Çağdaş Cerrahi Dergisi 12: 3-9, 1998

Laparotomi ve Splenektominin Tümör Büyümesi Üzerine Etkilerinin Ehrlich Asit Tümörü Modelinde İncelenmesi

Deneysel Çalışma

Aslı ŞAD, Metin KAPAN, Vedat DURGUN, Turgut İPEK, Nesrin UYGUN*
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

ÖZET

Bu deneysel çalışmada, laparatomi ve splenektominin tümör büyümesi üzerine etkileri ortaya konmaya çalışıldı. Çalışmada herbiri 15 fareden oluşan 3 grup oluşturuldu: 1. grup: Kontrol grubudur. Bu gruba sadece subkütan tümör inokülasyonu uygulandı. 2. grup: Subkütan tümör inokülasyonu+laparotomi uygulandı. 3. grup: Subkütan tümör inokülasyonu+splenektomi uygulandı.

Subkütan tümör injeksiyonunu takiben 1. gün bir gruba laparotomi, bir gruba splenektomi uygulandı. Tüm hayvanlar 35. gün yüksek doz eter anestezisiyle sakrifiye edildi. Gruplar tümör tutma oranı, tümör boyutu ve bazı anaplazi kriterleri ile tümör nekroz oranı açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Tümör tutma oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tümör boyutları, laparotomi ve splenektomi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Laparotomi ve splenektomi grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Anaplazi kriterleri dev hücre formasyonu dışında, laparotomi ve splenektomi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu, ancak laparotomi ve splenektomi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Dev hücre formasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Nekroz oranı açısından, laparotomi ve splenektomi grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak laparotomi ve splenektomi grupları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçta laparatomi ve splenektominin, tümör tutma oranını olmasa bile, tümör büyüme hızını arttırdığı sonucuna vardık.

Splenektomi ve laparatomi grupları arasında, gerek tümör boyutu gerekse anaplazi kriterleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiş olması sebebiyle, splenektomi grubunda gözlemlenen hızlanmış tümör büyümesinin laparotominin sebep olduğu postoperatif immünosüpresyona bağlı olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: *Laparotomi, splenektomi, tümör büyümesi, Ehrlich asit tümörü*

Yazışma adresi: Metin Kapan, Ataşehir, Karamançiftliği Cad. Ada 3, A2 Blok, Yakut 10, D.7, Küçükbakkalköy-81120-İstanbul

SUMMARY

Investigation of Effects of Laparotomy and Splenectomy on Tumor Growth According to Ehrlich Ascites Tumor Model

In this experimental study, the effects of laparotomy and splenectomy on the growth of tumor have been investigated. 3 groups, each consisting of 15 rats have been formed.
Group 1: Control group which were performed subcutaneous tumor inoculation.
Group 2: Subcutaneous tumor inoculation+laparotomy were applied.
Group 3: Subcutaneous tumor inoculation+splenectomy were applied.
After subcutaneous tumor inoculation, on the first day laparotomy and splenectomy have been performed to each group respectively. All of the rats were sacrified with intensive dose ether anesthesia on the 35th day and the groups were compared with each other according to tumor handling rate, tumor size and tumor necrosis rate. There was no statistically significant difference between groups for the tumor handling rate.

When the groups were compared according to tumor size, group 2 and 3 showed statistically significant difference from group 1 but there was no difference between group 2 and group 3. According to criteria of anaplasia, except for giant cell formation, group 2 and 3 showed statistically significant difference from group 1 but there was no difference between group 2 and group 3. There was no significant difference between groups according to giant cell formation. When groups were compared according to rate of necrosis, group 2 and 3 showed statistically significant difference from group 1 but there was no difference between group 2 and group 3.

As a result we showed that laparotomy and splenectomy increase tumor growth rate with little effect on tumor handling rate. Because no significant difference between group 2 and group 3 was obtained according to tumor size and criteria of anaplasia, we concluded that increased tumor growth in group 3 was due to postoperative immunosuppression caused by laparotomy itself.

Key words: *Laparotomy, splenectomy, tumor growth, Ehrlich ascites tumor*

Eskiden tamamen otonom olduğu düşünülen tümör büyümesinin, bugün artık birçok faktörün etkisi altında ortaya çıkan karmaşık bir olay olduğu kabul edilmektedir.

Davranışları bakımından çok geniş bir yelpazeye yayılmış olan tümörlerdeki bu değişken davranışların, iki ana faktörün etkisi altında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu faktörlerden ilki, tümörün hücre kinetiği, ikincisi ise dolaşım desteği, beslenme durumu, endokrin destek ve konağın koruyucu immün cevabı gibi tümörün büyüme hızında değişiklik yapabilecek faktörlerdir.

Bütün bu faktörlerden tümör ile ilgili olanları bir yana, konak ile ilgili olanları bir yana koyacak olursak, tümör büyümesinin tümörün agressivitesi ile konağın immün direnci arasındaki bir dengenin daha doğrusu dengesizliğin sonucu şekillendiği düşünülmektedir [1,2,3].

Biz çalışmamızda, immünosüpresyona sebep olan laparotominin ve immün denetim sisteminde önemli rolü olduğu düşünülen dalağın ekstirpasyonunun tümör büyümesi üzerine etkilerini ortaya çıkarmak istedik.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda 45 adet 26-32 g ağırlığında Wht/ht cinsi erkek fare kullanılmıştır. Deney hayvanları istanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi (DETAM) Laboratuarlarından temin edilmiş ve çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Hayvan Laboratuarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma 3 grup olarak planlanmış ve her grupta 15'er adet fare kullanılmıştır:

1. grup: (Kontrol grubu) bu gruba sadece subkütan tümör inokülasyonu uygulandı.
2. grup: Subkütan tümör inokülasyonu+laparotomi uygulandı.
3. grup: Subkütan tümör inokülasyonu+splenektomi uygulandı.

Çalışmamızda kullandığımız Ehrlich asit tümörü İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi Laboratuarlarından temin edilmiştir. Asitli farenin periton boşluğundan en az travmaya sebep olacak şekilde insülin enjektörü yardımıyla alınan asit mayii her 0.2 cc. sinde $1.0x10^6$ tümör hücresi içerecek şekilde serum fizyolojik ile sulandırılarak Toma lamında sayım yapılmıştır. Tümör hücrelerinin canlılıklarını kaybetmemeleri için asitli hayvandan tümör sıvısının alındığı andan itibaren en geç iki saat içinde deney hayvanlarına subkütan enjeksiyon gerçekleştirilmiştir.

Subkütan tümör enjeksiyonu yapılcak 45 deney hayvanının sırt bölgesindeki tüyleri traş edilmiş ve her hayvana içinde 1.0x106 tümör hücresi bulunan 0.2 cc tümör sıvısı insülin enjektörü yardımıyla, enjeksiyon sonrası sızdırmazlığa da dikkat edilerek enjekte edilmiştir.

1. gruptaki hayvanlara subkütan tümör enjeksiyonu dışında başka bir işlem uygulanmamıştır.

2. ve 3. gruptaki hayvanlar ise enjeksiyonu takip eden 1. gün; eter anestezisi ile opere edildiler. 2. gruptaki hayvanlara median insizyon ile cilt, cilt altı, kas ve periton tabakaları geçilerek batına girildi. Viseral organlar ılık serum fizyolojik ile aralıklı olarak ıslatılmak suretiyle 15 dakika beklendi ve daha sonra batın duvarı 2/0 ipek dikişlerle tek kat kontinü olarak kapatıldı. 3. gruptaki hayvanlarda ise yine median insizyon yapılarak batına girildi, 4/0 ipeklerle dalak arter ve veni bağlanarak dalak eksize edildi. Bu işlem sırasında pankreatik ve peripankreatik dokuların ligatür içine alınmamasına dikkat edildi. Batın duvarı 2. grupta olduğu gibi 2/0 ipek dikişlerle tek kat kontinü olarak kapatıldı. Tüm ameliyatlar steril olmayan temiz şartlarda gerçekleştirildi.

Bütün deney hayvanları standart fare yemi ve şebeke suyu ile beslendi.

Bütün hayvanlar subkütan tümör enjeksiyonundan itibaren 35. gün yüksek doz eter anestezisi ile sakrifiye edildiler. Tüm gruplardaki hayvanların sırt bölgeleri incelenerek her grup için tümörün tutma oranı kaydedildi. Daha sonra keskin ve künt diseksiyonla tümör nodülleri eksize edildi ve her tümör için kısa çap-uzun çap ölçümleri yapılarak bunların ortalaması alındı. Ölçüm sonrası % 10 formolle fikse edilen tümör nodülleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda anaplazi kriterleri (pleomorfizm derecesi, mitoz ve atipik mitoz sıklığı, tümör dev hücre formasyonu) ve nekroz oranı açısından değerlendirildiler.

BULGULAR

Gruplar tümör tutma oranı ve tümör boyutu açısından birbirleriyle karşılaştırıldılar, ayrıca her fareden elde edilen tümör nodülleri patolojik olarak incelendi ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tümör nodüllerinin patolojik incelemesi sonucu, pleomorfizm derecesi, mitoz ve atipik mitoz sıklığı ve dev hücre formasyonu (+) (++), (+++) olarak değerlendirildi.

Tümör tutma oranı açısından: 1. grupta 15 farenin 12'sinde (% 80); 2. grupta 15 farenin 15'inde (% 100); 3. grupta 15 farenin 14'ünde (% 93.3) tümör tutmuştur (Tablo 1). Gruplar Fisher kesin olasılık

Tablo 1. Gruplarda ortalama tümör çapları (p=0.0001).

Denek No:	Grup I Kontrol	Grup II Laparotomi	Grup III Splenektomi
1	1.36	1.86	1.82
2	1.40	1.90	1.84
3	1.50	1.92	1.86
4	1.68	1.95	1.92
5	1.76	1.96	1.94
6	1.78	1.96	1.96
7	1.85	1.98	1.96
8	1.88	1.98	1.96
9	1.88	1.98	1.98
10	1.90	2.00	1.98
11	1.92	2.04	1.98
12	1.94	2.10	2.00
13	-	2.10	2.10
14	-	2.14	2.16
15	-	2.20	-
Ort.	1.74±0.21	2.01±0.09	1.96±0.09
Tümör tutma oranı	12/15 (% 80)	15/15 (% 100)	14/15 (% 93.3)

testi ile birbirleriyle karşılaştırılmışlar ve aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Tümör boyutu açısından: Ortalama değer 1. grupta 1.74±0.21 cm, 2. grupta 2.01±0.09 cm, 3. grupta 1.96±0.09 cm, bulunmuştur. Kruskal-Wallis testi ile tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırılmış ve aralarında çok ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001). Mann-Whitney U testi ile ikili gruplar karşılaştırıldığında ise, 1. grup ile 2. grup ve 1. grup ile 3. grup arasında istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla p=0.000011 ve p=0.0041). 2. grup ile 3. grup arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 1).

Pleomorfizm derecesi açısından:

1. grupta (+) % 25, (++) % 58.3, (+++) % 16.7
2. grupta (+) % 13.3, (++) % 13.3, (+++) % 73.3)
3. grupta (+) % 7.1, (++) % 21.4, (+++) % 71.4

olarak saptanmıştır.

Ki-Kare testi ile karşılaştırılma yapıldığıda, 1. grup ile 2. grup arasında ve 1. grup ile 3. grup arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p=0.0037 ve p=0.0052). 2. grup ile 3. grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Mitoz sıklığı açısından:

1. grupta (+) % 16.7, (++) % 66.7, (+++) % 16.7
2. grupta (+) % 13.3, (++) % 13.3, (+++) % 73.3
3. grupta (+) % 0, (++) % 21.4, (+++) % 78.6 olarak saptanmıştır.

Ki-kare testi ile karşılaştırma yapıldığında, 1. grup ile 2. grup arasında ileri düzeyde anlamlı fark (p=0.034), 1. grup ile 3. grup arasında ileri düzeyde anlamlı fark (p=0.0016) bulunmuştur. 2. grup ile 3. grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Atipik mitoz sıklığı açısından:

1. grupta (+) % 16.7, (++) % 66.7, (+++) % 16.7
2. grupta (+) % 6.7, (++) % 20, (+++) % 73.3
3. grupta (+) % 14.3, (++) % 14.3, (+++) % 71

olarak saptanmıştır.

Ki-kare testi ile karşılaştırma yapıldığında, 1. grup ile 2. grup arasında ve 1. grup ile 3. grup arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p=0.0034 ve p=0.0052). 2. grup ile 3. grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Dev hücre formasyonu sıklığı açısından:

1. grupta (+) % 16.7, (++) % 58.3, (+++) % 25
2. grupta (+) % 13.3, (++) % 20, (+++) % 66.7
3. grupta (+) % 0, (++) % 42.9, (+++) % 57, olarak saptanmıştır.

Ki-kare testi ile karşılaştırılma yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Nekroz oranı açısından:

Ortalama değer 1. grupta % 69.58±10.54; 2. grupta % 82.07±10.00; 3. grupta % 80.21±12.57 olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis testi ile tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırılmış ve aralarında ileri düzeyde anlamlı fark saptanmıştır (p<0.01). Mann-Whitney U testi ile ikili gruplar karşılaştırıldığında ise, 1. grup ile 2. grup arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark (p=0.0052), 1. grup ile 3. grup arasında ileri dü-

zeyde anlamlı fark (p=0.035) bulunmuştur. 2. grup ile 3. grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

TARTIŞMA

Bazı hastaların tümörleri ile uyum içinde senelerce yaşadığını görmemiz hiç te nadir değildir. Palyatif cerrahiden sonra bile, bazı hastalar şaşırtacak derecede uzun süre yaşamaktadırlar. Bu hastalarda tümörün agressivitesi ile konağın direnci arasında iyi bir denge kurulduğu aşikardır [4].

Diğer taraftan bu dengeyi hastanın zararına olacak şekilde bozacak bazı girişimlerin örneğin cerrahi travmanın ya da splenektominin olası etkilerini araştırmak amacıyla da çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

İmmün sistemin infeksiyonları, allogreft rejeksiyonları ve muhtemelen tümör büyümesi ile yakından ilgili olmasından dolayı son zamanlarda cerrahi operasyonların immünolojik sonuçları oldukça ilgi çekmeye başlamıştır. İmmün sistemi etkileyen faktörler aynı zamada cerrahi operasyonların sonucunu da etkileyebileceği için tüm cerrahların ilgisini kazanmıştır.

Cerrahi operasyonların çok çeşitli immünolojik sonuçları olduğu gösterilmiştir. Cerrahi stresin dolaşımdaki kortikosteroid seviyesini arttırdığı [5], dolaşımdaki T hücrelerinin sayısını azalttığı [6], fitohemaglutinin ile lenfosit transformasyonunu inhibe ettiği [4,7,8], makrofaj fonksiyonunu inhibe ettiği [9,10,11], poke-wood mitojen stimülasyonu ile ölçülen B hücre fonksiyonunu inhibe ettiği [12], lökosit göçü ve sitotoksisitesini inhibe ettiği [13,14], natural killer sitotoksisitesini azalttığı [15,16] birçok çalışmada gösterilmiştir.

Bazı istisnalar dışında ortaya çıkan genel tablo postoperatif dönemde gerek normal hastada [6,8], gerek kanserli hastada [12,17], gerek deney hayvanında generalize bir immünosüpresyon halidir.

Buinauskas ve ark. [18] subkütan tümör inokülasyonundan hemen önce yapılan laparatominin tümör tutma oranını ve bu tümörlerin büyüme hızlarını arttırdığını bildirmişlerdir.

Gordon ve Taylor [19] çalışmalarında yıllar boyunca metastaz oluşturmaksızın canlı kalabilen dolaşımdaki tümör hücrelerinin akibetini tartışmışlar ve cerrahi stresin bu hücrelerin aktivasyonu ve hastalığın hızlı progresyonuyla sonuçlanabileceğini vurgulamışlardır.

El Rifi ve ark. [20] tümörlü bir konakta, cerrahi stresin dolaşımda tümör hücrelerinin hızla artışına ve bunu takiben pulmoner metastaz insidansında da yükselmeye sebep olduğunu rapor etmişlerdir.

Allendorf ve ark. [21,22] gerçekleştirdikleri iki farklı deneysel çalışmada, laparotomi ve laparoskopi sonrası tümör büyümesini karşılaştırmışlar ve her iki çalışmada da laparotomi sonrası gerek tümör tutma oranının gerekse tümör boyutunun laparoskopiye oranla daha büyük olduğunu göstermişler ve bunun laparotomi sonrası görülen ancak peritoneal ensüflasyon sonrası görülmeyen immunosüpresyona bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Deneysel olarak elde edilen bu sonuçları klinik anlamda destekleyen ise Fielding ve Wells'in yayınları olmuştur. Fielding ve Wells [23] obstrüksiyon yapan kolon kanserinin rezeksiyonundan önce kolostomi uygulanan kolon kanserli hastaların, tek aşamalı girişimle tedavi edilenlere göre daha kötü prognoza sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Bizim deneysel çalışmamızda, kontrol grubu ile laparotomi grubu arasında tümör insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak tümör çapları açısından karşılaştırma yapıldığında, laparotomi grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Anaplazi kriterlerinden pleomorfizm derecesi, mitoz ve atipik mitoz sıklığı açısından yapılan karşılaştırmada ve nekroz oranı açısından yapılan karşılaştırmada, yine laparotomi grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında dev hücre formasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızın sonucunda, literatüre uyumlu olarak, laparotominin tümör büyümesini hızlandırdığı sonucuna vardık. Tümör insidansı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamasında, çalışmamızda kullandığımız Ehrlich asit tümörünün oldukça yüksek tutma oranına ulaşabilen

çok virulan bir tümör olmasının etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Dalağın insan vücudundaki en büyük lenfoid organ olduğu bilinmekte ve immün denetim sisteminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber dalağın tümörlere karşı immün denetim sistemindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

Dalak bazı durumlarda sitotoksik effektör hücrelerin kaynağı olarak, bazı durumlarda ise süpressör hücrelerin ya da süpressör faktörlerin kaynağı olarak görev yapmaktadır [24].

Splenektominin tümör büyümesi üzerine etkilerini araştıran çeşitli çalışmalarda da birbiriyle zıt sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar splenektomiyi takiben tümör büyümesinin hızlandığını [25,26,27], bazıları ise inhibe olduğunu [28,29,30,31,32] bildirmişlerdir.

Sato ve ark. [27] iki farklı transplantabl kolon tümörü, C-C26 ve C-C27, ile yaptıkları deneysel çalışmada splenektomi sonrası hızlanmış tümör büyümesi kaydetmişler ve bunun dalakta bulunan killer (öldürücü) hücrelerin uzaklaştırılması sonucu oluşan geçici bir immün yetmezliğe bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada splenektominin tümör büyümesi üzerine olan etkilerini; tümör hücrelerinin immünojenitesi, kanserin doku tipi, splenektominin zamanlaması ve inoküle edilen tümör hücre dozu gibi faktörlerin değiştirebileceğini bildirmişlerdir.

Akamatsu ve ark. [28] çalışmalarında splenektominin etkisinin kanserin doku tipine bağımlı olabileceğini öne sürmüşlerdir: akciğer adenomu, hepatomalar ve lösemilerin splenektomi ile inhibe olduğunu, oysa deri kanserleri ve sküamöz hücreli kanserlerin büyüme hızında splenektomi sonrası hızlanma olduğunu bildirmişlerdir.

Kumashiro ve ark. [33] tümör inokülasyonu sonrası yapılan splenektominin, eğer inoküle edilen tümör hücresi dozu yüksekse tümör büyümesini inhibe ettiğini, ancak eğer düşükse tümör büyümesni hızlandırdığını bildirmişlerdir.

Yamagishi ve ark. [34] çalışmalarında tümör inokülasyonundan 12 gün önce ya da 6-12 gün sonra yapılan splenektominin tümör büyümesi üzerine etkisi olmadığını, inokülasyondan 6 yada 3 gün önce yapılan splenektominin tümör büyümesini hızlandırdığını, inokülasyondan 3 gün sonra yapılan splenektominin ise tümör büyümesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Erb ve ark. [29] doz ne olursa olsun inokülasyondan önce ve hemen sonra tümör çapı küçükken yapılan splenektominin tümör büyümesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Ancak tümör çapı 5-9 mm iken yapılan splenektominin etkisiz olduğunu kaydetmişlerdir.

Gabizon ve ark. [35] tümör büyümesini etkileyen kompleks hücre kinetiklerini incelemişler ve fibrosarkomlu farelerin splenositlerinin iki fazlı davranışını kaydetmişlerdir: tümör gelişiminin ilk evresinde inhibitör aktivite ve tümör gelişiminin 5. haftasından itibaren hızlandırıcı aktivite.

Tüm bu araştırmalar splenektominin tümör büyümesi üzerine olan etkilerinin gerek mekanizma gerekse ortaya çıkan sonuç açısından çok karmaşık ve halen tam olarak aydınlağa kavuşmamış olduunu göstermektedir.

Dalağın etki mekanizmasını düşünecek olursak bazı çalışmalarda [24,36] sitotoksik effektör hücreler diğer adıyla natural killer hücreler, bazı çalışmalarda ise [31] supressör hücreler sorumlu tutulmaktadır. Süpressör hücreler de spesifik ve nonspesifik olarak ikiye ayrılmakta ve bu hücreler bazı çalışmalarda T hücreleri olarak, bazı çalışmalarda ise makrofajlar olarak tanımlanmaktadır [31].

Mekanizma ne olursa olsun, splenektominin tümör büyümesi üzerine olan etkisi de, Sato ve ark.'larının çalışmalarında belirttiği gibi çok sayıda faktöre bağımlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

Bu deneysel çalışmalar yanında birçok araştırmacı klinik olarak splenektominin tümör büyümesi ve sürvi üzerine olan etkilerini incelemişlerdir.

Suehiro ve ark. [37] 1970-1980 yılları arasında mide kanseri tanısıyla total gastrektomi uygulanan 103 hastadan oluşan serilerinde splenektominin gerek hastalığın prognozunu gerekse erken ve geç oluşan postoperatif komplikasyonları etkilemediğini göster-

mişlerdir.

Brady ve ark. [38] mide kanseri tanısıyla küratif rezeksiyon uygulanan 392 hastadan oluşan çalışmalarında, splenektominin sürvi üzerine direkt etkisi olmadığı, ancak küratif gastrektominin morbiditesini arttırdığı sonucuna varmışlar ve bu yüzden dalak tümöre çok yakın olmadıkça ya da tümör invazyonuna uğramadıkça splenektomiden kaçınılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Kolorektal kanserli hastalar ile çalışma yapan Davis ve ark. [39] ise kolorektal kanser sebebi ile rezeksiyon uygulanan hastalarda splenektominin sürviyi kısalttığını tespit etmişler, ancak bu etkinin evreye bağımlı olduğunu ve sadece rejional (evre C) hastalığı olan kişilerde görüldüğünü, ancak lokal (evre B) hastalığı olanlarda görülmediğini bildirmişlerdir.

Bizim deneysel çalışmamızda, kontrol grubu ile splenektomi grubu arasında tümör insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Ancak tümör çapları açısından karşılaştırma yapıldığında, splenektomi grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Anaplazi kriterlerinden pleomorfizm derecesi, mitoz ve atipik mitoz sıklığı açısından ve nekroz oranı açısından yapılan karşılaştırmada, yine splenektomi grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. İki grup arasında dev hücre formasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamızın sonucunda splenektominin tümör büyümesini hızlandırdığı sonucuna vardık. Ancak laparotomi ve sphenektomi grupları arasında, gerek tümör boyutu, gerek anaplazi kriterleri, gerekse nekroz oranı açısından anlamlı fark olmaması sebebiyle, splenektomi grubunda ki hızlanmış tümör büyümesinin, laparotominin sebep olduğu postoperatif immünosüpresyona bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. **Cotran RS, Kumar V, Robbins SL:** Clinical aspects of neoplasia. In: WB Saunders staff editor. Robbins pathologic basis of disease 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1984, 254-272.
2. **Cotran RS, Kumar V, Robbins SL:** Disease of immunity. In: WB Saunders staff editor. Robbins pathologic basi of disease 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1984, 158-213.
3. **Cotran RS, Kumar V, Robbins SL:** Inflammation and repair. In: WB Saunders staff editor. Robbins pathologic basis of disease 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1984, 40-84.
4. **Roberts S, Long L, Jonasson O, McGrath R, McGrew E, Cole WH:** The isolation of cancer cells from the blood stream during uterine curettage. Surg Gynecol Obstet 111:3-11, 1960.
5. **Gill GV, Prudhoe K, Cook DB, Latner AL:** Effect of surgical trauma on plasma concentrations of cyclic AMP and cortisol. Br J Surg 62:441-443, 1975.
6. **Lennard TWJ, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, Proud G, Taylor RMR:** The influence of surgical operations on components of the immune system. Br J Surg 72:771-776, 1985.
7. **Park SK, Brody JI, Wallace HA, et al:** Immunosuppressive effect of surgery. Lancet 1:53-55, 1971.
8. **Slade Ms, Simmons RL, Yumis E, Greenberg LJ:** Immunodepression after major surgery in normal patients. Surgery 78:363-372, 1975.
9. **Donovan AJ:** The effect of surgery on reticuloendothelial function. Arch Surg 94:247-250, 1967.
10. **Saba TM, Di Luzio NR:** Surgical stress and reticuloendothelial function. Surgery 65(5):802-807, 1969.
11. **Saba TM:** Effect of surgical trauma on the clearance and localization of blood-borne particulate matter. Surgery 71:675-685, 1972.
12. **Roth HA, Golub SA, Groman EA, et al:** Effect of operation on immune response in cancer patients: sequential evaluation of in vitro lymphocyte function. Surgery 79:45-51, 1976.
13. **Cochran AJ, Spilg WGS, Mackie RM, Thomas CE:** Postoperative depression oftumor-directed cell-mediated immunity in patients with malignant disease. Br J Surg 299:67-70, 1972.
14. **Vose BM, Rees RC, Platts A, et al:** The nature of enhanced NK lymphocyte cytotoxicity during anesthesia and surgery in patients with benign disease and cancer. Ann Surg 200:753-758, 1984.
15. **Griffith CD, Rees RC, Platts A, et al:** The nature of enhanced NK lymphocyte cytotoxicity during anesthesia and surgery in patients with benign disease and cancer. Ann Surg 200:753-758, 1984.
16. **Pollock ER, Babcock GF, Romsdahl MM, Nishioka K:** Surgical stress mediated suppression of murine natural killer cell cytotoxicity. Cancer res 44:3888-3891, 1984.
17. **Han T:** Postoperative immunosuppression in patients with brest cancer. Lancet 1:742, 1972.
18. **Buinauskas P, Mcdonald GO, Cole WH:** Role of operative stress on the resistance of the experimental animal to inoculated cancer cells. Ann Surg 148:642-645, 1958.
19. **Gordon-taylor G:** The incomputable factor in cancer prognosis. Br Med J 1:455-462, 1959.
20. **El Rifi K, et al:** Increased incidence of pulmonary metastases after celiotomy: counteraction by heparin. Arch surg 91:625-629, 1965.
21. **Allendorf JDF, Bessler M, Kayton ML, Whelan RL, Treat MR, Nowygrod R:** Tumor growth after laparotomy or laparoscopy. Surg Endosc 9:49-52, 1995.
22. **Allendorf JDF, Bessler M, Kayton ML, Oesterling SD, Treat MR, Nowygrod R, Whelan RL:** Increased tumor establishement and growth after laparotomy vs laparoscopy in a murine model. Arch Surg 130:649-653, 1995.
23. **Fielding LP, Wells BW:** Survival after primary and after staged resection for large bowel obstruction caused by cancer. Br J Surg 61:16-18, 1974.
24. **Imai S, Nio Y, Shiraishi T, Tsubono M, morimoto H, Tseng C, Kawabata K, Masai Y, Tobe T:** Effects of splenectomy on pulmonary metastasis and growth of SC42 carcinoma transplanted into mouse liver. J Surg Oncol 47:178-187, 1991.
25. **Gershon RK, Carter RL:** Factors controlling concomitant immunity in tumor bearing hamstres; Effects of prior splenectomy and tumor removal. J Nat Cancer Inst 43:533, 1969.

26. Hull CC, Galloway P, Gordon N, Gerson SL, Hawkins N, Stellato TA: Slenectomy and the induction of murine colon cancer. Arch Surg 123:462-464, 1988.
27. Sato N, Michaelides MC, Wallack MK: Effect of splenectomy on the growth of murine colon tumors. J Surg Oncol 22:73-76, 1983.
28. Akamatsu Y: Neoplasm in strains of splenectomized mice after a single 7,12-Dimethylbenz (a)-anthracene treatment. J Nat Cancer Inst 55:893-896, 1975.
29. Erb P, basegia L, Gasser M, Honegger A, Loeffler H: Effect of splenectomy on the growth of Adenovirus 12 tumors in hamsters. Experientia 30(8):943-944, 1974.
30. Ferrer JF, Mihich E: Effect of splenectomy on the regression of the transplantable tumors. Cancer Res 28:1116-1120, 1968.
31. Meyer JD, Argyris BF, Meyer JA: Splenectomy, suppressor cell activity and survival in tumour bearing rats. J Surg Res 29:527-32, 1980.
32. Milas L, Mujagic H: The effect of splenectomy on fibrosarcoma metastases in lungs of mice. Int J Cancer 11:186-190, 1973.
33. Kumashiro R, Shiraishi M, Sugimachi K, Hiramoto Y, Tamada Y, Okamura Y, Masuda H, Inokuchi K, Nomota K: Bidirectional effects of splenectomy on the growth of syngeneic tumor in mice. Jpn J Surg 14:167-173, 1984.
34. Yamagishi H, Pellis NR, Kahan BD: Effect of splenectomy upon tumour growth: Characterization of splenic tumor-enhancing cells in vivo. Surgery 87(6):655-661, 1980.
35. Gabizon A, Small M, Trainin N: Kinetics of the responses of spleen cells from tumor-bearing animals in an in vivo tumor neutralization assay. Int J Cancer 18:813-819, 1976.
36. Hanna N, Burton RC: Definitive evidence that natural killer (NK) cells inhibit experimental tumor metastasis in vivo. J Immunol 127:1754-1758, 1981.
37. Suehiro S, Nagasue N, Ogawa Y, Sasaki Y, Hirose S, Yukaya H: The negative effect of splenectomy on the prognosis of gastric cancer. Am J Surg 148:645-648, 1984.
38. Brady MS, Rogatko A, Dent L, Shiu MH: Effect of splenectomy on morbidity and survival fallowing curative gastrectomy for carcinoma. Arch Surg 126:359-364, 1991.
39. Davis CJ, IIstrup DM, Pemberton JH: Influence of splenectomy on survival rate of patients with colorectal cancer. Am J Surg 155:173-178, 1988.