

NEOPLASTİK HASTALIKLARDA İMMÜNİTE ve PROSTAGLANDİN İLİŞKİLERİ

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN (x)

Dr. Hasan GÖK (xx)

ÖZET

Bu çalışma, tanıları histopatolojik olarak kesinleştirilmiş ve çeşitli organ kanseri nedeniyle ameliyata alınmış olan 26 hasta ile yaş grupları yönünden benzer olmasına özen gösterilen ve prostaglandin seviyesini etkilemeyeceğine inanılan nedenlerle ameliyata alınmış 10 kişilik kontrol grubu üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışma kapsamına alınan tüm olgulardan preoperatif olarak alınan venöz kanda total lökosit ve lenfosit sayısı yanında E-rozet testi yardımıyla T ve B lenfositlerin sayısı da yapılmış, ayrıca olgulara yine bu dönemde PPD deri testi uygulanmıştır. Yine operatif olarak tümör dokusuna giren arter ve çıkan venden alınan kan örneklerinde biyoassay yöntemiyle plazma PGE₂ benzeri aktivite ölçümleri yapılmıştır.

Hastalar; lokalize ve diffüz kanserli olgular, 20-60 yaş grubu ile 60 ve daha yukarı yaş grubunda olanlar, kadın ve erkek olgular, gastrointestinal sistem kanseri olanlar ile diğer sistemlerinde kanser olan olgular olarak gruplandırılmıştır.

Ortalama T lenfosit sayısı, arter ve ven kamı PGE₂ benzeri aktivite seviyeleri hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu, bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Ortalama arter PGE₂ benzeri aktivite seviyesi diffüz kanserli olgularda lokalize kanserli olgulara göre oldukça yüksekti, bu durum istatistiksel olarak çok önemli idi.

Yaş, cinsiyet ve kanserin primer olarak tuttuğu sistemler açısından bütün parametreler için yapılan istatistiksel değerlendirmede önemli bir fark bulunamadı.

Bulgular literatür verileriyle karşılaştırıldı ve PG'lerin kanser patogenezi ve progresyonundaki yeri vurgulanmaya çalışıldı.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof. Dr.
(xx) İç Hastalıkları Uzmanı

GİRİŞ

Kanser, günümüzde insan sağlığını tehdit eden en önemli sorunlardan birini oluşturmakta, üzerindeki yoğun çalışmalara rağmen insidansı gittikçe artma gös- göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1972-73 yıllarında Avrupa Ülkeleri için yayınlandığı bir raporda, kanserin ölüm nedeni olarak, hastalıklar listesinde ikinci sırada yer aldığı vurgulanmaktadır(1). A.B.D.'inde yapılan bir çalışmada, 1977 yılında bu ülkede görülen bütün ölümlerin %20'sinden kanserin sorumlu olduğu belirtilmektedir(2). Ülkemiz için kanser epidemiyolojisi konusunda eldeki veriler yetersiz olmakla birlikte, hastalığın insidansının gittikçe artış gösterdiği konusunda kuşku yoktur. Bu artış elbetteki başta tedavi sorunları olmak üzere daha pekçok problemleri de beraberinde getirmektedir(3).

Kanserin gelişmesi genellikle çok basamaklı (mültistage) bir süreç olarak ortaya çıkmaktadır. Birinci basamak inisiyasyon (başlangıç) olup, bu basamağın ürünü başlangıç hücresi "initiated cell" olarak adlandırılır. Başlangıç hücreleri promosyon denilen ikinci basamakta tümör hücrelerine dönüşür. Tümör hücreleri de koloniler ve nihayet büyük tümör kitlesini meydana getirir. Promosyon genellikle tek bir basamak olarak bilinirse de, birden fazla süreçten meydana gelmesi de mümkün gibi görünmektedir(3).

İnsan kanserinin etiopatogenezi henüz moleküler seviyede izah edilememiştir. Tek hücrenin kanserleşmesinden, hastada tümörün belirti verecek duruma gelmesine kadar geçen olaylar zinciri de iyi bir şekilde anlaşılamamıştır. Ancak kansere, antijenik olarak değişmiş somatik hücreler topluluğu şeklinde bakılabilir. İmmün sistemin temel fonksiyonlarından biri, bu tip hücrelerin aranıp bulunması, tanınması ve bunların yok edilmesidir ki, buna immün denetim (surveillance) denilmektedir. Bu görevin yeterince yapılabilmesi için immün sistemin sağlam ve tümör hücresi yüzeyindeki antijenik determinantların belirgin olması gerekmektedir(4).

Primer immün yetersizliklerde ve immün sistemi baskılanmış hastalarda tümörlerin nisbeten daha yaygın görülmesi, defektif bir hücresel immunitenin neoplazinin yerleşmesi ve ilerlemesi için konakçıyı predispoze duruma sokabileceğini telkin etmektedir. Ayrıca kanserli kişinin immün durumu ile hastalığın klinik evresi arasında bir korelasyonun mevcut olduğu gösterilmiştir(5,6),

Prostaglandinler (PG) vücudun her dokusunda meydana getirilebilen önemli fizyolojik rollere sahip lokal hormonlar olarak tanımlanmışlardır. Çalışmalar PGE_1 ve PGE_2 'nin in vivo ve in vitro olarak T hücre aktivasyonunun lokal feed-back inhibitörleri olarak rol oynadığını göstermiştir. E ve F seri PG'ler B hücre aktivasyonunu ve antikör yapımı gibi humoral immün cevapları da module etmektedir (7).

Supressör hücrelerin, immunolojik fonksiyonun feed-back regulasyonunda önemli rolleri vardır. Bunun bir subpopulasyonunu oluşturan insan tabii öldürücü (HNK) hücrelerinin hem T hücre proliferasyonunu ve hem de B lenfositlerin immunglobulin (Ig) üretimini baskıladığı gösterilmiştir(8). PGE₂'nin ya supressör T hücrelerini aktive ederek ya da lenfositlerce üretilen interleukin 2 (İL 2) üretimi ve aktivite i i bozarak etkili olduğu sanılmaktadır. İL 2 potent bir lenfokin olup, helper (yardımcı) ve sitotoksik T hücreleri başta olmak üzere hemen bütün T hücrelerinin proliferasyonu için gereklidir. Aktivitesindeki değişmeler hem hücre-sel ve hem de humoral cevapları etkileyebilmektedir (9,10).

Biz bu çalışmamızda, mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamış olan insan kanserlerinin etiyopatogenezeine immunolojik bir yaklaşım getirmek ve PG'lerin bağışıklık ve tümör kinetiği ile ilgilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmıştır.

Tanıları histopatolojik olarak kesinleştirilmiş olan, çeşitli organ kanseri nedeniyle ameliyata alınan ve daha önce antineoplastik herhangi bir tedavi görmemiş 25 hasta çalışma kapsamına alınmış, yaş grupları yönünden benzer olmasına özen gösterilen ve prostaglandin (PG) seviyesini etkilemeyeceğine inanılan nedenlerle ameliyata alınan 10 kişi de kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışma kapsamına alınan tüm olgulardan preoperatif olarak alınan venöz kanda total lökosit ve lenfosit sayımı yanında E-rozet testi yardımıyla T ve B lenfositlerin sayımı da yapılmış, ayrıca olgulara yine bu dönemde PPD deri testi uygulanmıştır. Peroperatif olarak tümör dokusuna giren arter ve çıkan venden alınan kan örneklerinde biyoassay yöntemiyle plazma PGE₂ benzeri aktivite ölçümleri yapılmıştır.

Çalışma kapsamına alınan olguların tümünde herhangi bir enfeksiyon ya da sistemik hastalık olmamasına dikkat edilmiş, ayrıca PGE sentezine etki etmesi olası olan ilaç (antipiretik, antienflamatuar, kortikosteroid vb.) kullanılmamış olmasına, eğer daha önce bu ilaçlardan alıyorsa, en az on gün öncesinden ilaç alımını bırakmış bulunmasına özen gösterilmiştir.

Lökosit sayımları rutin yöntemlerle Hastanemiz Hematoloji laboratuvarında, E-rozet testi ise Hastanemiz Araştırma laboratuvarında yapılmıştır. PPD deri testi uygulamasında intradermik Mantoux tekniği kullanılmış, sonuçlar 48 ve 72 saat sonra tarafımızdan okunarak değerlendirilmiş ve böylece hastaların gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının durumu incelenmiştir.

PGE₂ düzeyinin saptanmasında doz/cevap eğrisinden yararlanılmış, bu eğrinin elde edilmesinde başvuru test materyali PGE₂ için ise, "Minprostin E₂" adıyla tanınan preparat kullanılmış ve böylece 1 ml plazmadaki PGE₂ mikta-

rının kantitatif olarak hesaplanmasına çalışılmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiş, bu amaçla elde edilen verilerin ortalama değerleri ve standart sapmaları bulunarak önemlilik testi analizleri yapılmıştır (11,12).

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olguların lökosit ve lenfosit sayıları, E-rozet testi yardımı ile saptanan B ve T lenfosit oranları, plazma PGE₂ benzeri aktivite değerleri ve PPD deri testi sonuçları Tablo 1'de; kontrol grubu olgulara ait değerler ise tablo 2'de verilmiştir.

Çalışma kapsamına alınan tüm olguların ortalama değerleri ve istatistiksel test sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3'de görüldüğü gibi, kanserli hasta grubunda ortalama lökosit sayısı $6615,4 \pm 2937,8/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1592,1 \pm 821,3/\text{mm}^3$, T lenfosit sayısı $513,7 \pm 267,5/\text{mm}^3$ ve ortalama B lenfosit sayısı ise $1090 \pm 586,9/\text{mm}^3$ idi. Bu gruba ait PGE₂ benzeri aktivite değerleri ortalaması tümör dokusu arter kanı için $16,8 \pm 16,8 \pm 9,2$ ve ven kanı için ise $0,89 \pm 0,54$ ng/ml olarak bulundu. Ayrıca bu değerlerden hesaplanan arter PGE₂ benzeri aktivite /ven PGE₂ benzeri aktivite oranı 18,9 olarak saptandı. Bu hasta grubunda yapılan PPD deri testinin sonuçları; 20 hastada negatif, 3 hastada 3-4 mm, 2 hastada 5 mm ve bir hastada 6 mm idi.

Kontrol grubuna ait ortalama lökosit sayısı $5420 \pm 991,9/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1522, 4 \pm 204,9/\text{mm}^3$, T lenfosit sayısı $965,8 \pm 194,1/\text{mm}^3$, ortalama B lenfosit sayısı ise $517,9 \pm 211,7/\text{mm}^3$ idi. Bu gruba ait PGE₂ benzeri aktivite değerleri ortalaması arter kanında $2,65 \pm 1,12$ ng/ml ve ven kanında ise $0,51 \pm 0,27$ ng/ml idi. Ayrıca bu değerlerden hesaplanan arter PGE₂ benzeri aktivite/ven PGE₂ benzeri aktivite oranı 5,2 olarak saptandı. Bu grupta yapılan PPD deri testinin sonuçları bir hastada negatif, bir hastada 2 mm ve 8 hastada 5 mm'nin üzerinde idi.

Kanserli hasta grubunda; hastalar kanserin yaygınlık derecesine, yaş ve cinsiyetlerine, hastalığın saptandığı sisteme göre gruplandırıldı ve gruplar arasındaki farkın önemlilik derecesini saptamak üzere veriler istatistiksel olarak analiz edildi. Bu gruplara ait ortalama değerler ve "t" testi sonuçları tablo 3'de gösterilmiştir. Tablodaki görüldüğü gibi, lökosit ve lenfosit sayıları için yapılan testte bütün gruplarda ortalamalar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0,05$). T lenfosit sayısının gruplara göre yapılan karşılaştırılmasında, sadece kanserli hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok önemli fark vardı ($p < 0,001$), diğer gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmada önemli bir fark bulunamadı ($p > 0,01$). B lenfosit sayısının gruplara göre yapılan karşılaştırılmasında da sadece kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok önemli fark vardı ($p > 0,005$), diğer gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştır-

TABLO: 2- Çalışma Kapsamına Alınan Kontrol Grubunun Lökosit ve Lenfosit Sayıları, E-rozet Testi Yardımı ile Saptanan B ve T Lenfosit Oranları, Plazma PGE₂ Benzeri Aktivite Değerleri ve PPD Deri Testi Sonuçları

Olgu Sıra No.:	Yaşı	Cinsi	Hastalık Tanısı	Total Lökosit Sayısı (mm ³)	Total Lenfosit Sayısı (mm ³)	Rozet Testi %		T Lenfosit Sayısı (mm ³)	B Lenfosit Sayısı (mm ³)	PGE ₂ benzeri aktivite (ven kanı, ng/ml)	PPD Deri Testi (mm)
						T	B				
1	75	E	İndirekt inguinal herni	7.000	1.820	60	40	1.092	728	0.3	—
2	59	E	Inguinal herni	5.000	1.600	42	58	672	928	0.2	6
3	48	E	"	5.000	1.700	71	29	1.207	493	0.3	5
4	62	E	"	6.000	1.440	68	32	1.124	316	0.4	6
5	30	E	Epigastriyal herni	5.200	1.300	73	27	949	351	0.8	9
6	65	E	Inguinal herni	6.500	1.625	48	32	1.105	520	0.9	7.5
7	40	K	İnsizyonal herni	6.300	1.449	65	34	942	507	0.8	8
8	42	K	Epigastriyal herni	4.000	1.280	70	30	896	384	0.2	6
9	50	E	İleostomi tamiri	4.200	1.260	80	20	1.008	252	0.3	5.5
10	60	E	Inguinal herni	5.000	1.759	560	40	1.050	700	0.7	6

mada önemli bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). PGE_2 benzeri aktivite düzeylerinin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılmasında; ven kanında sadece kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında önemli bir fark ($p < 0.05$) var iken, arter kanında kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında ve yine lokalize kanserli olgular ile yayılmış kanserli olgular arasında çok önemli fark ($p < 0.001$, $p < 0.005$) ve kanserli kadın hastalar ile kanserli erkek hastalar arasında önemli bir fark ($p < 0.05$) olduğu saptandı.

Her bir gruptaki arter PGE_2 benzeri aktivite/ven PGE_2 benzeri aktivite oranları tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo : 4- Herbir Gruptaki Arter PGE_2 Benzeri Aktivite /Ven PGE_2 Benzeri Aktivite Oranları

Gruplar	Arter PGE_2 B./A.Ven PGE_2 B.A
Kanserli Tüm Hastalar	18,9
Kontrol Grubu	5,52
Lokalize Kanserli Hastalar	12,2
Yayılmış Kanserli Hastalar	22,1
20-60 Yaş Arası Kanserli Hastalar	22,1
60 Yaş ve Daha Yukarısında Olan Kanserli Hastalar	12,3
Kanserli Kadın Hastalar	25,5
Kanserli Erkek Hastalar	14,8
Gastro-İntestinal Sistem Tümörü Olan Hastalar	18,5
Diğer Sistem Tümörleri Olan Hastalar	19,7

Tablo 4'de görüldüğü gibi arter PGE_2 B.A./ven PGE_2 B.A. oranları 5,2 ile 25,5 arasında değişmektedir. Kanserli hastalarda bu oranın kontrollere kıyasla oldukça yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

TARTIŞMA

Kanser etiyolojisi henüz açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte; genetik kompozisyon, immunolojik faktörler, çevresel ve terapotik ajanlar gibi etkenlerin kanser oluşumu konusundaki önemlerinin anlaşılması, bu karışık olaylar kompleksine çok boyutlu bir yaklaşım kazandırmıştır. Esasen neoplazmlara antijenik olarak değişmiş somatik hücreler ya da otojen doku greftleri gözüyle bakmak mümkündür. İmmun sistemin temel fonksiyonu; bu tip hücrelerin aranıp bulunması, tanınması ve bunların yok edilmesidir. Biz de bu gerçeğin doğrultusunda Burnet'in "kansere karşı denetim görevi = Surveillance" diye adlandırdığı immün denetiminden

tümör hücrelerinin kaçışında ve çoğalmasında doğrudan ve dolaylı olarak bir çok etkilere sahip olan prostaglandinlerin (PG) rolünü ve bu hastaların hücressel immunitesini E-rozet ve PPD deri testi yardımıyla araştırmayı amaçladık.

PG'ler lokal hormonlar olarak üretildikleri dokunun fonksiyonunu modüle ederler ve lokal feed-back inhibitörleri olarak çalışırlar. Humoral ve hücreysel immun cevaplarda PG'lerden oluşan supressör sistem ile ilgili bilgiler birçok araştırmalar sonucu ortaya çıkarılmıştır.

Tümörlerle PG'ler arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmacıların ortak görüşü; PG'lerin tümörler ve konakçı immunositleri tarafından üretildiği ve bunların, tümörlerin immunolojik rejeksiyondan kurtulmalarını sağlayan yollardan birisi olduğu şeklindedir (17,13-15). Bu araştırmacılara göre, periferel kan mononukleer (MN) hücreleri mitojen ve antijen stimulasyonuna cevap olarak prostaglandin E₂ (PGE₂) üretirler. Bu PGE₂ de hücre proliferasyonunu inhibe eder. PGE₂'nin cevap veren hücreyi direkt olarak mı; yani supressör hücre populasyonunu aktive ederek mi inhibe ettiği açık değildir. Ancak çalışmalar, kanserli hastalarda baskılanmış immunité sebeplerinin mültifaktöriyel olduğunu ve PGE ile oluşan supresyonun azalmış immun gücün tek sebebi olamayacağını göstermektedir(16). Balch ve arkadaşlarının gözlemlerine göre, PGE₂'nin hem humoral ve hem de hücressel immunitéyi baskılaması mümkün ise de, T lenfositlerin oluşturduğu hücressel immun cevabı baskılaması daha olası olarak görülmektedir. Aynı araştırmacılar, PGE₂'nin supressör T lenfositleri aktive etmekten çok, interleukin 2 (İL2)'nin üretim ve aktivitesini bozmak suretiyle etkisini gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (8-10,16).

İnsan tümörlerinde PG'lerin bulunduğuna ilişkin ilk çalışma 1963 yılında Williams ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar bu çalışmalarında tiroid medulla karsinomu olan 7 olgunun 4'ünden alınan tümör dokusu eksratında önemli miktarda PG bulunduğunu göstermişlerdir (17).

Bennet ve arkadaşları kolon kanserli 27 hastanın ameliyatla çıkarılmış tümör dokularından ve tümörden en az 6 cm uzaklıktaki normal mukozadan hazırladıkları ekstrakt'ta PG seviyelerini incelemişler, olguların 22'sinde normal dokudakinden daha yüksek olduğunu tesbit ederek, aşırı PG sentezinin malign tümör hücrelerinin bir özelliği olduğu kanaatine varmışlardır. Jaffe ve arkadaşları da çalışmalarında aynı sonuçları elde ettiklerini bildirmişlerdir (18).

Bennet ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında meme kitlesi nedeniyle ameliyata alınan ve ameliyat sırasında kesin tanıları konulan 63 karsinoma ve 16 benign neoplazm olgusu ile 23 normal meme dokusu örneğinden ekstrakt hazırlayarak PG seviyelerini ölçmüşler; malign tümör ekstraktlarında benign tümör ve normal meme dokusu ekstraktlarından daha yüksek seviyede PG seviyeleri bulduklarını rapor etmişlerdir(19).

Cumming ve Robertson tiroid medulla karsinomu, feokromositoma, bronkojenik karsinoma ve renal cell karsinomalı hastaların kanında yüksek seviyelerde PG'lerin bulunduğunu göstermişlerdir (20).

Droller ve arkadaşları insan mesanesi tümör hücrelerinin ürettiği PGE₂'nin insan lenfositleri tarafından oluşturulan doğal ve antikora bağımlı sitotoksisiteyi inhibe ettiğini, ortama bir prostaglandin siklooksijenaz inhibitörü (PGSİ) ilavesinin ise tümör hücre hedeflerine karşı heriki sitotoksisitede bir artış meydana getirdiğini bildirmişlerdir(21). Bu durumu dikkate alan Galasko ve arkadaşları, erken tanı konulmuş meme kanserli olgulara bir PGSİ'nin verilmesi, erken kemik destrüksiyonunu ve muhtemelen tümör büyüme ve yayılımını yavaşlatacağı görüşünü ileri sürmüşlerdir (19).

Arabella ve arkadaşları 33 malign melanomalı hasta ve 29 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları çalışmalarında, mitojenlere alınan cevabı kontrollere kıyasla melanomalı hastalarda oldukça baskılanmış olarak bulmuşlar, hastalardan alınan MN hücre kültürlerine indometasin (PGSİ) ilavesiyle bu cevapların önemli derecede arttığını, kontrollerde ise bir değişme olmadığını gözlemişlerdir (22).

Biz de çalışmamızda hem arter ve hem de ven kanında PGE₂ benzeri aktivite (B.A.) seviyelerini kanserli olgularda kontrollere göre önemli derecede yüksek bulduk (arter kanı $P<0.001$), ven kanı $P<0.05$). Bulgularımız literatür verileriyle tam bir uyum göstermektedir.

Çalışmamızda gerek kanserli hastalarda ve gerekse kontrol grubunda arter kanı ortalama PGE₂ B.A. seviyelerinin ven kanındakilerden daha yüksek olduğunu gözledik. Ancak bu yükseklik kanserli olgularda oldukça belirgin iken, kontrol grubunda çok daha az belirgin idi. Yine kanserli olgularda arter kanı PGE₂ B.A./ ven kanı PGE₂ B.A. oranı 18,9 iken, bu oran kontrol grubunda 5.2 olarak bulundu. Kanserli olgularda arter ile ven kanı PGE₂ B.A. seviyeleri ve oranları arasındaki bu önemli farkın, periferik kan M hücrelerinin ve makrofajların ürettiği PGE₂'nin tümör dokusu tarafından büyük ölçüde elimine edilmesine bağlı olabileceğini düşündük.

Lokale kanserli olgular ile diffüz kanserli olgular karşılaştırıldığında; diffüz kanserli olgularda PGE₂ B.A. seviyesi daha yüksek olmak üzere, arter kanında istatistiksel olarak çok önemli fark var iken ($p<0.005$), ven kanında böyle bir farkın olmadığını ($p>0.05$) gözledik.

Çalışmamızda 20-60 yaş grubu ile 60 ve daha yukarı yaş grubunu karşılaştırdığımızda; hem arter ve hem de ven kanındaki PGE₂ B.A. seviyeleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulamadık. Goodwin ve arkadaşları, 70 yaşından büyük sağlıklı kimselerden alınan periferik kan MN hücrelerinin eksojen PGE₂ inhibisyonuna gençlerden alınanlara göre çok daha fazla duyarlı olduğunu saptamışlardır(7). Balch ve arkadaşları ile Arabella ve arkadaşları, kanserli hasta-

larda yaş grupları arasındaki PGE_2 seviyelerinin istatistiksel olarak önemli olmadığını belirtmişlerdir(10,22). Bu sonuçlar da bizim bulgularımıza uygunluk göstermektedir.

Kanseli erkek ve kadın olguların PGE_2 B.A. seviyeleri arasında sadece arter kanında istatistiksel olarak önemli bir farkın olduğunu tesbit ettik. Yine gastrointestinal sistem (GİS) kanserli olgular ile diğer sistemlerinde kanser olan olguların hem arter ve hem de ven kanında ortalama PGE_2 B.A. seviyeleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulamadık.

Araştırmamızda lökosit sayılarını da tesbit ettik. Gruplar arasında lökosit sayılarının ortalama değerleri bakımından yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark bulamadık. Yine hücrel immünitede ana rolü oynayan T lenfositlerin sayısını hesaplamak için E-rozet testi yaptık ve bulunan yüzde ile total lenfosit sayısını çarparak T ve B lenfosit sayılarını saptadık. Total lenfosit sayısı kontrol grubuna göre hastalarda, diffüz kanserlilere göre lokalize kanserlilerde; 20-60 yaş grubundaki kanserli hastalara göre 60 ve daha yukarı yaş grubundaki kanserli hastalarda; kanserli kadın hastalara göre kanserli erkek hastalarda ve GİS kanseri olan hastalara göre diğer sistemlerinde kanser olan hastalarda daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak aralarında önemli bir fark yoktu ($p>0.05$). Ortalama T lenfosit sayısı kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere, sadece kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok önemli bir fark gösterdi ($p<0.001$). Yine aynı gruplar arasında ortalama B lenfosit sayılarında, kanserli hastalardaki daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak önemli bir fark bulundu ($p<0.005$). Ancak kanserli hastalarda B lenfosit sayılarındaki bu yüksekliğin nedenini T lenfosit sayılarının düşüklüğüne ve T ile B lenfosit sayılarını yüzde oranlarına göre hesaplamış olmamıza bağladık.

Lenfositlerin hücrel immün mekanizmanın ana taşıyıcıları ve lenfosit seviyesinin hücrel immün yeteneğin bir indeksi olduğunun bildirilmesine rağmen, malign tümörlü hastalarda prognozu etkileyen daha bir çok klinik ve patolojik faktörlerin bulunduğu da açıktır (23). Periferik lenfosit sayısının, antijenlere gecikmiş tipte deri hipersensitivitesi ile korole olabileceği bildirildiğinden, lenfosit sayısının belirlenmesi ile birlikte PPD deri testi yapmayıda uygun bulduk.

Çalışmamızdaki kanserli hastalarda PPD deri testinin sonuçları; 26 hastanın 23'ünde negatif, 3'ünde pozitif iken, kontrol grubunun 2'inde negatif, 8'inde ise pozitif idi.

Solowey ve Rappaport 85 hastayı kapsayan çalışmalarında; streptokinase-streptodornase, tuberculin-PPD, kabakulak ve monilia gibi recall antijenlerine karşı gelişen reaktivitenin değerini saptamışlar, bu antijenlerle gecikmiş hipersensitivitenin nodal veya yaygın metastazlı meme kanseri olan hastalarda baskılanmış olduğunu bildirmişlerdir (23).

Young ve arkadaşları periferik kan lenfosit sayılarının deri testi reaksiyonları ile ilişkili olduğunu, anerjik hastalarda pozitif deri testi olanlara kıyasla bu hücre sayısının daha düşük düzeylerde bulunduğunu belirtmişlerdir (5,23).

Advani ve arkadaşları, non-Hodgkin lenfomalı hastalarda recall antijenlerinin reaksiyonlarını kontrollere kıyasla azalmış olarak bulmuş, diffüz hastalığı olanlarda lokalize hastalığı olanlara kıyasla gecikmiş tipte hipersensitivite baskılanmasının daha belirgin olduğunu ve angioimmunoblastik lenfadenopatisi olan 8 hastanın 7'sinde negatif sonuç elde ettiklerini rapor etmişlerdir (24).

Kopersztych ve arkadaşları PPD gecikmiş tipte deri hipersensitivitesinin kanserli hastalarda kontrollere göre baskılandığını ve bu durumun hastalığı yaygın olanlarda daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (5).

Bizim PPD deri sonuçlarımızın da literatür bulgularıyla uyumlu olduğu dikkati çekmiştir.

Kanserli hastalarda immün gücün baskılandığı, bu baskılanma olayında PGE_2 'nin önemli rolü olduğu artık bilinen bir gerçektir (21,25). Bu nedenle medikal onkolojide kemoterapi, radyoterapi ve hipertermi gibi tedavi yöntemleri yanında, ya da bu tedavi yöntemlerine karşı direnç oluşması durumlarında, spesifik yahutta nonspesifik ajanlarla doğrudan konakçının immünositlerini stimüle etmeyi amaçlayan yöntemlerin geliştirilmesi büyük bir ilgi toplamıştır. Ancak immünoterapinin, tümörün kendisinin yaptığı devamlı immünosupresyon önlenmedikçe veya bloke edilmedikçe çıkmazda kalacağı kuşkusuzdur. Ameliyatla tümörün alınması, daha ileri immünosupresyonun önlenmesinde etkili olmakta ve immünolojik yeteneğin yeniden kazanılmasına yol açmaktadır. Ameliyat mümkün olmadığı takdirde, radyoterapi ve kemoterapi gibi yöntemlerle tümörün yaptığı immünosupresyon önlenmeli, immün sistem stimüle edilerek tümör kitlesini denetliyecek bir seviyede canlı tutulmalıdır.

Şurası bir gerçek ki deney hayvanlarında da olsa, in vivo olarak PGS_1 ile büyümleri yavaşlatılmış veya durdurulmuş tümörlerin sayısı oldukça fazladır (4,21). O halde tümör-prostaglandin ilişkileri yanında, in vivo olarak çeşitli PGS_1 'nin araştırılması da üzerinde durulmaya değer bir konu olarak ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları şu şekilde sıralanabilir:

1. Gerek kanserli olgularla kontrol grubu arasında ve gerekse hastaların alt gruplarının kendi aralarında total lökosit sayısı bakımından anlamlı bir fark yoktu.

2. Diffüz kanserli hastalara göre lokalize kanserlilerde, 20-60 yaş grubundaki kanserlilere kıyasla 60 ve daha yukarı yaş grubunda olanlarda ve kadınlara göre

erkek hastalarda total lenfosit sayıları daha yüksek bulundu. Ancak aralarında ortalama total lenfosit sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

3. Kontrol grubunda ortalama T lenfosit sayısı hastalardakinden oldukça yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı.

4. PPD deri testi sonuçları kanserli hastalarda genellikle negatif iken kontrol grubunda pozitif bulundu.

5. Kanserli olgularda arter kanı PGE_2 benzeri aktivite seviyesi kontrol grubundakinden oldukça yüksek bulunmuş olup, bu durum istatistiksel olarak çok önemli; ven kanı PGE_2 benzeri aktivite seviyesi ise yine kanserli olgularda yüksek olup, bu durum da istatistiksel olarak önemli idi.

6. Diffüz kanserli olguların arter kanı PGE_2 benzeri aktivite seviyeleri, lokalize kanserli olgulara göre daha yüksek olarak anlamlı iken; ven kanına ait bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

7. Gerek değişik yaş gruplarının hem arter ve hem de ven kanında PGE_2 benzeri aktivite seviyeleri arasında ve gerekse GİS kanserli hastalar ile diğer sistemlerinde kanser bulunan olguların aynı parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktu. Kadın olguların arter kanında erkek hastalara göre daha yüksek PGE_2 benzeri aktivite seviyeleri bulunmuş ise de heriki cins arasında da gerek arter ve gerekse ven kanı değerleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı.

8. Çalışmamızın sonucunda; kanserli olgularda PGE_2 benzeri aktivite seviyesinin daha yüksek olduğu, bu durumun muhtemelen T lenfosit sayısını düşürdüğü, böylece hücrel immunitenin baskılandığı, bu nedenle de PPD deri testinin negatifleştiği kanaatine varıldı.

SUMMARY

IMMUNITY AND PROSTAGLANDIN RELATIONS IN NEOPLASTIC DISEASES

This study has been conducted on 26 patients who have been identified histopathologically as having different organ cancers and operated on, and a control group of 10 patients with the same age group who were undergone an operation that presumably would not affect the prostaglandin level.

In all cases in this study, total leukocyte and lymphocyte counts and, T and B lymphocyte counts through E-rosette test were made on venous blood obtained in the preoperative period. On the other hand, in all cases in this period PPD

skin test has been applied, also the blood samples that were preoperatively taken from the arteries and veins that enter and exit the tumor tissue were subjected to plasma PGE₂-like activity measurement through bioassay method.

The patients were grouped into the following: Localized and diffused cancer cases, 20-60 year old patients and the ones over 60, males and females, gastrointestinal cancer cases and the ones with other organ cancers.

Average T lymphocyte count and PGE₂-like activity in arterial and venous blood samples have been found to be higher in the patients than in the control group and the difference has been determined as being statistically significant.

Average arterial PGE₂-like activity level in diffused cancer cases has been found to be rather higher than that in localized cancer cases. The difference was of statistical significance. The parameters related to age, sex, and the organs with primary cancer have not shown differences that were statistically significant.

The findings and the literature data were compared and the place of PG in pathogenesis and progression was tried to be emphasized.

KAYNAKLAR

- 1- KÜÇÜKSU, M.N., Ruacan, A.Ş.: Klinik Onkoloji. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Nüve Matbaası, Ankara, 1978, S: 3-15, 16-48.
- 2- SCHOTTENFELD, D.: The Epidemiology of Cancer. Cancer, 45: 1095-1108 1981.
- 3- AYLAYRAK, A.: Türkiyede Kanser Kemoterapisi Açısından Bugünkü Durum. Atatürk Üni. Tıp Fak. Bülteni, 13: 111-114, 1981.
- 4- NİŞLİ, G.: Kanserde Hücresel Bağışıklık ve İmmunoterapi. Ege Üniversitesi Tıp Fak. Yayınları, S: 11-48, 1976.
- 5- KOPERSZTYCH, S., Rezkallah M.T.: Cell-Meditated Immunity in Patients with Carcinoma. Cancer, 38: 1149-1154, 19876.
- 6- ULTMANN, E.J., Golomb, M.H.: Principles of neoplasia. Harrison's Principles of Internal Medicine. Ninth Edition, Mc Graw-Hill Kogakusha, 1981, P: 1583-1585.
- 7- GOODWIN, J.S. , Webb, D.R.: Regulation of the Immune Response by Prostaglandins. Clinical Immunoloji and Immunopathology, 15; 106-122, 1980.
- 8- TILDAN, A.B., Abo, T., Baclh, C.M.: Suppressor Cell Function of Human Granular Lymphocytes Identified by the HNK-1 (Leu 7) Monoclonal Antibody. The Journal of Immunology, 130: 1171-1174, 1983.

- 9- TILDEN, A.B., Balch, C.M.: A Comparison of PGE₂ Effects on Human Suppressor Cell Function and on Interleukin 2 Function, *The Journal of Immunology*, 129: 2473, 1982.
- 10- BALCH, C.M., Dougherty, P.A.: Prostaglandin E₂- Meditated Suppression of Cellular Immunity in Colon Cancer Patients. *Surger*, 95: 71-76, 1983.
- 11- GAZİOĞLU, K.: Akciğer Hastalıkları. 1. Cilt Tek Ofset Matbaası, İstanbul, 332-341, 1978.
- 12- ARICI, N.: İstatistik Yöntemler ve Uygulama. Cihan Matbaası, Ankara, 1955, S: 93-142, 143-175.
- 13- GOODWIN, J.S.: Effect of Indomethacin in vivo on Humoral and Cellular Immunity in Humans. *Infect. and Immunity*, 19: 430-433, 1978.
- 14- GOODWIN J.S., Messner, R.P.: Prostaglandin-Producing Suppressor Cells in Hodgkin's Disease. *Engl. J. Med.* 197-: 963-968, 1968.
- 15- GOODWIN, J.S.: Kaszubawski, P.A.: Cyclic Adenosine Monophosphate Response to Prostaglandin E₂ on Subpopulations of Human Lymphocytes. *J. Exp. Med.* 150: 1260-1264, 1979.
- 16- BALCH, C.), Tilden, A.B. : Heterogeneity of Natural Killer Lymphocyte Abnormalities in Colon Cancer. *Surgery*, 95: 63-70, 1985.
- 17- WILLIAMS, E.D.: Prostaglandin Secretion by Medullary Carcinoma of the Thyroid. *The Lancet* 6: 22-23, 1968,
- 18- BENNETT-, A.: Prostaglandins from Tumors of Human Large Bowel. *B.J. Cancer*, 35: 881-884, 1977.
- 19- BENNETT, A.: Prostaglandins and Breast Cancer. *The Lancet*, 24: 624-626, 1977.
- 20- CUMMINGS, K.B., Robertson, R.P.: Prostaglandin Increased Production by Renal Cell Carcinoma. *The J. of Urology*, 118: 720-723, 1977.
- 21- GOODWIN, J.S.: Prostaglandins and Host Defense in Cancer. *Medical Clinics of North America*, 65: 829-843, 1981.
- 22- TILDEN, A.B., Balch, C.M.: Indomethacin Enhancement of Immunocompetence in Melanoma Patients. *Surgery*, 90: 77-83, 1981.
- 23- LEE, Y.N.: Delayed Cutaneous Hypersensitivity and Peripheral Lymphocyte Counts in Patients with Advanced Cancer. *Cancer*, 35, 748-755, 1975.
- 24- ADWANI, S.H.: Immune Dysfunction in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer*, 45: 2843-2848, 1980.
- 25- PLESCIA, O.J. : Subversion of Immune System by Tumor Cells and Role of Prostaglandins. *Proc. Nat. Acad. Sci.* , 72:1848-1851, 1975.