinde yeni arayışlara neden oldu. 1950'li yıllarda çeşitli bitkilerin kanser tedavisinde etkili olduğu haberleri basında yer almaya başladı. Yine kansere virüsün neden olduğu düşüncesinden yola çıkarak kanser virüsünün daha kuvvetli bir virüs kullanılarak tedavi edilebileceği düşüncesi ortaya atıldı (1952). Sentetik olarak üretilen puromisin adlı antibiyotiğin hayvan deneylerinde meme kanseri üzerinde etkili olduğu gösterildi (1954). Dr. Pierre Grobon (1959), kanser hücrelerinde şeker fazlalığı olduğunu, diyabetli hastaların hücrelerinde ise yeteri kadar şeker olmadığını ve diyabetlilerde kanser oluşumunun az olduğunu gözlemlemesi üzerine, suni yolla diyabet oluşturmanın kanser tedavisinde kullanılabileceğini söyledi. Kanser hücrelerinde şeker birikimini önlemek amacıyla deney hayvanlarında alloxane kullanarak suni diyabet oluşturan Dr. Grobon olumlu sonuçlar aldı. 1960'lı yılların başında ise kansere karşı aşı çalışmaları başladı. Dr. Charlotte Friend (1960), farelerde uyguladığı aşı ile lösemiye karşı %80 olumlu sonuç veren bir aşı üzerinde çalıştığını ifade etti. Kanserden korunmak için insanlar üzerinde yapılan ilk aşı uygulaması ise 1961 yılında İsveç'te yaşları 60-70 arasında olan sağlıklı 120 gönüllü üzerinde denendi. Aşı çalışmalarında en başarılı sonuç Dr. Rainer Laufs ve Dr. Hans Steinke'nin 1975 yılında maymunlar üzerinde yaptığı bir deneyle elde edildi. Virüsle karşılaştıklarında lenf kanserine yakalanan bir maymun türü üzerinde yapılan deneyde insanlarda rastlanmayan Herpes saimiri adlı virüsten elde edilen aşı may-

munlara enjekte edildi. Daha sonra aynı sayıda aşılanmış ve aşılanmamış maymunlar virüs bulunan ortama bırakıldı. Aşılanmamış maymunlar virüsle temas ettikten sonra 34-51 gün içinde ölürken aşılanmayan maymunlar hayatta kaldılar. Dr. Voeber (1964), tümörün sıcaktan zarar gördüğü düşüncesinden yola çıkarak kanserli uzvun 43-44 °C sıcak su ile teması sonucunda tümörün büyümesinin engellendiğini ileri sürdü. 1974 yılında Türk basınında kamuoyunu oldukça meşgul eden bir haber çıktı. Bu habere göre Dr. Ziya Özel kanseri zakkum ile tedavi ettiğini ileri sürmekteydi. Kanser gibi önemli bir hastalığın tedavisi ile ilgili bu haber büyük bir ilgi uyandırdı. Türk Tabipler Birliği'nin yaptığı basın açıklaması ise bilim dışı uygulamaların olumsuz sonuçlarını vurgulamaktaydı. Yeni bulunan ilaç ve yöntemlerin tedavi aracı olabilmesi için konuyla ilgili bilim merkezlerinde incelenmesi, etkisinin anlaşılması ve tedavi niteliğinin bulunduğu saptanması gerektiği, bunlar yapılmadan bir ilaç ya da yöntemin kullanılmasının bilimsel ve hukuki sorumluluğu olduğu duyuruldu.^[10]

Tıp Tarihinde Lösemi

Kan, ilkçağlardan beri yaşamın temel unsuru olarak görülür. Dalağın büyümesi ile anemi, sıtma ve bazı enfeksiyon hastalıkları arasında ilişki olduğu da yine ilkçağlarda tanımlandı.^[11] Ancak hematoloji deyimini ilk kez Thomas Schwenke tarafından 1743'de kullandı ve halk arasında "kan kanseri" adı verilen lösemnin tanımlanması ise ancak 19. yüzyılda gerçekleşebildi.^[7] Lösemnin tanımlanmasının diğer kanser grubu hastalıkları içerisinde oldukça yeni olmasının nedeni, mikroskopun 1590 yılında Zaharias Jansen tarafından bulunmuş olmasına karşın tıp alanında ancak 19. yüzyıl başlarında kullanılmaya başlanmasıdır.^[2]

Lösemi ile ilgili gelişmeler de kanser etyolojisi tartışmaları ile birlikte başlamıştır. On dokuzuncu yüzyılın başlarında (1811-1841 yılları arasında) splenomegali ile birlikte kanda alışılmadık değişiklikler olduğunu gösteren az sayıda olgu yayınlandı. Bu olgularda gözlenen kandaki renk değişikliği iltihap olarak düşünüldü. Ancak bulgular henüz lösemi tanısını desteklemekte yetersizdi. Kan hastalığının tedavisinde kan transfüzyonunun kullanılabilmesi ilk olarak 1828'de James Bundell ta-

rafından belirtildi. Bu olgulardan Dr. Barth (1839) ve Dr. Craigie'nin (1841) hastalarında tanımlanan semptomlar, kronik lösemiye benzemektedir. Bu olguların ölümlerinden sonra kanlarını inceleyen Alfred Donne, mikroskopu ilk kez klinikte kullandı. John Menteith, 1844'de, Craigie'nin hastasına benzer bir olgunun tedavisinde sülük, pürgatif ve potasyum iyodür kullandı, ancak başarılı olamadı. John Hughes Bennett (1812-1875) tarafından 1845'de Edinburg Medical and Surgical Journal'da yayınlanan "Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in which Death took place from Suppuration of the Blood" adlı makale bir dönüm noktası oldu. Bennett bu makalesinde kanda gözlemlendiği değişikliğin iltihap ve enflamasyondan farklı olduğunu belirtti. Kandaki tüm hücrelerin etkilenmiş olduğunu, hücrelerin değişik boylarda olduğunu, asetik asit uygulandığında ise nukleusların ayrıştığını gösterdi. Olguların klinik bulguları (splenomegali, hepatomegali, ateş, halsizlik) ve kanın mikroskopik incelenmesi (değişik hücre oluşumları, lökosit artışı) değerlendirildiğinde tarif edilen hastalığın kronik miyelositik lösemi olduğu görülmektedir. Bu hastalığı ilk gözlemleyen Donne olmakla birlikte, bulgularını 1855'e kadar yayınlamaması nedeniyle, Bennett'in yayını lösemi hakkındaki ilk klinik makaledir. Yine Bennett tarafından ilk kez lösemili bir hastanın kan hücrelerinin resmi yayınlanmıştır (1852). Lösemi ile ilgili ikinci olgu ise Virchow (1821-1902) tarafından rapor edildi. Bennett'tan 6 hafta sonra yayınladığı makalesinde, alt abdomende dört yıldır şişlik şikâyeti olan 50 yaşındaki hastanın ölümü sonrasında yaptığı inceleme sonucunda, damarların her yerinde iltihaba benzer bir oluşum ile birlikte değişik şekillerde hücre oluşumları olduğunu, normal kandaki eritrosit ve lökosit oranının tersine döndüğünü gösterdi. Bu olguda tanımlanan hastalık günümüzde kronik lenfositik lösemi olarak adlandırılmaktadır. Yaşayan hastada lösemnin mikroskopik tanısını ise, ilk kez Henry Fuller 1846'da gerçekleştirdi. Virchow, 1847'de benzer bir olgu yayınladı ve bu yeni hastalığı tanımlamada "leukemia" (beyaz kan) terimini kullandı. Bennett ise "leucocythaemia" terimini tercih etti.^[12-14]

Virchow, 1849'da yayınladığı üçüncü olguda, kronik lösemnin splenik ve lenfatik formlarının

olduğunu bildirdi. Bu sınıflamadan 12 yıl sonra kronik löseminin, kronik lenfositik lösemi ve kronik miyelositik lösemi olarak iki ana tipi tanımlandı.^[12] Akut lösemnin tanımı ise, 1857’de Nikolaus Friedreich tarafından yapıldı. Hastalığın ortaya çıkışından hastanın ölümü arasında geçen süresinin kısalığı ve hastalığın hızlı bir seyir izlemesi nedeniyle Friedreich, bu durumu akut lösemnin lenfatik tipi olarak tanımladı.^[13]

On dokuzuncu yüzyılın ortalarına kadar süren, kanın lenfatik glandler ya da dalaktan kaynaklandığı düşüncesi, Virchow, Bennett ve Neumann tarafından sorgulanmaya başlandı. Ernst Neumann, 1870’de kemik iliğinin kan hücrelerinin yapımında önemli bir yeri olduğunu söyledi ve lösemnin kemik iliğindeki değişikliklerden kaynaklandığını gösterdi. Paul Ehrlich’in, 1877’de kan hücreleri arasındaki farklılaşmayı gösteren boyama yöntemini bulması, tıpta yeni bir çağı başlattı. Beyaz kan hücrelerinin üç farklı granülosit tipi (eozinofil, bazofil, nötrofil) olduğunu gösterdi (1880). Bu yeni bulgu, kronik lösemide kemik iliğinin hastalığa tutulan hücre dizisinin tipine göre, lenfoid ve miyeloid olarak sınıflandırılmasını kolaylaştırdı. Naegeli, 1900’de çevre kanında lenfoblast ve miyeloblastları gösterdi.^[14,15]

Akut monositer lösemnin tanımlanması ise 1913 yılında Dr. Hasan Reşat Sığındım ve Dr. Schilling tarafından yapıldı.^[13,16] “Akut monositer lösemi” 1913 yılında Münchener Medzinicher-Wochenschrift dergisinin 36. sayısında yayınlandı.^[17]

Kronik miyelositik lösemnin patogenezinin daha iyi anlaşılmasında Nowell ve Hungerford’un 1960’da bulduğu Philadelphia kromozomu etkili oldu. Janet Rowley, 1973’de 9. ve 22. kromozomlar arasındaki translokasyonu gösterdi.^[12,15]

Lösemi Tedavisinde Gelişmeler

İlk olarak Dr. Conan Doyle, lösemi tedavisinde anemi için demir ve ateş için kinin kullandı. Ancak bir sonuç elde edemedi. Tedavide splenektomi uygulanması ilk kez 1863’de yapıldı, ancak yüz güldürücü sonuçlar elde edilemedi. Lissauer, 1865’de, Thomas Fowler tarafından ilk kez 1786’da ateş ve baş ağrısı tedavisinde kullanılan arseniğin (%1’lik arsenik *trioxide*: Fowler solü-

yonu) bazı kronik lösemilerde yararlı olduğunu gösterdi. Tedavi sonrası dalak küçüldü, lökosit sayısı düştü ve anemi düzeldi. Bu, sitotoksik tedavide ilk adım olarak kabul edilmektedir. Kronik lösemilerin arsenikle tedavisi, radyoterapinin 1903 yılında tedavide kullanılmaya başlanmasına kadar sürdü. Lösemide kan transfüzyonu ise ilk olarak 1873’de Callender tarafından bir hastada uygulandı. Hastada 6 hafta süren kısa bir düzelme olduğu gözlemlendi. İkinci hasta transfüzyon sonrasında kaybedildi. Ancak Karl Landsteiner tarafından 1901’de kan gruplarının tanımlanmasından sonra, güvenli ve etkili kan transfüzyonu gerçekleştirilebildi.^[12,13]

William Roentgen’in 1895’de X-ışınlarını keşfinden sekiz yıl sonra, radyoterapi Nicholas Senn (1903) tarafından lösemi tedavisinde uygulandı. Minor ve arkadaşlarının 1924’de yayınladıkları bir araştırmada, 19. yüzyılda lösemnin en sık görülen türü olan kronik miyelositik lösemnin tedavisinde X-ışınlarının etkili olduğu, ancak akut lösemide bu tedaviye karşı direnç olduğu belirtildi.^[13] Benzenin lösemi tedavisinde uygulanması ise, ilk kez 1912’de Von Koranyi tarafından gerçekleştirildi. Kronik miyelositik lösemnin tedavisinde uygulanan splenektomi sonuçlarının yüz güldürücü olmaması üzerine, bazı araştırmacılar splenektominin radyum ve radyoterapi sonrası uygulanmasını önerdiler. Uygulama sonrası ölüm oranının %6-7 olduğu ve hastanın daha rahat ettiği gibi iyimser sonuçlar kadar (Mayo 1924), tedavinin hasta yaşamını uzatmadığını bildiren sonuçlar da (Forkner 1938) yayınlandı.^[12]

Günümüzde lösemi ve birçok kanser tedavisinde kullanılan kemoterapinin bulunuşu ise 1940’lı yılların başında gerçekleşti. II. Dünya Savaşı sırasında 100 ton gaz mustard taşıyan geminin batması sonucu Dr. Alexander tarafından (1943) yapılan araştırmada erlerde lökopeni saptandı. Yine aynı yılda Dougerty ve White tarafından steroidlerin lenfopeni yaptığı bulundu.^[18] İlk kez Haddow ve Sexton’ın 1946’da üreanın *experimental* tümörler üzerinde inhibe edici etkisini göstermelerinden sonra, 1946’da Peterson ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, 32 lösemi olgusunda üreanın iyi sonuç verdiği bildirildi.^[19] Haddow ve

Timmis'in 1953'de yaptığı klinik denemelerden sonra busulphanın, özellikle granülositik seri üzerinde etkili olduğu, diğer miyelosüpresiflere göre daha güvenli olduğu ve radyoterapiden daha etkili olduğu gösterildi. İnterferonun tedavide kullanılması ise 1980'lerde başladı.^[12]

Böylece kemoterapi alanındaki gelişmeleri üç döneme ayırmak olanaklıdır:^[18]

1. 1946-1960 dönemi: Bu dönemde genellikle yalnızca deneysel temelde tek ilaçla kemoterapinin gelişmesi, etkin yeni ilaçların gelişimi, toksisitenin, performansın, tolere edilen optimal dozların saptanması yapıldı.

2. 1960-1970 dönemi: Bu dönemde hücre kinetiği bilgisi gelişti. Klinik kemoterapiye kinetik kavramlar girdi. Kombinasyon kemoterapisinde ilk gelişmeler oldu. Lösemi tedavisinde anlamlı sonuçlar belirgin bir biçimde çoğaldı.

3. 1970'den bugüne devam eden dönem: Bu dönemde kombine kemoterapi kavramı gelişti. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi arasındaki işbirliği arttı. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile tedavi planının belirlenmesi kolaylaştı. Medikal onkoloji dalı gelişti.

Kemoterapinin keşfinden sonra lösemi tedavisinde kullanılan iki tedavi yöntemi daha geliştirilmiştir. Bunlardan ilki akut lösemiler ve kronik miyelositik lösemilerin kronik fazında kemik iliği nakli uygulaması, diğeri ise son zamanlarda geliştirilen ve Philadelphia kromozomunun etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik olup kronik miyelositik lösemilerin tedavisinde başarı ile uygulanan *imatinib mesylate* (Gleevec) adlı ilaçtır.^[20]

Hiroşima ve Nagazaki'de radyasyona maruz kalan hastalarda görülen olumsuz etkiler, kemik iliğinin lösemi tedavisindeki önemini ortaya çıkarmıştır. Bu açıdan bakıldığında atom bombalarının tek yararlı sonucunun kemik iliği naklinin keşfi olduğunu söyleyebiliriz. Bilim adamları, 1950'li yıllarda kan hücrelerinin üretimini kemik iliği hücrelerinin damardan verilmesi ile yeniden oluşabileceklerini buldular. Ayrıca doğumdan ya da sonradan gelişen kemik iliği yetmezliği hastalıklarının tedavisinde ve kemoterapi ile radyoterapinin yan etkilerinden kurtulmak için kemik iliği

naklinin yararları gündeme geldi. Başlangıçta yapılan nakil denemelerinde hastanın yakınlarından nakil gerçekleştirildi. Bu durum dokunun reddedilme şansını artırmaktaydı. Doku uyum sisteminin (HLA) 1960'ların ortalarında bulunması ile daha iyi sonuçlar alınmaya başlandı. İlk başarılı kemik iliği nakli Dr. Robert A. Good tarafından 1968 yılında Minnesota Üniversitesi'nde yapıldı. Allojenik kemik iliği nakli ile birçok lösemi türünün iyileştirilebildiğine dair bulguların objektif olarak belirlenmesi sonucu 1970'lerin sonunda kabul gören bir tedavi yöntemi oldu. Ülkemizde ise ilk başarılı kemik iliği nakli 1978 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde gerçekleşti. Böylece kemik iliği nakli, birçok hematolojik hastalığın tedavisi için son başvuru olan bir tedavi yöntemi olarak geliştirildi. Bu alandaki en önemli gelişmeler, hematopoetik kök hücre kaynakları, hazırlama rejimindeki yeni uygulamalar, monoklonal antikorların kullanımı ve nonmiyeloblastif hazırlama rejimlerinin uygulanmasıdır. Bu gelişmeler, kemik iliği nakline bağlı komplikasyonları ve ölüm oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır.^[21]

EBMT (European Bone Marrow Transplant Registry) tarafından 1996 yılında, allojenik ve otolog kemik iliği nakli uygulamaları, hastanın yaşına, tanısına, evresine ve kök hücre kaynağına göre kategorize edildi. 1996'daki yayından sonra, birçok yeni endikasyonlar tanımlandı, eski endikasyon şemaları modifiye edildi. 1998'de otolog ve allojenik kemik iliği nakli endikasyonları güncellendi, yeni bir sınıflama yapıldı, çocuk ve erişkinlere göre ayrı ayrı değerlendirildi. Otolog ve allojenik nakil için en önemli kriterden birisi hastanın yaşı olarak belirlendi. Buna göre, otolog nakil için 65 yaş, HLA uygun kardeşi olanlarda allojenik nakil için 60 yaş, akraba dışı donörü olan hastalarda allojenik nakil için 45 yaş sınır olarak konuldu. Son yıllarda yaş faktöründe bazı değişiklikler olmuş ve özellikle nonmiyeloblastif hazırlama rejimleri uygulamaya girdikten sonra, allojenik kemik iliği nakli, daha ileri yaşlarda yapılmaya başlanmıştır.^[21]

Bir tedavi seçeneği olarak kemik iliği nakline karar verildiğinde ilk yaklaşım, HLA doku grubu olarak isimlendirilen vücuttaki bazı moleküllerin

uyumunun aile içinde (öncelikle kardeşlerde) araştırılmasıdır. Uyum olasılığı ancak %25 hastada olanaklıdır. Uyum sağlanamayan hastalarda nakil tedavi seçeneğini kullanabilmek için başka vericilere gereksinim vardır. Ancak HLA doku grubu uygun olan verici bulunabilmesi için bu incelemenin daha önceden yapılmış olması ve hastanın tedavisi için araştırma gerektiğinde çok sayıda HLA doku grubu yapılmış gönüllü verici listesinin bulunması gerekmektedir. Akraba dışındaki kişilerde uygun vericinin bulunma olasılığı ise 1/60.000'dir. Bu amaçla kemik iliği bankaları oluşturulmaktadır. Günümüzde Dünya Kemik İliği Bankası'na kayıtlı 40 farklı ülkede 54 kemik iliği bankası bulunmaktadır. Bu bankalarda yaklaşık 10 milyon gönüllü verici Dünya Kemik İliği Bankası havuzunda üye ülkelerin bankaları aracılığı ile hastalara hizmet vermektedir.

Dünyanın kemik iliği bankaları ile koordineli olarak çalışan, Türkiye'nin ilk ve en büyük kemik iliği bankası olan İstanbul Üniversitesi Kemik İliği Bankası ise 1998 yılında kurulmuştur. Günümüzde yaklaşık 30.000 gönüllü vericiye sahiptir. Ancak 70 milyon nüfusa sahip Türkiye için bu sayı oldukça yetersiz olup, hedef 100.000-150.000 vericiye ulaşmaktır. Ülkemizde kemik iliği nakillerinde 2000 yılından beri bir artış olduğu görülmektedir. Kemik iliği nakli yapılan hasta sayısı 2000'de 293, 2001'de 374, 2002'de 443, 2003'de 498'dir. Türkiye'de 2003 yılı sonu itibarıyla kemik iliği nakli bekleyen hasta sayısı ise 282'dir. 2006 itibarıyla ülkemizde 21 Kemik İliği Nakli Merkezi bulunmaktadır.^[22] Ankara Numune Hastanesi Kemik İliği Nakli Merkezi ise, Sağlık Bakanlığı bünyesindeki tek merkez konumundadır. Yeterli donanım ve eğitimli personele sahip olan bu merkezlerde, gönüllü verici sayısının yetersiz olması nedeniyle nakil sayıları yetersiz olmaktadır.

Kaynaklar

1. Sigerist HE. The historical development of the pathology and therapy of cancer. In: Marti-Ibanez F, editor. On the history of medicine. New York: MD Publications Inc; 1960. p. 59-65.
2. Yener N. Meme kanseri. Ankara Hastanesi Derg 1973;8(1):5-13.
3. Bettmann O. 17th century surgeons operate for cancer,

- a pictorial history of medicine. Springfield: Thomas CC Publisher; 1956. p. 175.
4. Bainbridge WS. Cancer-yesterday, today and tomorrow. Med J Rec 1930;17:1-18.
5. Ünver SA. Türk tıp tarihinde kanser ve tedavisine dair. İst Tıp Fak Mecmuası 1938;1(5):673-8.
6. Baylav N. Fatih Sultan Mehmed devrinde (te'lif, terceme ve istinsah edilen) tıp eserleri ile ilaçlar. İstanbul: Türkiye Tıbbi Müstahzarat Lab Derneği Yayınları No: 1; 1953. p. 21-2.
7. Ulutin ON. Hematoloji. In: Unat EK, editor. Dünya'da ve Türkiye'de 1850 yılından sonra tıp dallarındaki ilerlemelerin tarihi. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları No: 4; 1988. p. 191-7.
8. İyriboz Y. Kanseri: gerçekler, umutlar. Devir Derg 1973;30:16.
9. Dalay N. Kanseri irsi değil, sâridir. Hayat Mecmuası 1975;49:65-8.
10. Şehsuvaroğlu BN Arşivi. Kanseri Dosyası. İ.Ü. İst. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Deonoloji Anabilim Dalı Kütüphanesi, 1950-1975.
11. Hart GD. Descriptions of blood and blood disorders before the advent of laboratory studies. Br J Haematol 2001;115(4):719-28.
12. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol 2000;110(1):2-11.
13. Piller G. Leukaemia - a brief historical review from ancient times to 1950. Br J Haematol 2001;112(2):282-92.
14. Hamblin T. Historical aspects of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2000;111(4):1023-34.
15. Holyoake DT. Recent advances in the molecular and cellular biology of chronic myeloid leukaemia: lessons to be learned from the laboratory. Br J Haematol 2001;113(1):11-13.
16. Ulutin ON. Cumhuriyetin 50. yılında Türk hematolojisi. Cerrahpaşa Tıp Fak Derg 1973;4(4):375-7.
17. Akıncı S. Dünyaya ün salan bir hekimimiz. Hayat Tarih Mecmuası 1967;12:26-30.
18. Berkarda B. Onkoloji. In: Unat EK, editor. Dünya'da ve Türkiye'de 1850 yılından sonra tıp dallarındaki ilerlemelerin tarihi. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları; No: 4, 1988. p. 332-7.
19. Özgen T. Üretanla tedavi edilen bir kronik limfatik lösemi vakası. Dirim 1952;27(12):493-6.
20. Fruchtman S. Stem cell transplantation. Mt Sinai J Med 2003;70(3):166-70.
21. Ünal A. Kemik iliği nakli: kime, ne zaman, niçin? XXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Bidiri Kitabı, Antalya; 2002. p. 31-6.
22. SSBYB. www.saglik.gov.tr.