

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM MALİGNİTELERİNDE PROSTAGLANDİN-E₂ (PGE₂) DÜZEYİ

Dr. Durkaya Ören x
Dr. Ahmet Demircan xx
Dr. Mete Kesim xxx
Dr. Murat Polat xxxx

ÖZET :

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dallarında 1984-1985 yılları arasında ameliyat edilen 20 gastrointestinal kanserli hasta ve 10 da kanser dışı nedenlerle ameliyat edilen hasta çalışma kapsamına alındı. Kanserli hastalarda tümöre giren arter ve tümörden çıkan venden, kontrol gurubunda ise sistemik arter ve venden kan numuneleri alınıp bu numunelerde Prostaglandin-E₂ (PGE₂) düzeyleri araştırıldı. Kanserli hastalardaki PGE₂ düzeyleri ortalamaları kontrol gurubundakinden önemli derecede yüksek bulundu. Ayrıca, kanserin evresi arttıkça PGE₂ düzeyinin de arttığı gözlemlendi. Kanserli olgularda en yüksek PGE₂ düzeyi lenfomalarda tesbit edildi.

GİRİŞ :

Kanser üzerinde şüphesizki pekçok araştırma yapılmıştır. Bunlar arasında tümör immunolojisi ve immunoterapisi en önemlilerinden bir tanesidir. Tümöre özgü transplantasyon antijenlerinin (TÖTA) gösterilmesi ve bu antijeniteye karşı vücudun özellikle T lenfositlerinin savunma yaptığının anlaşılmasıyla bu konudaki çalışmalar iyice artmıştır (1,2).

Tümörlü organizmada sellüler immunitenin supresse olduğu gerek klinik ve gerekse de laboratuvar olarak iyi tanımlanmış bir olaydır. PG lerin sellüler immunitenin supresyonuyla ilgilerinin olduğu anlaşılınca çalışmalar yeni bir boyut kazanmıştır (3,4,5,6,7).

x	Atatürk Üni.	Tıp Fak.	Genel Cerrahi	Anabilim Dalı	Yrd. Doçenti				
xx	"	"	"	"	"	"	"	"	Uzmanı
xxx	"	"	"	"	"	"	"	"	Doçenti
xxxx	"	"	"	"	"	"	"	"	Araş. Görevlisi

PG lerin immün sistemle ilişkileri 1970 li yıllarda farkedilmiştir. Smith ve arkadaşları 1971 de PGA1 ve PGF1 in olduğu gibi, PGE1 ve PGE2 nin Phytohemaglutinin (PHA) ile uyarılmış insan lenfositlerinde H-timidin birleşmesini inhibe ettiğini yayınladılar (4,5). Bundan sonra bu yolda pek çok araştırma yapılmış ve PG lerin bilhassa E fraksiyonunun immün sistemi deprese ettiği gösterilmiştir (4,5,6,7,8,9,10,11).

PG lerin immün sistem ve kanser immunolojisi üzerine etkileri daha çok indirek yöntemlerle incelenmiştir. Bu yöntemlerden bir tanesi, kanserli olgulara Prostaglandin Sentez İnhibitörlerinin (PGSİ) verilmesiyle elde edilen T lenfosit mitojen cevabının incelenmesi şeklinde olmuştur. Bu yönde araştırma yapan Balch (3), Plescia (7), Brunda(8) ve Tilden (10), invitro olarak tümörlü vakaların baskılanmış olan mitojen cevabının indometazin verilmesiyle anlamlı bir şekilde yükseldiğini ve indometazinin kesilmesinden sonra mitojen cevabın tekrar düştüğünü (7) göstermişlerdir.

Goodwin ve arkadaşları (5) ise bu durumu Hodgkin hastalığında tesbit etmişler, ancak solid metastatik tümörlerde mitojen cevaptaki artışı kontrollerden farklı bulmamışlardır. Tilden ve Balch (12) birlikte yaptıkları başka bir çalışmada ise, malign melanomalı vakalardaki immün supresyonun indometazin dışında PGSİ ler tarafından düzeltilemediğini, dolayısıyla malign melanomalı vakalardaki immün supresyonun PG lerle ilgili olmayabileceğini belirtmişlerdir.

PG lerin kanser immunolojisi üzerine etkilerinin indirek olarak araştırıldığı ikinci yöntem de; insan interleukin-2 (IL-2) üretimi üzerine olan etkisini araştırmak şeklinde olmuştur. PG lerin E tipinin IL-2 üretimini düşürdüğü ve PGSİ lerin bu etkiyi kaldırdığı gösterilmiştir (4,10).

Kanser-PG ilişkisi üzerine yapılan çalışmalardan bir grubu da tümörde invitro olarak PG aranması şeklinde olmuştur. Bu çalışmalar daha çok baş-boyun ve meme kanserleri üzerinde yapılmıştır (3,5,13,14).

Kanser immunolojisi ile PG ler arasındaki ilişkiyi araştırma yolunda yapılmış experimental çalışmalar da mevcuttur. Plescia ve arkadaşları (7) kimyasal yoldan veya virüslerle meydana getirilmiş syngeneic tümör taşıyan sıçanların immunolojik olarak koyun eritrositlerine cevapsız hale geldiğini göstermişlerdir. Brunda ve arkadaşları (8) yaptıkları bir çalışmada, sıçanlarda PGE1, PGE2, PGA1 veya PGA2 nin sitotoksiste deneylerinde naturel killer (NK) aktiviteyi düşürdüğünü tesbit etmişlerdir.

PG lerin bu etkilerini nasıl yaptıkları sorusuna da cevap aranmıştır. Şu ana kadar PG lere has reseptörlerin varlığı gösterilememiş olmakla birlikte, PG lerin bu etkilerini reseptör aktivasyonu yoluyla yaptıkları düşünülmektedir (15). Etkilerinin çok çeşitli olması ve bazı etkilerinin birbiriyle zıt olması, PG lere has reseptör sayısının birden fazla olduğu kanaatini uyandırmaktadır. Birtakım et-

kilerinin hücrelerde adenilat siklaz aktivasyonuna veya inhibisyonuna bağlı olduğuna dair bulgular mevcuttur (15,16). İmmün sistem üzerindeki etki mekanizmalarının ise, killer hücrelerinin aktivasyonunu inhibe etmek, IL-2 salgılanmasını azaltmak, T lenfositlerin proliferasyonuna engel olmak suretiyle olduğu gösterilmiştir (3,7,12,13).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ve Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dallarında ameliyat edilen 20 GİS kanserli hasta ile kanser dışı nedenlerle elektif ameliyat geçiren 10 hasta üzerinde yapıldı. Çalışma kapsamına alınan hastalar PG düzeylerini etkileyecek bir durumları olmaması ve PG düzeyini etkileyecek ilaç almamaları açısından değerlendirildiler.

Hastalar iki guruba ayrılarak incelendi :

1- Çalışma Grubu: Bu grupta 20 tane GİS kanserli hastanın tümöre giren arter veya sistemik arter ve tümör veninden 5 er cc heparinli kan örnekleri alındı.

2- Kontrol Gurubu: Malignitesiz, inguinal herni gibi orta ameliyat geçiren vakaların sistemik arter ve veninden 5 er cc heparinli kan örnekleri alındı.

Alınan bu örnekler 30 dakika +4°C de muhafaza edilerek kapalı bir şekilde biyokimya laboratuvarına götürüldü Burada +4°C de ayarlı soğuk odada 3000 devirde 15 dakika santrifüje edilerek plazma ayrıldı. Bu plazma başka bir tüpe alınarak üzerine aynı miktar 6N HCl eklenmek suretiyle, mekanik karıştırıcıda 30 dakika kadar karıştırıldıktan sonra yine soğuk odada 3000 devirde 15 dakika santrifüje edildi. Üstte kalan berrak sıvı başka bir tüpe alınıp üzerine 2 cc etil asetat eklendi. 30 saniye kadar mekanik karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra, 3000 devirde 15 dakika çevrilip üstteki etil asetat fazı ayrı bir tüpe alındı. Altta kalan fazın üzerine 2 cc etil asetat konarak aynı işlem tekrarlandı . Üstteki faz alınıp önceki etil asetat fazına ilave edildi. Bu tüpte toplanan etil asetat fazı evaporatörde vakum altında buharlaştırıldı. Böylece etil asetat uzaklaştırıldıktan sonra tüpün dibinde PG ekstraktı kaldı.

PGE₂ düzeyinin tayin edilme işlemleri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalı laboratuvarında biyoassey yöntemi ile gerçekleştirildi.

Olgularımızın klinik tanıları, ameliyatta çıkarılan doku veya alınan biyopsi materyalinin yapılan histopatolojik tetkikiyle kanser tanısı konarak teyid edildi TNM sınıflamasına göre evrelendirildi.

BULGULAR

Bulguların kantitatif sonuçları istatistiki yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Tablo 1. de görüldüğü gibi çalışma grubundaki olguların 14 ü erkek, 6 sı kadındı. En genci 26, en yaşlısı 75 yaşında olup yaş ortalaması 56,4 tü. Olguların 12 si mide ca, 6 sı özofagus ca, 2 si kolon ca lı idi. Fizik muayene ve ameliyat bulgularıyla, laboratuvar tetkiklerine göre yapılan TNM sınıflandırmasında Evre-I de 2, Evre-II de 3, Evre-III de 6 ve Evre-IV de 9 olgumuz mevcuttu.

Olgularımızın histopatolojik tanıları, 11 tanesi Adeno Ca, 4 tanesi Yassı Hücreli Karsinom, 2 si Lenfoma, biri İndiferan Karsinom, biri Malign Mezenkimal Tümör ve bir tanesi de Epidermoid Kanser şeklinde idi.

Tabloda da görüldüğü gibi tüm olgularımızda arter kanı PGE₂ düzeyi ven kanı PGE₂ düzeyinden yüksektir. Arter kanındaki en yüksek PGE₂ düzeyi 31,0 ng/ml, en düşük PGE₂ ise 6.1 ng/ml ve ortalaması ise 15.5 ng/ml dir. Tümörden çıkan ven kanındaki en yüksek PGE₂ seviyesi 5 ng/ml, en düşük düzey 0,2 ng/ml ve ortalaması 1,45 ng/ml dir.

A/V PGE₂ seviyesi oranı en yüksek (155) olarak Mide Kanserli 23 yaşındaki, histopatolojisi Lenfoblastik Lenfoma olan ve Evre-IV te bulunan olgumuzda saptandı. En düşük A/V PGE₂ seviyesi oranı ise (2,25) olarak 60 yaşında, histopatolojisi Adenokarsinom ve Evre-IV te bulunan yine Mide Kanserli vakamızda bulundu. Tüm olguların A/V PGE₂ seviyeleri ortalaması da 10,6 olarak bulundu.

Çalışma grubunda incelenen olgularımızın , hem arter hem de ven kanı PGE₂ düzeyleri ortalamaları kontrol grubundan önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu durumun istatistiksel değerlendirmesi Tablo 3. te gösterilmiş ve istatistiksel olarak fark önemli bulunmuştur (p 0,005).

Arter ve ven kanı PGE₂ düzeylerinin yaşlara göre dağılımında önemli bir özellik görülmemiştir.

Kanserlerin patolojik tiplerine göre arter ve ven kanı PGE₂ düzeyleri ortalamaları da Şekil 1. de gösterilmiştir. En yüksek seviye 28,3 ng/ml ile lenfomalı olgularda, daha sonra da 18,1 ng/ml ile malign mezenkimal tümürlü olguda görüldü. Yassı hücreli karsinomlu olgularda ortalama 17,5 ng/ml, adenokarsinomlu olgularda ise ortalama 12,5 ng/ml idi. Ven kanı ortalamaları birbirine yakındı (0,8-1,8 ng/ml).

Tümörün TNM sınıflamasındaki evresiyle sistemik arter PGE₂ ve tümör venindeki PGE₂ düzeyi arasındaki ilişki Şekil 2. de gösterilmiştir. Evre-I ve Evre-II arasındaki küçük farklılık gözönüne alınmazsa, Evre-III ve Evre-IV de PGE₂ düzeylerinin yüksek olduğu ve giderek artış gösterdiği açıkça görülmektedir.

Tablo 1. Çalışma gurubu kapsamına giren olgulara ait bulguların genel görünümü

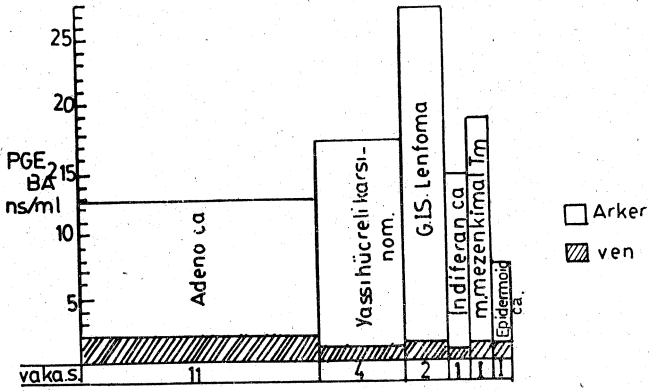
Sıra No	Adı, Soyadı	Yaşı	Cinsiyeti	Tanı	Patolojik Tanı	Evre	Arter PGE ₂ ng/ml	Ven PGE ₂ ng/ml	
1	NU	70	E	Mide Ca	Adeno Ca	IV	19,4	0,2	
2	SA	46	E	Mide Ca	Adeno Ca	IV	15,2	0,1	
3	ED	55	E	Mide Ca	Adeno Ca	II	6,1	0,7	
4	HF	46	K	Mide Ca	Adeno Ca	II	6,1	1,5	
5	SB	58	E	Mide Ca	Adeno Ca	IV	10,0	0,3	
6	SD	60	K	Mide Ca	Adeno Ca	III	9,0	4,0	
7	SK	61	E	Mide Ca	Adeno Ca	IV	13,7	0,3	
8	İK	64	E	Mide Ca	Küçük Hüc. Anap. Adeno Ca	III	18,1	1,5	
9	MD	70	E	Mide Ca	Malign Mezenkimal Tümör	IV	18,1	1,5	
10	KY	75	E	Mide Ca	Histiyositik Tip Lenfoma	IV	25,5	1,5	
11	DG	23	K	Mide Ca	Lenfoblastik Lenfoma	IV	31,0	0,2	
12	MA	46	E	Mide Ca	İndiferan Ca	IV	14,3	1,4	
13	TT	54	E	Özofagus Ca	Yassı Hücreli Karsinom	III	17,0	0,8	
14	MG	50	K	Özofagus Ca	Yassı Hücreli Karsinom	III	26,4	1,5	
15	HK	55	E	Özofagus Ca	Yassı Hücreli Karsinom	II	13,0	0,5	
16	HG	65	E	Özofagus Ca	Yassı Hücreli Karsinom	I	13,6	0,6	
17	VÇ	55	K	Özofagus Ca	Adeno Ca	III	17,0	0,2	
18	FŞ	60	E	Özofagus Ca	Epidermoid Ca	I	6,1	1,5	
19	FA	60	E	Kolon Ca	Adeno Ca	III	11,0	2,5	
20	RY	56	K	Kolon Ca	Adeno Ca	IV	12,0	5,0	
							56,4	15,5	1,45

Tablo 2. Kontrol gurubu kapsamına giren olgulara ait bulguların genel görünümü.

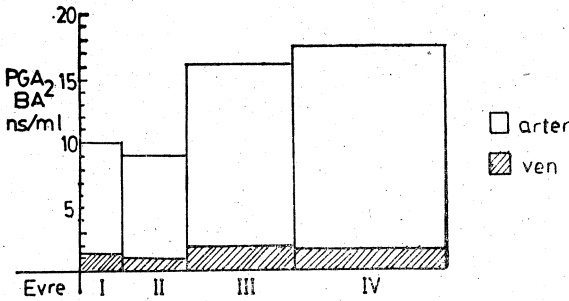
Sıra No	Adı, Soyadı	Yaşı	Cinsiyeti	Geçirdiği Ameliyat	Arter PGE ₂ ng/ml	Ven PGE ₂ ng/ml	
1	MK	75	E	İnguinal Herni	1,7	0,3	
2	HA	59	E	İnguinal Herni	2,5	0,2	
3	AK	48	E	İnguinal Herni	3,5	0,3	
4	RD	62	E	İnguinal Herni	4,2	0,6	
5	YU	65	E	İnguinal Herni	1,8	0,9	
6	YH	60	E	İnguinal Herni	1,2	0,7	
7	GK	40	K	İnsizyonal Herni	2,6	0,8	
8	KE	42	K	Epigastrik Herni	3,4	0,2	
9	Hİ	31	E	Plonidal Sinüs	4,2	0,8	
10	EA	50	E	İleostomi Tamiri	1,4	0,3	
					53,2	2,65	0,51

Tablo 3. Çalışma grubu ile kontrol grubunda arter ve ven kanında elde edilen PGE₂ düzeylerinin istatistiki olarak karşılaştırılması.

"t" Testi		Vaka sayısı	PGE ₂	t _h	t _c	S,p
Arter	Çalışma gurubu	20	15,5	0,370	2,763	0,005
	Kontrol gurubu	10	2,65			
Ven	Çalışma gurubu	20	1,45	0,934	2,763	0,005
	Kontrol gurubu	10	0,51			



Şekil 1. Kanserlerin tipine göre ortalama PGE₂ düzeyleri



Şekil 2. Tümörün yaygınlığı ile arter ve ven kanı PGE₂ düzeyleri arasındaki ilişki

TARTIŞMA :

Günümüz tıp dünyasını meşgul eden sorunların başında şüphesizki kanser gelmektedir. Kanser hakkında yapılmakta olan araştırmaların bir tanesi de PG lerin kanserle olan ilişkileri olmuştur.

PG lerin bilhassa E fraksiyonunun vücutta sellüler immunitiyi deprese ettiği direkt ve indirekt pek çok deney ve araştırma ile gösterilmiştir (2,3,7,8,10, 13,17). PG lerin tümörle olan bu ilişkisi kompleks bir olaydır. Tümörlü vücutta PGE₂ üretimini tümörün bizzat kendisi yaptığı gibi, vücut makrofajları tarafından da bol miktarda PGE₂ üretilmektedir (2,3,7,13,18).

PG lerin immun sistemi hangi yolla supresse ettiği konusu son yıllarda bir dizi araştırma ile incelenmiş ve bu supresyonun T lenfositleri üzerinden olduğu gösterilmiştir (5,6,7,8,9),

Vücuda dışarıdan giren veya vücut içerisinde herhangi bir nedenle sapmış bir mitoz sonucu oluşan, antijenik yapıdaki bir hücrenin uyarımı sonucu T lenfositlerinde proliferasyon artışı olur. T lenfositlerinin sub grubu olan Killer hücrelerinin proliferasyonu yanında, bunların frenlenmesini üstlenmiş olan "supressör T hücreler" de artar (2). Bu olay adeta bir negatif feed-back olaydır. Vücuttaki bu antijenik stimulasyona cevap olarak aynı zamanda periferik kan mononükleer hücreler tarafından da PGE₂ üretimi olur. PGE₂ de T hücre proliferasyonunu inhibe ederek immun sistemi baskılamış olur (5,6,7,8,9).

İnsanlardaki malign tümörlerde PG aranması ilk defa 1968 yılında Williams ve arkadaşları (19) tarafından yapılmıştır (9). Williams tiroid meduller karsinomlu 7 vakanın 4 ünde, hazırladığı tümör dokusu ekstraktlarında önemli miktarda PG bulunduğunu ve bunlardan izah edilemeyen ishali olan iki vakanın da periferik kan örneklerinde yüksek PG düzeyi bulunduğunu göstermiştir.

Balch ve arkadaşları (6) kolorektal kanserli 57 hasta ve 55 normal şahıs üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalardan alınan periferik kan mononükleer hücrelerinin kontrollere kıyasla daha fazla miktarlarda PGE₂ ürettiğini göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda , GİS kanserli 20 hastanın tümöre giren arter veya sistemik arter kanıyla tümörden çıkan ven kanında PGE₂ tayinleri yaptık. Arter kanında bulduğumuz PGE₂ düzeyi ven kanına göre çok yüksekti (A/V PGE₂ = 10,6). Literatürde bu şekilde mukayeseli bir çalışmaya rastlayamadık. Bu durumu şu şekilde açıklamak mümkün olur kanısındayız: Gerek tümör ve gerekse vücut makrofajları tarafından üretilen PGE₂, killer hücrelerinin inhibisyonunda kullanılmaktadır. Tümör dokusu üzerinde ve çevresinde bu hücreler aşırı miktardadır. Bu yüzden tümörden çıkan ven kanında PGE₂ düzeyinin arter kanından düşük olması doğaldır. Bununla birlikte ileride yapılacak daha hassas çalışmalarla bu durum daha iyi aydınlanabilecektir.

Hem arter ve hem de ven kanında bulduğumuz sonuçlar kanserli hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksekti (p 0,005). Bu sonuç literatürle uygunluk gösteriyordu: Cummings ve Robertson (20), tiroid meduller karsinomu, feokromostoma, bronkojenik karsinoma ve renal cell karsinomlu hastaların kanında yüksek seviyelerde PG lerin bulunduğunu göstermişlerdir. Dermes ve arkadaşları (21), 79 tane solid tümörlü vakanın periferik kan PGE₂ düzeylerini ölçmüşler ve serum kalsiyum seviyesiyle ilişkisini araştırmışlardır. Bu vakaların 14 ü hiperkalsemik olarak bulunmuş ve bunların da 11 inde periferik kan PGE₂ seviyesi yüksek olarak tesbit edilmiştir.

Kanserin histopatolojisine göre bulgularımızı değerlendirdiğimizde (Şekil 1.) en yüksek seviyeyi 28, 3 ng/ml PGE₂ ortalamayla mide lenfomalı vakalarda tesbit ettik. Adeno ca lı vakalar 12,5 ng/ml ile en düşük ortalamaya sahiptirler. Literatürde böyle mukayeseli bir çalışma bulamadığımız için açıklamasını yapmadık.

Kanserli vakalarımızın TNM sınıflamasına göre yaptığımız evrelerine göre PGE₂ düzeyleri (Şekil 2.) Evre-I den EvreIV e doğru istatistiksel anlamlı olan bir grafik çizmektedir (p 0,005). Şekilde görüldüğü gibi Evre-I ve II de arter ve ven kanı PGE₂ ortalamaları düşük kalırken Evre -III ve IV te önemli bir artış görülmektedir. Bu artış arter kanında daha belirgindir. Literatürde, arter ve ven kanı PGE₂ düzeyleri ile ilgili benzer bir çalışma olmamasına rağmen, bulgularımızı indirekt yoldan da olsa destekleyen çalışmalara rastladık. Bennet ve arkadaşları (13) 66 meme karsinomlu ve 16 iyi huylu meme tümörlü hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, malign tümörlü dokuların benignlere göre daha fazla PGE₂ seviyesine sahip olduklarını ve bu seviyelerin invaziv olan vakalarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, kemik metastazı olan meme kanserlerinde, metastazı olmayanlara göre daha fazla PGE₂ bulunduğunu da tesbit etmişlerdir. Arabella ve arkadaşları da, tümör yaygınlığı derecesi ile PGE₂ nin aracılık ettiği immunosupresyonun derecesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, lokalize kanseri olan hastalara kıyasla, lokal veya uzak metastazı olan hastaların Con A. ve PHA mitojenlerine daha düşük cevap verdiğini göstermişlerdir (22).

Kanserli hastalarda immun savunmanın zayıf olduğu bir gerçektir. İster sebep, ister sonuç olsun PG lerin bunda önemli bir rolü olduğu pek çok araştırma ile gösterilmiştir. Bu nedenle kanser tedavisinde konakçının immun gücünü arttırmada PGSİ lerden yararlanılabileceği düşünülmüş ve bu konuda eksperimental çalışmalar yapılmaktadır (5,8,12,23,24,). Deney hayvanlarında da olsa, invivo tümör büyümesi PGSİ lerle yavaşlatılmış veya durdurulmuş olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur. Ancak, insanlarda bu yolda yapılmış çalışma yoktur. Bu nedenle, insanlarda tümör-PG ilişkileri ve PGSİ lerin etkileri araştırılmaya değer bir konu olarak durmaktadır.

GİS malignitelerinde gerek sistemik arter ve gerekse tümör veni kanında tayin ettiğimiz PGE₂ düzeyinin kontrollere göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Tümörün yaygınlığı ile doğru orantılı bir şekilde PGE₂ düzeyi artış göstermiştir. Yapılan literatür taramasında, PG lerin vücutta kanser gelişimi ve yayılımı ile ilişkili oldukları ve bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara gerek bulunduğu kanısına varılmıştır.

Summary

THE LEVEL OF PROSTOGLANDIN-E₂ (PGE₂) IN GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES

Between 1984 and 1985 , 20 patients with gastrointestinal malignancy treated surgically and 10 patients operated on for other causes were studied. PGE₂ levels were determined in samples of patients with cancer from their arteries entering the tumor and veins coming out from tumor and in samples of control group from their systemic arter and vein. İn patients with cancer the PGE₂ levels were found to be higher than those of controls. Also , the PGE₂ levels were high as the stage of cancer increased. İn cases with cancer the highest levels of PGE₂ were detected in patients with lymphoma.

KAYNAKLAR :

- 1- Morton DL, Wells SA: İmmunobiology and immunotherapy of neoplastic disease, in Davis-Christopher (eds), Texbook of Surgery 7 th ed. WD Saunders Co. Philadelphia 1977 p. 584-610
- 2- Charles MB: Recent advances in human cellüler immunobiology, Surg. Clin. North Am. 59: 235-252 1979.
- 3- Balch CM, Dougherty PA, Tilden AB: Excessive PGE₂ production by suppresör monocytes in head and neck cancer patients, Ann. Surg. 196/6: 645 1982.
- 4- Rapparot RS, Dodge GR: Prostaglandin E inhibits the production of human interleukein-2, J. Exp. Med. 155: 3 1982.
- 5- Goodwin JS: Prostaglandins and host defence in cancer. Med. Clin. North Am. 65/4: 829-844 1981.
- 6- Balch CM, Dougherty PA, Cloud GA, Tilden AB: Prostaglandin-E2 media-tea supression of cellular immunity in colon cancer patients, Surgery 95/1 : 71-76 1984.
- 7- Plescica OJ, Smith AH, Grinwich K : Subversion of immune system by tumor cells and role of prostaglandins (İmmune surveillance/immunotherapy of cancer/ prostaglandin syntetase/ indomethacin Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72/5: 1848-1851 1975.

- 8- Brunda MJ, Herberman RB, Holden HT: İnhibition of murine naturel killer cell activity by prostaglandins, *J. İmmunol.* 124/6: 2682-2687 1980
- 9- Husby G, Stricklund RG, Rigler GL, Peake GT, Williams RC: Direct immunochemical detection of prostaglandin-E and cyclic nucleotides in human malignant tumors, *Cancer* 40: 1629-1642 1977.
- 10- Tilden AB, Balch CM: A comparison of PGE2 effects on human supressor cell function and on interleukein-2 function, *J. İmmunol.* 129/6: 2469-2473 1982.
- 11- Goodwin JS, Webb DR: Regulation of the immune response by prostaglandins, *Clin. İmmunol. and İmmunopathol.* 15: 106-122 1980.
- 12- Tilden AB, Balch CM: İmmuno modulatory effects of indomethacin in melanoma patients are not related to PGE₂ -mediated supression *Surgery* 92/3: 528-532 1982.
- 13- Bennet A, Mc Donald AM, Simpson JS, Stamford IF: Breast cancer, prostaglandins and bone metastases, *Lancet* 1975 p. 1218
- 14- Ronald PH, Martin PM, et al: Prostaglandin in human breast cancer. Evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells, *L. Nat, Cancer Ipst*, 64/5: 1061-1070 1980.
- 15- Di Palma RJ: Prostaglandins, *Drills Pharmacology in Medicine* 4 th ed. Mc Graw-Hill Book Co. New York 1971 p. 1428-1431
- 16- Kayaalp O: Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, 2. baskı Nüve Matbaası Ankara 1983 s. 2328-2351.
- 17- Feller N, Malachi T, Halbrechth I: Prostaglandin-E2 and cyclic AMP levels in human breast tumors, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 93/3: 275-280 1979.
- 18- Pelus LM, Bockman RS: İncresed Prostaglandin synthesis by makropha-ges tumor-bearing mice, *J. İmmunol.* 123/5 : 2118-2125 1979
- 19- Williams ED, Karim SMM, Sandler M : Prostaglandin secretion by medul-lary carcinoma of the thyroid, *Lancet* 1968 6: 22-23
- 20- Cummings KB, Robertson RP: Prostaglandin: increased production by re-nal cell carcinoma, *J. Urol.* 118: 720-723 1977
- 21- Demers LM, Allegra JC, Harvey HA, et al: Plasma prostaglandins in hyper-calcemic patients with neoplastic disease, *Cancer* 39: 1559-1562 1977
- 22- Tilden AB, Balch CM: İndomethacin enhancement of immunocomptence in melanoma patients *Surgery* 90/1: 77-82 1981.

- 23- Grinwich KD, Plescia OJ : Tumor-mediated immunosuppression: Prevention by inhibitors of prostaglandin synthesis, Prostaglandins 14: 1175 1977
- 24- Taffet SM, Russel SW: Macrophage-mediated tumor cell killing: Regulation of expression of cytolytic activity by prostaglandin-E, The J. of Immunol. 126/2: 424-427 1981.