

T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL MALİGN HASTALIKLARDA
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF
İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

UZMANLIK TEZİ

DR.ERDOĞAN MÜTEVELLİ SÖZÜER

KAYSERİ-1986

İÇİNDEKİLER

Sahife

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	17
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	33
SONUÇ.....	47
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	52

GİRİŞ VE AMAÇ

Çeşitli malign hastalıklarda immün sistemin deprese olduğu eskiden beri bilinmektedir. Bu konuda hücre sel ve hü moral immünitedeki de ğişiklikleri göstermek üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Özellikle hü cre sel immün sistemdeki depresyon çeşitli parametreler kullanılarak gösterilmiş, buna karşılık hü moral immün sistemdeki de ğişiklikler ise halen kesin çizgileri ile aydınlatılamamıştır(9,17,19,21,36,44,53,54).

Malign hastalıklar dışında cerrahi travmanın ve genel anestetik maddelerin de immün sistem üzerinde çeşitli depresif etkilerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır(9,10,22,26,27,29,30,32,33,37,38,40,45,46,50,52,55). Genel anestetik maddelerin immün sistem üzerindeki etkileri ile ilgili farklı görüşler mevcut olmakla beraber genel kabul gören görüş, bu maddelerin immün sistemi deprese ettiği şeklindedir(5,6,26,40,46,47,50,51,52,57).

Hücreesel ve hümorale immünite organizmada meydana gelen her türlü olaydan değişik şekilde etkilenebilmektedir. Biz de özellikle malign tümörlü hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde, hücreesel ve hümorale immünitedeki değişikliklerin ne şekilde olduğunu, genel anestetik maddelerin immünitedeki değişikliklerde bir rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bu amaç için çalışmamızda, gastrointestinal malign tümörlü hastalarda preoperatif ve postoperatif erken dönemde hücreesel ve hümorale immünite çeşitli parametreler kullanılarak değerlendirildi. Hücreesel immünitedeki değişiklikler T lenfosit sayısı ve PPD ye karşı oluşan gecikmiş tipte deri aşırı duyarlılık reaksiyonu ile tespit edildi. Hümorale immünitedeki değişiklikler ise kandaki B lenfosit sayısı ve serum immünoglobulinlerinin (immünoglobulin G, immünoglobulin M, immünoglobulin A) tayini ile gösterildi.

Postoperatif erken dönemdeki incelemeler ile hücreesel ve hümorale immünitede, özellikle cerrahi travmanın ve genel anestetik maddelerin de etkileri araştırılmaya çalışıldı.

GENEL BİLGİLER

İmmünite, vücudun kendisinden olanla, olmayanı ayırd edebilmesi ve gerektiğinde reddedici cevabı vererek kendisini korumasıdır. İmmün cevabın düzenlenmesinde rol oynayan organ ve dokular da immün sistem başlığı altında toplanır.

İmmün sistem:

- 1-Santral lenfoid doku
- 2-Periferik lenfoid doku olmak üzere anatomik olarak iki gruba ayrılır.Şekil 1'de görüldüğü gibi,santral lenfoid organlar kemik iliği ve timustan ibarettir.Periferik lenfoid organlar ise lenf düğümleri,dalak ve sindirim,solunum,genito-üriner sistem yollarını döşeyen kapsülsüz lenfoid dokulardır.

HÜCRESEL VE HÜMORAL İMMÜNİTE SİSTEMLERİ

Antijen vücuda girdiği zaman iki çeşit immünolojik olay meydana gelir.

- 1-Serbest antikor sentezi ve bunun kan ve diğer vücut sıvılarına salınımı,
- 2-Yüzeylerinde antikora benzer molekülleri taşıyan duyarlı lenfositlerin yani,hücreSEL immünitenin etkileyici hücrelerinin yapımı.

HücreSEL ve hüMORAL immünitedeki değişiklikler çeşitli yöntemler ile incelenebilir.

HücreSEL immüniteyi gösteren yöntem ve faktörler(21):

- 1-Kan T lenfosit hücresi
- 2-Karışmış lenfosit kültürü
- 3-Allogreft reddi
- 4-Deri testleri(PPD,DNCB,Streptokinaz,Streptodornaz,Histoplazmin).

HüMORAL immüniteyi gösteren yöntem ve faktörler(21):

- 1-Kantitatif immünoglobulinler
- 2-Antijene karşı antikor titrasyonu
- 3-İzohemaglütinin ve nötrofil titreleri
- 4-Total hemolitik komplement ve kantitasyon
- 5-Kan B lenfosit hücresi
- 6-Komplement komponenti
- 7-B lenfosit mitojenlerine cevap

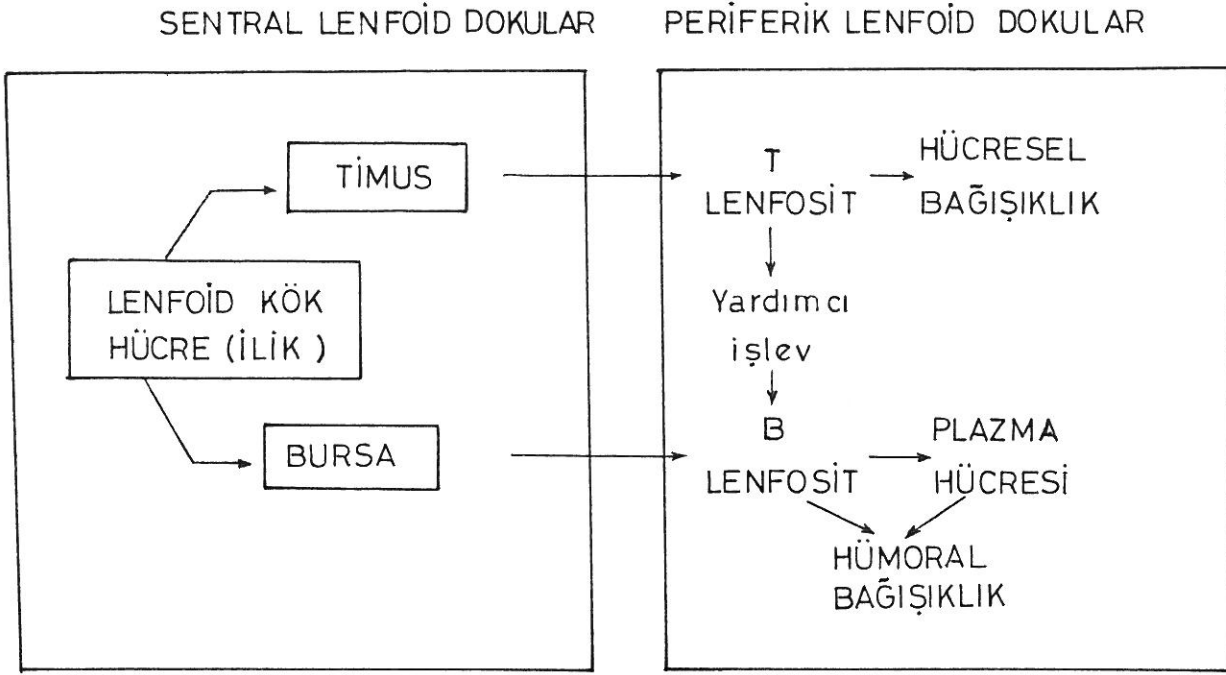
İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

İmmün cevabın hazırlanmasında esas rolü oynayan hücreler lenfositler ve makrofajlardır. İmmün cevap doğurma yeteneğine sahip maddelere "immünojen" denir. Deri altına verilen immünojenler yerel lenf düğümlerinde, damar yolu ile giren immünojenler ise dalakta toplanırlar. Bu periferik lenfoid organlarda immünojenler önce makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Makrofajlar, immünojenin önemli bir bölümünü katabolize eder, küçük bir bölümünü ise lenfositlere sunacak şekilde hazırlarlar (Şekil 2). Makrofajların bu işlevinin immün sistemin spesifitesi ile ilişkisi yoktur. Spesifik immün cevap lenfositlerde başlar. İmmün cevabın oluşumuna katkıda bulunan diğer hücreler, nötrofil, eosinofil ve bazofillerdir.

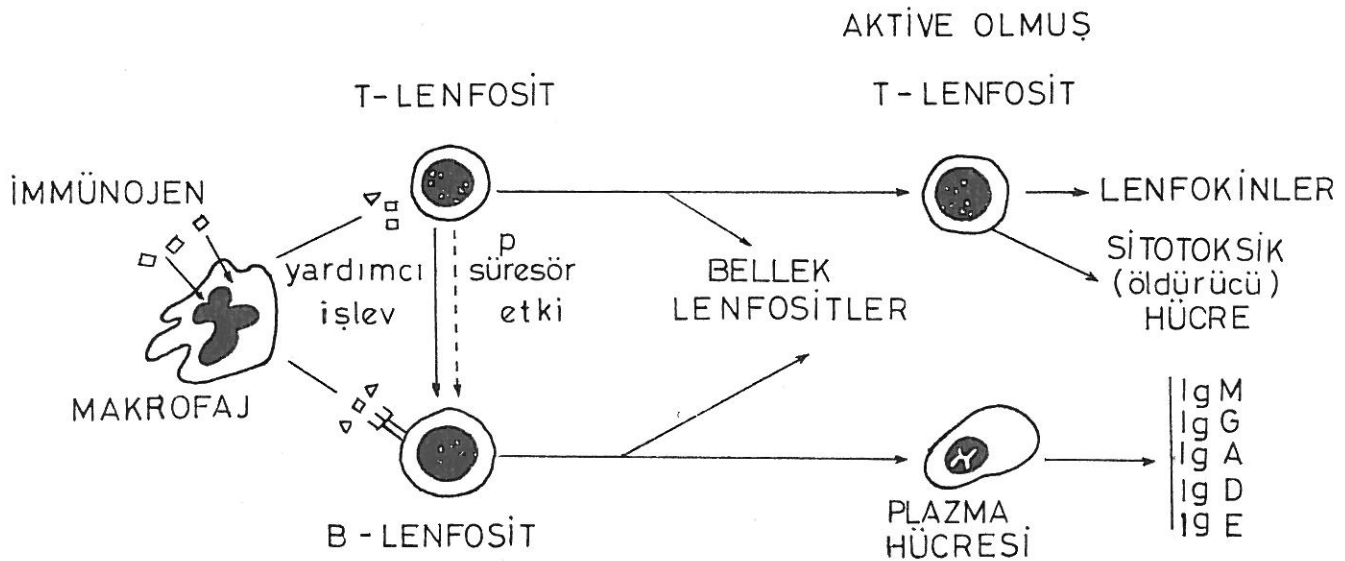
Lenfositlerin birbirinden farklı iki grubu vardır (12,19,48).

T lenfositler:

Çevre kanındaki lenfositlerin %50-70'i T lenfosittir. Bunlar timusa bağımlı olan, gelişimleri sırasında timusun etkisinde kalan lenfositlerdir. T lenfositler hücrel bağışıklık olaylarından sorumludurlar. Ayrıca çoğu antijene karşı antikor cevabında B lenfositler ile işbirliği yaparlar. T lenfositlerin yüzeyinde yüzey immünoglobulinleri yoktur. Fakat koyun eritrositlerine yönelik reseptörler vardır. İnvivo olarak koyun eritrositleri ile enkübe edildiklerinde ortada lenfosit, çevresinde koyun eritrositleri olmak üzere rozetler oluştururlar (Spontan T rozeti).



Şekil I: Santral ve periferik lenfoİd dokular



Şekil 2: Periferik lenfoİd dokularda immünojene T lenfosit ve B lenfosit cevabı

Çevre kanında T lenfositlerinin tanınmasında immünolojik bir kökeni olmayan bu spontan T rozet testinden yararlanılır.

Tablo I'de T lenfositlerinin bazı özellikleri görülmektedir.

T lenfositler vücutta aşağıdaki olaylarda rol oynarlar:

- 1-Virüs,bakteri,mantar,parazit enfeksiyonlarına karşı direnç
- 2-Tümör hücrelerine karşı immünolojik cevap
- 3-Geç tip deri aşırı duyarlılık
- 4-Allogreftin reddi
- 5-Otoimmün hastalıkların oluşumu

B lenfositler:

Bursal sisteme bağlıdırlar.Gelişimleri kemik iliğinin etkisi altındadır.Çevre kanındaki lenfositlerin yaklaşık %15-25'i B lenfosittir.B lenfositler antikor(immünoglobulin) sentezinden sorumludurlar.

B lenfositler yüzeylerinde antijen reseptörü işlevi gören immünoglobulin molekülleri taşırlar.Yüzey immünoglobulinleri immünofloresans yöntemi ile gösterilir ve bu şekilde B lenfositler,yüzeylerinde immünoglobulin taşımayan T lenfositlerinden ayırd edilirler.Tablo I'de B lenfositlerinin bazı özellikleri görülmektedir.

Tablo I:T ve B lenfositlerinin özellikleri(12)

	T lenfosit	B lenfosit
•Köken	Kemik iliği (Timusun etkisinde)	Kemik iliği
•Yaşam süresi	Uzun	Kısa
•Dolaşım şekli	Çoğunlukla tekrar tekrar dolaşır	Çoğunlukla tekrar tekrar dolaşmaz
•Yerleşim		
Lenf düğümü	Parakortikal alan	Lenfatik foliküller, subkapsüller ve medüller alanlar
Dalak	Periarteriel lenfatik kılıf	Marginal zon Kırmızı pulpa
•Reseptörler	Koyun eritrositleri Fitohemaglütinin	İmmünoglobulin(Fc) Kompleman(C ₃)
•Yüzey immüno globulinleri	Yok	Var
•İşlev	Hücre sel bağışıklık	Antikor(immunoglobulin) yapımı

B lenfositlerin immüoglobulin sentez etmek ve antijenlere karşı spesifik antikolar hazırlamak gibi iki esas görevi vardır. Lenfositlerin her iki grubu da antijen ile uyarılınca çoğalmaya başlar ve bir takım morfolojik değişiklikler gösterir. B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür. Olgun plazma hücreleri IgG, IgM, IgA, IgD, IgE gibi humoral antikoları sentez ederler. T lenfositler ise lenfoblastlara dönüşür.

"Null" lenfositler (N lenfositler):

İnsan çevre kanında B lenfosit sayımı için yüzey immüno-floresans, T lenfosit sayımı için de koyun eritrositleri ile spontan rozet yöntemlerinin kullanıldığını daha önce belirtmiştik. Ne varki, her iki yöntem ile elde edilen hücre oranlarının toplamı tam %100'e ulaşmaz. Ne T, ne de B işaretleyicileri taşımayan lenfositler de vardır ki bunlara "Null" lenfosit denir (12,19). Çevre kanındaki lenfositlerin yaklaşık %15-20 si "Null" lenfositlerdir (15). Bunlara kısaca "N lenfosit" de denir.

İmmüoglobulinler:

İmmüoglobulinler antikor etkisi gösteren proteinler olup, serum globulin fazında bulunurlar (18). Bunlar antijene özgü olup, belirli bir antikor aktivitesi gösterirler. Humoral bağışıklık mediatörleridirler. Kanda, dokuda ve ekzokrin salgılarda bulunurlar. İmmüoglobulinler plazma hücreleri, lenfositler ve bazı retiküler hücreler tarafından yapılırlar.

Bir immünoğlobulin molekülünde bir Fc(kristalize olabilen fragman) kısmı ve birbirinin aynı iki Fab (antijen bağlayabilen fragman) kısmı vardır.Ayrıca immünoğlobulin molekülü birbirine disülfid bağları ile bağlı iki tür polipeptit zincirinden oluşur.Molekal ağırlığı 50000 olan uzun zincire ağır zincir(H), 20000 olan kısa zincire hafif zincir (L) adı verilir.Fc kısmı sadece H kısmını içerir.Çeşitli antikor moleküllerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri incelendiğinde bir çok yönden farklılıklar olduğu bulunmuştur.Antikor molekülleri;IgG,IgM,IgA,IgD,IgE gibi antijenite ve immünobiyolojik etkinlik yönünden farklı özellikler gösteren beş çeşit insan immünoğlobulinleri oluştururlar(12,18).

IgG insan plasentasından geçen tek antikor olup,çocuğun ilk üç aylık yaşamında pasif immünizasyon sağlar.IgA nın vücudun mukoz yüzeylerindeki antiseptik salgının bir parçası olarak büyük rol oynadığı bilinmektedir.IgM ise bakteriel kontaminasyonda ilk savunma hattını teşkil eder.Fagositoz ve aglütinasyonda çok etkili olan IgM nin,dolaşımdaki bakteri veya hücre yıkıntıları ile uğraşmak konusunda özel adaptasyonu vardır.IgD nin kesin rolü bilinmemektedir.IgE ise allerjik reaksiyonlarda rol oynar. Tablo II'de immünoğlobulinlerin bazı özellikleri görülmektedir.

Tablo III: İmmünooglobulinlerin bazı özellikleri (12, 48)

Özellikler	IGG	IGA	IGM	IGD	IGE
• Molekül ağırlığı	150000	160000	900000	150000	200000
• Serum konsantrasyonu mg/dl	800-1600	140-420	50-200	0.3-4	0.03
• Potasium yizdesi	§70-80	§10-15	§5-10	§1	§1
• Karbonhidrat miktarı	§2.5	§7.5	§11.8	§13	§11
• Kompleman bağlama (C ₁ aktivasyonu)	İyot	Hayır	İyot	Hayır	Hayır

KANSERDE İMMÜNİTE

Kanserli hastaların neoplasmlarına karşı gelişen bir immün cevap görüşü yeni değildir. Bu konudaki çalışmalar, son yüzyılın ilk yıllarında başlamış, 1950 sonrasında artmış, son 15 yıl içerisinde ise tümör immünolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (12,58).

Büyüyen neoplasmin, tümör spesifik antiijenlerine karşı iki tip immün cevap ortaya çıkmaktadır:

1-Hücre sel immün cevaplar

2-Hü mor al antik or lar

Bir çok nedenlerden dolayı hü cre sel immün cevabın tümör atılımında hü mor al antik or cevabından daha önemli olduğu düşünülür.

Tümöre spesifik immünite, hü mor al antik or dan ziyade, lenfo id hü cre ler tarafından taşınır. İn vivo ve in vitro olarak tümör hü cre lerini öldüren immün lenfo sitler veya makro fajlar ilerleyen tümörün her fazında kolaylıkla gösterilebilir. Lenfo sit ve makro fajların tümör hü cre lerini öldürme mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber immün lenfo sitin tümör hü cre leri üzerine olan etkisinin "sitolitik" olduğu bilinmektedir. Vü cut, neoplastik hü cre ler üstündeki tümör spesifik anti jenleri (TSA) tanımak ve bunları yok etmek için immün cevap geliştirmektedir.

Bu mükemmel hücreyel ve hümorale immün savunma sistemlerine rağmen kanserin klinik olarak ortaya çıkması immünolojik yok etme mekanizmalarındaki bir yetersizlik ile ilgili olsa gerektir. Kanser hücrelerinin denetimden kurtulmaları şu şekilde olabilir:

- 1-Antijen yetersizliği: Bazı kanser hücrelerinin üzerindeki TSA çok zayıf veya çok düşük dansitede olabilir. Kuvvetli TSA taşıyan tümör hücreleri tanınıp yok edilebildiği halde, zayıf TSA taşıyan tümör hücreleri tanınmazlar ve yok edilemezler.
- 2-Antijenik geçiş (Antijenik modülasyon): Tümör hücrelerinde bulunan TSA, yapısına göre başka bir tümör hücrelerine ait TSA gibi davranabilir.
- 3-İmmünoşüpresyon: İmmün sistemin çeşitli yollarla baskılanması sonucunda tümörün büyüme hızı artarak latent dönem kısalmıştır.
- 4-İmmünolojik tolerans: İmmünolojik denetim sistemi, başka bir neden ile savunmada olduğu bir sırada gelişebilecek bir tümöre karşı daha toleranslı olabilir.
- 5-İmmünolojik artma: TSA ya karşı spesifik antikorların bulunması nedeni ile, TSA bunlar tarafından hatalı olarak kapanabilir ve ve tümör hücreleri tanınmayabilir.

Kanserli hastaların immünolojik sistemleri ile ilgili çalışmalar iki grup altında toplanır(13):

- 1-Hücreyel immün reaksiyon ile ilgili çalışmalar
- 2-Hümorale antikor yapımı ile ilgili çalışmalar

Kanserli hastalarda hümorale immün sistemdeki değişiklikler henüz kesin hatları ile aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda bu sistemde bir bozukluk olmadığı ileri sürülürken, diğer çalışmalarda hümorale immün sistemde de depresyon olduğu gösterilmiştir(1,6,9,10,17,23,31,37,42,47,56).

Hücresele immün reaksiyonlar, PPD, streptokinaz, streptodornaz, DNCB (DiNitroChloroBenzene) gibi normal insanlarda belirgin bir şekilde reaksiyon gösteren ortak deri antijenlerine karşı, hastaların gecikmiş tipte aşırı duyarlılık gösterme yeteneği ile ölçülmüş ve kanserli vakalarda hücresele immünitenin bozulmuş olduğu gösterilmiştir(3,4,7,16,20,24,27,35,43,44).

Hücresele immün sistemdeki bu bozulma sadece lenforetiküler sistemi tutan tümörlerde olmayıp, immün sistemi içermeyen lokalize veya ilerlemiş solid kanser bulunan hastalarda da saptanmıştır(16,20,27,35,44).

Kanserli vakalarda bu immünolojik bozukluğun kesin izahı yapılamamakta ancak bozulmuş hücresele immün cevap ile malign hastalığın seyri arasında kuvvetli bir ilginin olduğu bilinmektedir(7,16,44). Özellikle DNCB ye karşı anerjik reaksiyon veren kanserli vakalarda cerrahi tedaviden sonra lokal nüksün, metastatik yayılımın daha sık ve prognozların daha kötü olduğu gösterilmiştir(14,50).

MAJOR CERRAHİ TRAVMA VE ANESTEZİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Bugüne kadar cerrahi travmanın ve genel anestezinin immün mekanizmaları deprese ettiğini gösteren pekçok çalışma yayınlanmıştır(8,10,26,33,37,50).Major cerrahi prosedürler immün sistemi deprese ederek,postoperatif infeksiyon şansını arttırmalar(26,40).Ayrıca anestetik maddeler de sellüler oksidatif fosforilasyonu deprese ederek,ATP nin yapımında yetmezliğe yol açarlar(40).Tavuklar üzerinde yapılan bir çalışmada özellikle halothan'ın immün sistemi deprese ettiği gösterilmiştir(51). Ayrıca halothan'ın nötrofil kemotaksisini ve fagositozu inhibe ettiği bilinmektedir(1).

Bruce ve Jubert anestetik ajanlara maruz kalan hastaların T ve B lenfositlerinin mitojenik kapasitesinin inhibe olduğunu gösterdiler(5,26).Pentobarbital farelerde kan lökosit sayısını ve dalak hücrelerinde antikor yapımını azaltır(20).Anestetik ajanlar keza tümörün yayılımını arttırır,allerjik reaksiyonları deprese eder,fagositozu inhibe ederler(21,25).Bununla beraber, literatürde anestezinin sebep olduğu immünolojik depresyonun derecesi ile infeksiyon gelişme sıklığı arasındaki bağlantıyı gösteren bir çalışmaya rastlanmamaktadır.

Major cerrahiden sonra hem hücre sel hem de hümoral immüni-tenin deprese olmasından,operatif travma kadar altta yatan primer hastalık ve hastaların nütrisyonel bozuklukları da sorumlu olabilir(21,34,41).

GASTROİNTESTİNAL KANSERDE İMMÜNİTE

Gastrointestinal kanserlerde hücre sel immün cevapta bir azalma olduğu bildirilmektedir(16,19,36,44).Yapılan alışmalarda T lenfosit sayısında bir azalma olduğu gösterilmiş ancak T lenfositlerdeki bu azalma ile hastalığın klinik evresi arasında bir ilişki kurulamamıştır(19,26,54).PPD ve DNCB ile gecikmiş tip deri ařırđ duyarlılık cevabında azalma tespit edilmiştir(44,53,54).

Gastrointestinal kanserlerde hücre sel immü niteyi tayin etmede diğer bir kriter serum karsinoembriyonik anti jen(CEA) düzeyinin kantitatif olarak ölçülmesidir.CEA bir protein-polisakkarid kompleksi olup normal serumda 0-2.5 ng/ml oranında bulunur.Başlangıçta bu anti jenin,pankreas ve gastrointestinal adenokanserlere özğü olduğu düşünölmüş,ancak daha sonraları akciğer,meme,baş ve boyun kanserleri gibi malign hastalıklar yanında,kronik bronşit,amfizem,ülseratif kolit,alkolik siroz gibi benign hastalıklarda ve sigara içenlerde de serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir(58).Bu nedenle CEA gastrointestinal kanserlerde eski önemini kaybetmiştir.

Gastrointestinal kanserlerde hü moral immün sistemin etkilenmesi değişiklik göstermektedir.Literatürde bazı çalışmalarda immünoglobulin düzeyleri artmış,bazılarında ise azalmış olarak bulunmuştur(6,23,31,47).

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına, Kasım 1985 ile Nisan 1986 tarihleri arasında müracaat eden 15 gastrointestinal malign tümörlü hasta ile, 15 taşlı kolesistitli hasta üzerinde yapıldı. Hastalardan ameliyattan bir gün önce ve bir gün sonra immünolojik çalışmalar için kan örnekleri alındı. Hastaların hepsinde genel anestetik ajan olarak halothan kullanıldı. Her iki gruptaki hastaların tamamında T lenfosit, B lenfosit sayımı, PPD deri testi ve serum IgG, IgM, IgA seviyeleri tayini yapıldı.

Hastaların daha önceden kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli kortikosteroid tedavi gibi immün sistemi deprese eden tedavi görmedikleri özellikle ve özenle tespit edildi.

Lenfositlerin sayımı:

T lenfosit ve B lenfosit sayımı için hastalardan 0.4 cc. Sodyum Sitrat ihtiva eden tüplere 1.6 cc. kan alındı. Alınan sitratlı kan tüpüne eşit hacimde Ficoll-Paque solüsyonu tüpün kenarından damla damla ilave edildi. 1500 devir/dak. da 45 dakika santrifüje edilerek Ficoll ve eritrositler arasında yer alması sağlanan lenfositler Pastör pipeti ile alındı ve PH'sı 7.2 olan PBS (Phospat Buffered Saline) ile üç defa yıkandı ve tekrar 1500 devir/dak. da 15 dakika santrifüje edildi. Daha sonra:

a) Süpernatant döküldü. Çökeltiden 0.2 cc. örnek alınarak başka bir tüpe kondu. Üzerine serum fizyolojik ile yıkanmış defibrine %1 lik koyun kanından 0.2 cc. ilave edildi, 37°C de 30 dakika enkübasyona bırakıldı. Enkübasyondan sonra üzerine tekrar 0.2 cc. %1 lik koyun eritrositi konarak 500 devir/dak. da 5 dakika santrifüje edildi. Sonra 4°C de 12 saat bekletildi. Tübün dibindeki çökelti hafifçe sallanarak karıştırıldı. Pastör pipeti ile bir damla alındı, mikroskop lamına konulup üzerine lamel kapatıldı ve incelendi. Dört ve daha fazla koyun eritrositi bağlayan lenfositler, "rozet formasyonu" olarak değerlendirildi ve T lenfosit yüzdesi en az 300 lenfosit sayılarak hesaplandı. Resim I de T lenfosit rozet formasyonu görülmektedir.

b)Onbeş dakika süreli ikinci santrifüjde elde edilen lenfosit çökeltisinden temiz bir lam üzerine Pastör pipeti ile bir damla örnek konuldu,kurutulduktan sonra aseton ile tespit edildi.Üzerine insan globulinlerine karşı koyunlardan hazırlanmış floroscein isothiocyanate ile işaretlenmiş anti-serumun(immünoglobulin welcome) 1/10 dilüsyonundan 0.5 cc. ilave edildi.Oda ısısında 30 dakika enkübe edildikten sonra PBS ile üç kez yıkandı.Yıkama işlemi bittikten sonra üzerine %90 lık gliserin damlatılarak üzeri lamel ile kapatıldı ve ultraviole floresan mikroskobunda incelendi.Ultraviole ışığı altında bütün hücreler sayılarak en az dört floresan veren lenfosit yüzdesi hesaplanarak B lenfosit yüzdesi tespit edildi(39).

İmmünoglobulin tayinleri:

Bunun için hastalardan 5 cc. periferik kan kuru tüplere alındı.Kan 1 saat sonra santrifüje edilerek serumları ayrıldı ve çalışılincaya kadar -20°C de muhafaza edildi.

İmmünoglobulin tayinleri için Behringwerke firmasının hazırladığı nor-partigen IgG,IgM,IgA kitleri kullanıldı (Resim 2,3,4).Çalışmada mikrolitreye ayarlanabilen otomatik pipet kullanıldı.İmmünoglobulin kitleri çalışma yapılacağı zaman plakların üzerindeki koruyucu tabaka çıkartılıp 5 dakika oda ısısında tutuldu.

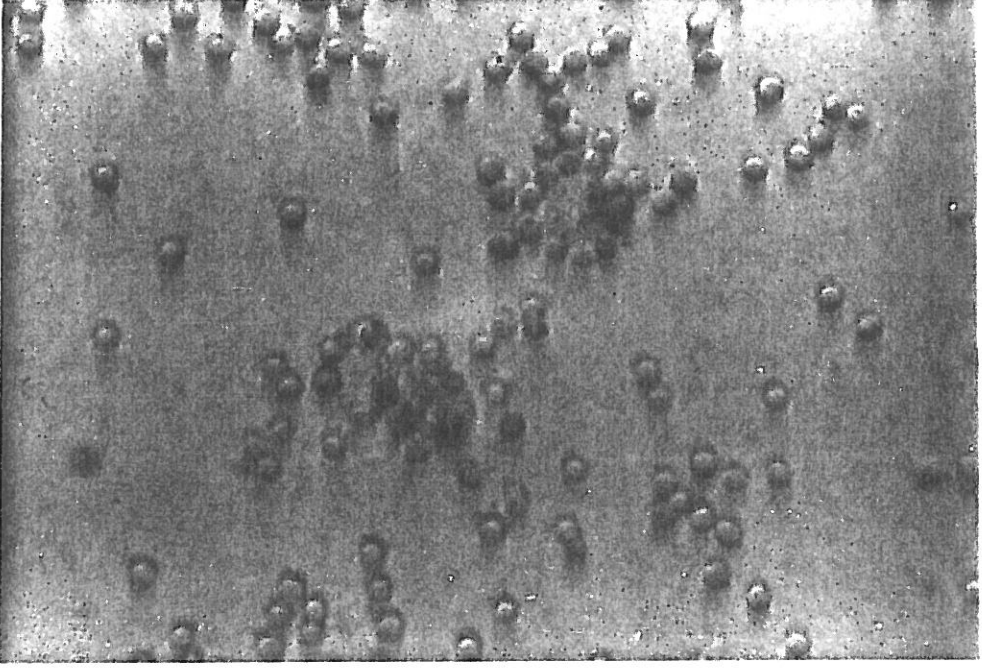
IgM tayini:Plakta bulunan standart ölçüdeki kuyulara beşer mikrolitre hasta serumu konuldu.Oda ısısında 5 gün bekletildi. Kuyuların etrafında daire şeklinde meydana gelen presipitin halkası özel milimetrik cetvel ile ölçüldü.Sonuçlar standart değerler ile karşılaştırılarak mg/dl. cinsinden ölçüldü.

IgG ve IgA tayini:Metod IgM tayini ile aynı olup,hasta serumları 48 bekletildikten sonra okundular.

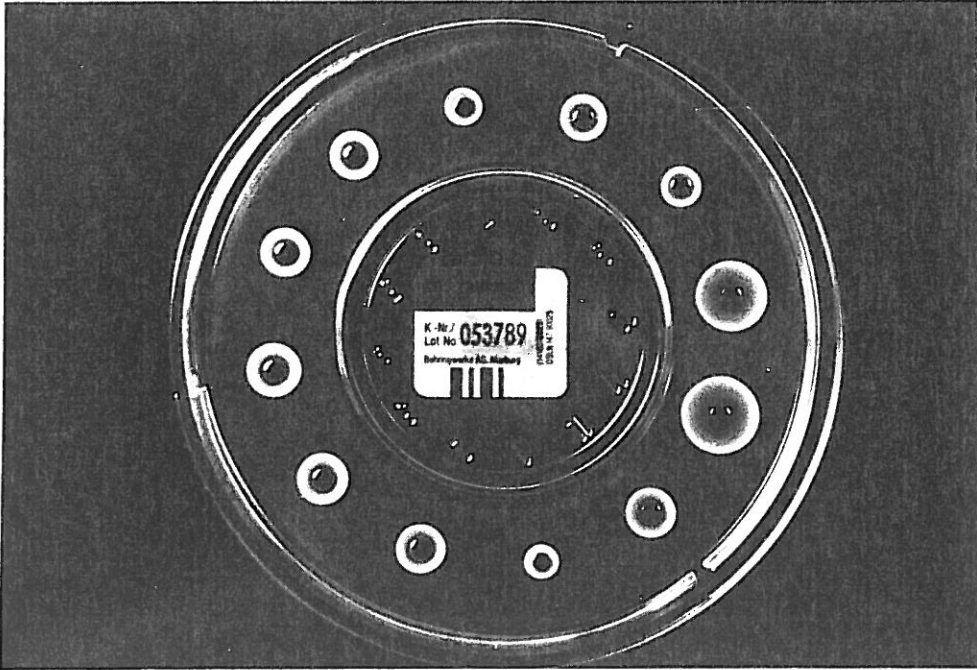
PPD deri testi:

PPD(Pürifiye Protein Derivesi),3-5 T.Ü/ml.lik dilüsyondan cilt temizliği yapıldıktan sonra sağ ön kolun iç yüzüne 0.1 ml. cilt içine verildi.48 saat sonra değerlendirme yapıldı. Endürasyonun 5 mm. veya daha fazla olduğu vakalarda PPD pozitif olarak kabul edildi.

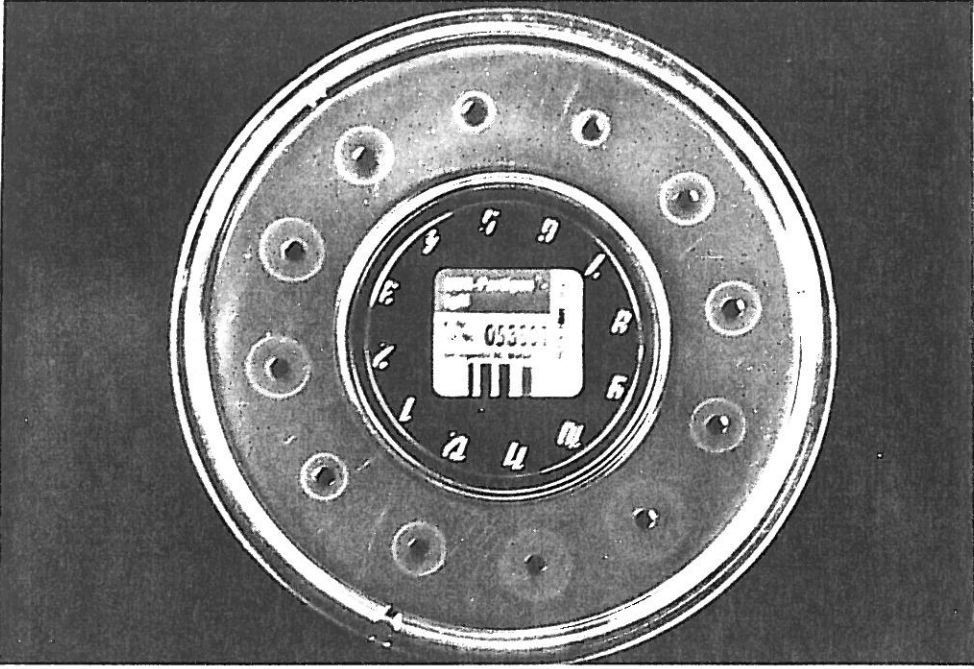
İstatistik analizler,iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve iki eş arasındaki farkın önemlilik (Student T) testine göre yapıldı(49).



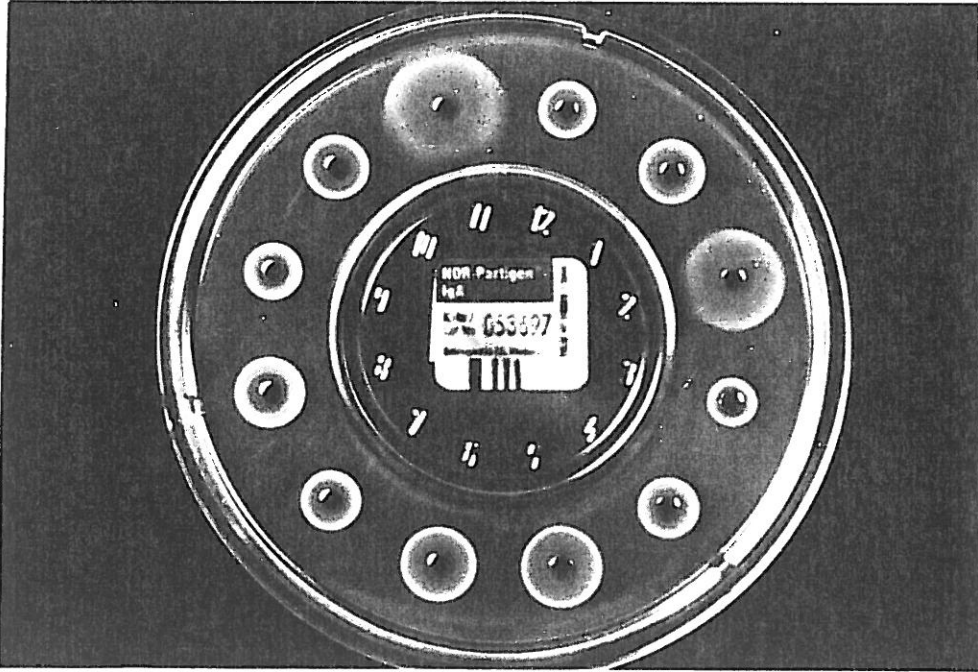
Resim 1: Rozet yapan T lenfositler



Resim 2: IgG seviyelerinin immünodiffüzyon yöntemi ile tayini



Resim 3: IgM seviyelerinin immünodiffüzyon yöntemi ile tayini



Resim 4: IgA seviyelerinin immünodiffüzyon yöntemi ile tayini

BULGULAR

Bu çalışma gastrointestinal malign hastalığı olan 15 hasta üzerinde yapılmıştır. Kontrol grubunu taşlı kolesistitli 15 hasta oluşturmuştur. Her iki gruptaki hastaların tamamında T lenfosit ve B lenfosit sayımları ve PPD deri testi yapıldı. Ayrıca tüm hastaların IgG, IgM, IgA düzeyleri tespit edildi.

Gastrointestinal (Gİ) malign hastalığı olan hastaların 9'u (%60) erkek, 6'sı (%40) kadın olup, yaş ortalaması 55.8 dir. Kontrol grubundaki hastaların ise 14'ü (%93.3) kadın, biri (%6.6) erkek olup, yaş ortalaması 41.8 dir. Gİ malignitesi olan hastalar kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yaşlı bulundu ($t=3.07, p<0.01$).

Gİ malign tümörlü hastaların 10'unda primer lezyon midede iken, 5'inde kolonda idi. Mide malignitelerinin hepsinde de histopatolojik tanı adenokanser idi. Buna karşılık kolonu tutan malign lezyonların 4'ünde histopatolojik tanı adenokanser, birinde ise lenfoma idi.

Kontrol grubu hastaların hepsinde PPD pozitif olarak değerlendirilirken, Gİ malign tümörü olan hastaların tümünde PPD deri testi negatif olarak değerlendirildi.

T lenfosit değerleri (Tablo III):

- a) Preoperatif dönemde malign hastalığı olan grupta % T lenfosit sayısı 65.73 iken, kontrol grubunda bu değer 73.93 tür. Malign hasta grubundaki azalma istatistik olarak anlamlıdır ($t=9.53$, $p<0.01$);
- b) Kontrol grubunda postoperatif dönemde % T lenfosit sayısı 71.73 olarak tespit edilmiştir. Preoperatif döneme göre bu azalma istatistik olarak anlamlıdır ($t=5.29$, $p<0.01$).
- c) Malign hastalığı olan grupta postoperatif dönemde % T lenfosit sayısı 59.13 olarak tespit edilmiştir. Preoperatif döneme göre bu azalma istatistik olarak anlamlıdır ($t=17.36$, $p<0.01$).
- d) Her iki gruptaki postoperatif T lenfosit sayısındaki azalmalar kıyaslandığında, malign hastalığı olan gruptaki azalmanın istatistik olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($t=7.87$, $p<0.01$).

B lenfosit değerleri (Tablo IV) :

- a) Preoperatif dönemde malign hastalığı olan grupta % B lenfosit sayısı 22.4 iken, kontrol grubunda bu değer 19.26 dır. Malign hasta grubundaki bu artış istatistiki olarak anlamlıdır ($t=2.87, p<0.01$).
- b) Kontrol grubunda postoperatif dönemde % B lenfosit sayısı 21.4 olarak tespit edilmiştir. Preoperatif döneme göre bu artış istatistiki olarak anlamlıdır ($t=5.85, p<0.01$).
- c) Malign hastalığı olan grupta postoperatif dönemde % B lenfosit sayısı 25 olarak tespit edilmiştir. Preoperatif döneme göre bu artış istatistiki olarak anlamlıdır ($t=10.28, p<0.01$).
- d) Her iki gruptaki postoperatif B lenfosit sayısındaki yükselmeler kıyaslandığında, aradaki farkın anlamsız olduğu görüldü ($t=1.06, p>0.05$).

İmmünoglobulin G düzeyleri (Tablo V) :

- a) Preoperatif dönemde malign hastalığı olan grupta IgG düzeyi 1375.26 mg/dl. iken, kontrol grubunda bu değer 1813.73 mg/dl. dir. Malign hasta grubundaki azalma istatistiki olarak anlamlıdır ($t=2.06, p<0.05$).
- b) Kontrol grubunda postoperatif dönemde IgG düzeyi 1600.13 mg/dl. olarak tespit edilmiştir. Preoperatif döneme göre bu azalma istatistiki olarak anlamlıdır ($t=3.15, p<0.01$).
- c) Malign hastalığı olan grupta postoperatif dönemde IgG düzeyi 957.26 olarak tespit edilmiştir. Preoperatif döneme göre bu azalma istatistiki olarak anlamlıdır ($t=4.83, p<0.01$).

d)Her iki gruptaki postoperatif IgG düzeylerindeki azalma farklarının ise istatistiki olarak önemli olmadığı görülmüştür($t=1.85, p>0.05$).

İmmünoglobulin M düzeyleri(Tablo VI):

- a)Preoperatif dönemde malign hastalığı olan grupta IgM düzeyi 187.70 mg/dl iken,kontrol grubunda bu değer 176.99 mg/dl. dir.Malign hasta grubundaki yükselme istatistiki olarak anlamlı değildir($t=0.24, p>0.05$).
- b)Kontrol grubunda postoperatif dönemde IgM düzeyi 188.02 mg/dl olarak tespit edilmiştir.Preoperatif döneme göre bu yükselme istatistiki olarak anlamlıdır($t=1.92, p<0.05$).
- c)Malign hastalığı olan grupta postoperatif dönemde IgM düzeyi 221.14 mg/dl. olarak tespit edilmiştir.Preoperatif döneme göre bu yükselme istatistiki olarak anlamlıdır ($t=3.16, p<0.01$).
- d)Her iki gruptaki postoperatif IgM düzeylerindeki artış farklarının ise istatistiki olarak önemli olmadığı görülmüştür($t=2.82, p>0.05$).

İmmünoglobulin A düzeyleri(Tablo VII):

- a)Preoperatif dönemde malign hastalığı olan grupta IgA düzeyi 239.18 mg/dl. iken,kontrol grubunda bu değer 236.37 dir. Malign hasta grubundaki yükselme istatistiki olarak anlamlı değildir($t=0.04, p>0.05$).

- b) Kontrol grubunda postoperatif dönemde IgA düzeyi 244.45 mg/dl. olarak tespit edilmiştir. Preoperatif döneme göre bu yükselme istatistiki olarak anlamlı değildir ($t=0.95, p>0.05$).
- c) Malign hastalığı olan grupta postoperatif dönemde IgA düzeyi 286.93 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Preoperatif döneme göre bu yükselme istatistiki olarak anlamlıdır ($t=3.64, p<0.01$).
- d) Her iki gruptaki postoperatif IgA düzeylerindeki artış farklarının ise istatistiki olarak önemli olmadığı görülmüştür ($t=2.64, p>0.05$).

Tablo III : Koliga tükürük hastaları ile bağlı kolosititli hastaların preoperatif ve postoperatif şeker lenfosit değerleri

Bağlı kolosititli hastalar			Koliga tükürük hastaları		
Vala No n=15	Preop.	Postop.	Vala No n=15	Preop.	Postop.
1	74	74	1	66	58
2	70	68	2	66	60
3	76	74	3	67	58
4	72	70	4	65	62
5	77	73	5	69	61
6	76	75	6	65	58
7	71	68	7	63	58
8	73	73	8	66	59
9	78	74	9	66	60
10	80	78	10	68	51
11	74	71	11	67	61
12	72	70	12	65	59
13	71	70	13	63	57
14	73	72	14	66	59
15	72	66	15	64	56

\bar{X}	\bar{Sx}	73.93 \pm 0.75	71.73 \pm 0.81	65.73 \pm 0.43	59.13 \pm 0.43
SD		2.89	2.15	1.66	1.68
t		5.29		17.63	
P		p<0.01		p<0.01	

n= Vala sayısı

\bar{X} = Ortalama

Sx = Standart hata

SD= Standart sapma

t= Hesapla bulunan değer

p= Yarıllma ihtimali

Tablo IV: Malign ve İyi Hastalar ile Toplu Kolesterolli Hastaların γ P Lenfosit Değerleri

Toplu Kolesterolli Hastalar			Malign ve İyi Hastalar		
Vaka No n=15	Preo ₁	Posto ₁	Vaka No n=15	Preo ₂	Posto ₂
1	20	22	1	23	27
2	24	25	2	24	25
3	17	20	3	22	25
4	19	20	4	21	23
5	16	18	5	19	24
6	19	19	6	23	25
7	22	23	7	22	24
8	23	26	8	25	27
9	24	27	9	23	25
10	12	13	10	20	22
11	14	19	11	19	22
12	18	21	12	22	25
13	19	21	13	26	29
14	19	22	14	22	25
15	24	24	15	25	27
$\bar{X} \pm s$	19.26 ± 0.95	21.44 ± 0.93		22.44 ± 0.54	25.40 ± 0.50
SD	3.67	3.60		2.09	1.92
t		5.85			10.28
p		p < 0.01			p < 0.01

Tablo V: Maliga 44 tükli hastalar ile tagla kolosistitli hastaların
preoperatif ve postoperatif IgG değerleri (mg/dl)

Tagla kolosistitli hastalar			Maliga tüküklü hastalar		
Valia No n=15	Preop.	Postop.	Valia No n=15	preop.	postop.
1	3500	2730	1	1500	902
2	2730	2600	2	1250	855
3	1310	1250	3	963	751
4	1900	1900	4	1310	1020
5	1970	1250	5	700	463
6	1110	2040	6	1250	700
7	2040	1900	7	1310	751
8	751	751	8	1900	1310
9	1310	1250	9	1370	1310
10	1370	751	10	1960	1900
11	2040	1070	11	1430	963
12	1250	1020	12	1250	1070
13	1500	1370	13	751	463
14	1310	1250	14	2650	1250
15	2040	1970	15	1020	751
$\bar{x} \pm s$	1813.73 ± 174.93	1600.13 ± 158.04		1375.26 ± 123.67	957.26 ± 96.53
SD	655.40	612.09		497.33	373.87
t		3.15			4.03
p		p < 0.01			p < 0.01

Tablo VI: İleri ve Orta evreli İGİ ile ilişkili hastaların (n=15) İGİ değerleri (ng/ml) ile ilgili parametrik ve parametrik İGİ değerleri (ng/ml)

Taçlı kolisititli hastalar			Malign tümörlü hastalar		
Yılın No n=15	İGİ	İGİ	Yılın No n=15	İGİ	İGİ
1	319	339	1	109	252
2	96.1	169	2	252	261
3	169	169	3	319	349
4	89.6	89.6	4	93.6	116
5	47.9	71	5	243	252
6	261	243	6	339	319
7	243	252	7	169	261
8	93.6	96.1	8	339	349
9	252	261	9	116	169
10	243	252	10	252	319
11	339	319	11	96.1	109
12	89.6	93.6	12	109	116
13	103	116	13	47.9	93.6
14	96.1	109	14	261	271
15	252	243	15	71	89.6
$\bar{X} \pm SD$	176.99 ± 25.57	189.02 ± 23.14		187.70 ± 26.55	221.14 ± 25.01
SD	99.04	89.63		102.83	96.88
t		1.92			3.16
p		p < 0.05			p < 0.01

Tablo VIII: Malign ve benign hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan tahlil sonuçları (mg/dl)

Benign ve benignitizli hastalar			Malign tümörli hastalar		
Vaka No n=15	İnsülin Fasf.	Paratör. Fasf.	Vaka No n=15	İnsülin Fasf.	Paratör. Fasf.
1	331	319	1	126	274
2	118	126	2	331	319
3	126	42	3	343	419
4	331	343	4	55.8	118
5	319	319	5	210	220
6	588	619	6	588	634
7	48.8	55.8	7	603	558
8	210	231	8	125	131
9	42	42	9	118	171
10	440	445	10	102	126
11	118	126	11	220	252
12	55.8	118	12	274	331
13	210	231	13	319	459
14	265	319	14	42	102
15	343	331	15	131	190
$\bar{x} \pm s$	236.37 ± 40.73	244.45 ± 42.33	239.10 ± 45.02	235.93 ± 42.35	
SD	157.93	163.95	174.35	165.96	
t		0.95		3.64	
p		>0.05		<0.01	

TARTIŞMA

Çalışmamızda Gİ malign hastalığı olan vakalarda preoperatif ve postoperatif erken dönemde hücrenel ve hüneral immün sistemdeki değışiklikler araştırıldı. Cerrahi travmanın ve genel anesteziinin malign hastalarda immün sistem üzerindeki etkileri de gözden geçirildi.

Hücrenel immünitadaki değışiklikler, kan örneklerindeki T lenfosit sayısı ve PPD'ye karşı oluşan gecikmiş tipte aşırı deri duyarlılık reaksiyonu ile tespit edildi.

Çalışmamızda preoperatif dönemde, Gİ malign tümörü olan vakalarda T lenfosit sayılarında kontrol grubuna göre azalma olduğu tespit edilmiştir. Tablo III'te görüldüğü gibi

Kontrol grubunda preoperatif T lenfosit yüzdesi %73.93 iken, malign hastalığı olan vakalarda bu değer %65.73 tür ve bu fark istatistik olarak önemlidir ($p < 0.01$). Gurpreet ve arkadaşları 38 hasta üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmada, T lenfosit oranının %57.5, Gİ malign tümörlü vakalarda ise ortalama %39.4 olarak bildirmektedirler (17). Pek çok çalışmada da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir (3, 17, 19, 28, 36, 54). Neilan ve arkadaşları da 19 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada benzer bulguları tespit etmişlerse de T lenfositlerdeki bu azalma ile hastalığın klinik evresi arasında herhangi bir ilişki saptayamamışlardı (36). Yine Wanebo ve arkadaşları 312 kolorektal kanserli hastayı içeren çalışmalarında T lenfositlerde belirgin bir azalma gözlemişler fakat T lenfositlerdeki bu azalma ile hastalığın klinik evresi arasında bir ilişki kuramamışlardır (54). Buna karşılık Gurpreet ve arkadaşları ise tümörlü hastalarda hücrel immünitedeki depresyon ile hastalığın stage'ı arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (17).

Biz bu çalışmamızda söz konusu azalma ile klinik evre arasında bir ilişki tespit edemedik.

Tümör dokusu tarafından üretilen toksik materyallerin lökosit migrasyonunu inhibe ederek hücrel immünitede depresyona yol açtığı ileri sürülmektedir (9). Buna karşılık Tarpley ve

arkadaşları malign hastalıklarda özellikle postoperatif dönemde, periferik lökosit migrasyonunda bir inhibisyon olmadığını belirtmektedirler(50).

Çalışmamızda, hücre sel immün sistem bir de gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu olan, PPD deri testi ile değerlendirildi. Pek çok çalışmada da hücre sel immün sistemin yeteneğini kontrol etmek için gecikmiş tipte deri aşırı duyarlılık reaksiyonu testleri kullanılmıştır(9,27,50). Gİ malignensisi olan hastalarımızın tümünde preoperatif dönemde yapılan PPD deri testlerine karşı negatif cevap alınmasına karşılık, kontrol grubunu oluşturan taşlı kolesistitli hastaların hepsinde pozitif cevap alındı. Bu bulgu da Gİ malignensisi olan hastaların, daha preoperatif dönemde iken hücre sel immün sistemlerinin deprese olduğunu gösteren önemli bir bulgudur.

PPD deri testine karşı negatif cevap alınmasının sebebi, T lenfositlerdeki azalma veya B lenfosit fizyolojisinde meydana gelen fonksiyonel defekt olabilir(10).

Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da Gİ malign hastalığı olanlarda benzer şekilde gecikmiş tipte deri aşırı duyarlılık

reaksiyonlarında azalma olduğu bildirilmektedir(7,16,19,44,53,54).

Tarpley ve arkadaşlarının 32 kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada DNCB'ye karşı anerji olduğu tespit edilmiştir(50).Öte yandan melanom,sarkom ve meme kanseri gibi farklı sistemlerin kanserlerinde yapılan deri testlerinde tersine bir cevap alındığı gözlenmiştir.Bunun sebebi henüz bilinmemektedir.Ayrıca malign hastalığın klinik evresi ve prognozu ile gecikmiş tip deri aşırı duyarlılık reaksiyonu arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir(7,13,14,20,23). Buna göre anerjik hastalarda postoperatif mortalite ve morbidite yüksek olmaktadır(3).

Öte yandan cerrahi travmanın ve genel anestetik maddelerinde hücrel immüniteyi deprese ettiği bildirilmektedir (1,2,9,10,21,26,32,33,37,38,40,45,46,50).Çalışmamızda da Gİ malignensisi olan hastalarda postoperatif erken dönemde hücrel immün sistemin durumu preoperatif immünite durumu ile kıyaslandı.

Tablo III'te görüldüğü gibi hem Gİ malignensisi olan hastalarımızın,hem de taşlı kolisititli hastalarımızın T lenfosit sayılarında preoperatif dönemde istatistiki olarak

anlamlı şekilde azalma olduğu tespit edildi ($p < 0.01$). Yalnız malign tümörü olan hasta grubundaki T lenfosit sayısındaki azalma, kontrol grubundaki azalmadan daha önemli bulundu ($p < 0.01$). Bunda cerrahi travmanın bilinen katabolik ve depresif etkisi açıktır.

Major operasyonların direkt veya indirekt yolla süpresör hücreleri aktive ederek immün sistemi deprese ettikleri ve dolayısıyla kanserli hastalarda tümör büyümesini hızlandırdıkları öteden beri bilinmektedir (30,55). Lundy ve arkadaşları kanserli hastalarda hücrel immünitenin deprese olmasına yol açan ve tümör büyümesini hızlandıran bu etkenin bir serum faktörü olduğunu ve bu faktörün cerrahi işlemden 6 saat sonra ortaya çıktığını vurgulamışlardır (29).

Diğer yandan Wang ve arkadaşları cerrahi travmanın süpresör hücreler vasıtası ile, hücrel immüniteyi deprese ettiklerini bildirmekte ve bu süpresör hücrelerin makrofajlar olabileceğini belirtmektedirler. Aynı yazarlar makrofajların lenfositler gibi süpresör hücre rolü oynayabileceğini ve lenfositler tarafından antikorların makrofajların varlığında azaldığını ileri sürmektedirler (55).

Diğer çalışmalarda cerrahi işlemlerin hücre sel immü niteyi postoperatif 1-8. günler arasında maksimal derecede deprese ettiği bildirilmektedir(11,22,27,46).Çeşitli operasyonlardan sonra I-mikroagregate albümin klirensinin %27 ile %52 arasında azaldığı,opsonin aktivitesinde ve fagositik indekste de azalmalar olduğu tespit edilmiştir(21).Biz bu parametreleri çalışma imkanı bulamadık.

Cerrahi travmaya bağlı olarak retiküloendotel sistemde de depresyon gözlenir.RES fonksiyonlarındaki bu düşüşün sebebi, karaciğer ve dalak gibi esas RES organlarına olan kan akımının kısmen azalmasıdır.Aksine olarak RES aktivitesini arttıran ajanlar şok veya travmaya karşı direnci arttıranlar (21).

Cerrahi travmanın özellikle malign hastalığı olanlarda hücre sel immü niteyi deprese etmesi çok önemlidir.Çünkü tümör immünitesinde esas olan hücre sel immünitedir ve operasyondan sonra hücre sel immünitede meydana gelen önemli depresyon,tümörün büyümesini hızlandıran önemli etkenlerden biridir(22).

Cochran ve arkadaşları malign tümörü olan hastalarda hücrel immün sistem depresyonundan, periferik lökositlerin migrasyonunun inhibe olmasını sorumlu tutmuşlar ve lökosit migrasyonundaki bu önemli inhibisyonun hastaların çoğunda operasyondan sonraki 6 gün içerisinde geri dönebileceğini ileri sürmüşlerdir(9).

Makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarını inhibe eden cerrahi travma, buna bağlı olarak fagositoz kabiliyetini azaltmaktadır. Özellikle malign hastalarda bu daha bariz şekilde ortaya çıkmaktadır.

Postoperatif hücrel immün depresyondan genel anestetik maddelerin de sorumlu olabileceğini daha önce belirtmiştik. Gerçekten anestetik maddelerin, periferik lökopeni ve kemik iliği depresyonu yaparak immün sistemi deprese ettiği ileri sürülmektedir(2,10,26,40,50,57). Anestetik maddelerin sellüler oksidatif fosforilasyonu ve ATP oluşumunu deprese ederek immün sistem üzerinde negatif etkileri olduğu bilinmektedir(40). Ayrıca DNA sentezi için gerekli enzimlerin anestetik maddeler tarafından inhibe edilmesi de immün sistemin deprese olmasında etkili olabilir(10).

Halothan, Azot protoksit ve Pentobarbital periferel kanda lenfosit ve splenik antikor yapan hücre sayısında azalmaya neden olurlar. Splenik antikor yapımındaki bu depresyon 48 saat sonra sona erer(1). Normal rekiküloendotel sistemin fagositik reaksiyonu da anestezi ile deprese olur(25). Nötrofil kemotaksisi ve fagositoz halothan ile azalır. Halothan, cyclopropane, eter ve azot protoksit periferik kandaki lenfositlerin fonksiyonlarını baskırlarlar(26). Azot protoksit, trikloretilen gibi bazı anestetikler kemik iliğini etkileyerek metafaz fazında mitotik proçesi durdurur. Halothan mitotik proçesi etkilemeden DNA nın sentetik ve postsentetik fazını uzatarak depresyona yol açar(26,52).

Anestetik maddeler T lenfosit ve B lenfositlerin mitojenik kapasitelerini de etkilerler(21). Anestetik maddeler içerisinde özellikle halothan'ın hücre sel immün sistemi deprese ettiğı gösterilmiştir(5,51,57). Nitekim çalışmamızda da kontrol grubundaki hastalarda da postoperatif erken dönemde T lenfositlerinde önemli azalma tespit edilmiş olup bunun sebebi, halothan'ın immün sistem üzerindeki depresif etkisi olmalıdır.

Anesteziologların diğer doktorlara nazaran malign hastalıklara daha fazla yakalanmaları ve kadın anesteziologlar arasında fetal malformasyon, abortus ve ölü doğum insidansının yüksek olması konunun bir başka ilginç yönü olup bu durum da anestetik maddelerin meydana getirdiği immünod depresyon ve sitotoksisite ile açıklanmaktadır(51).

Gastrointestinal malignensisi olan hastalarımızın post-operatif erken dönemde T lenfosit sayılarındaki düşmeyi, primer hastalığa bağlı depresyona ilave olarak cerrahi travmanın ve genel anestetik maddelerin depresif etkisine bağladık.

Çalışmamızda Gİ malign hastalığı olan vakalarda hü moral immünite değişiklikleri, serumda B lenfosit sayımı ve serum immünoglobulinlerinin (IgG, IgM, IgA) düzeyleri tespit edilerek araştırıldı.

Literatürde Gİ malignensisi olanlarda hü moral immünite değişiklikleri ile ilgili çalışmalar sınırlı olup, bu konuda değişik sonuçlar bildirilmektedir(6,19,23,31,47).

Çalışmamızda Gİ malignensisi olan hastalarımızda preoperatif dönemde B lenfosit değerleri, kontrol grubuna nazaran yüksek olarak bulunmuştur. Tablo IV'te görüldüğü gibi kontrol grubunda postoperatif ortalama %19.26 olan B lenfosit yüzdesi Gİ malign hastalığı olan grupta %22.4 tür. Bu fark istatistiki olarak önemlidir ($p < 0.01$).

Malign hastalığı olan hasta grubunda ve kontrol grubunda postoperatif erken dönemde, preoperatif döneme nazaran B lenfosit yüzdesinde artış gözlenmiştir. Bu artış istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.01$).

Çalışmamızda Gİ malignensisi olan hastalarda preoperatif dönemde kontrol grubuna nazaran IgG düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Tablo V'te görüldüğü gibi kontrol grubunda preoperatif ortalama 1813.73 mg/dl. olan IgG düzeyi, malignensisi olan hastalarda ortalama 1375.26 mg/dl. olup, aradaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.01$).

Gurpreet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kanserli hastalarda, IgG seviyelerinde azalma olduğu bildirilmektedir (17). Yine Pidcock ve arkadaşları da kanserli hastalarda preoperatif dönemde IgG seviyelerinin benzer şekilde önemli ölçüde azalmış olduğunu bildirmektedirler(42). Çalışmamızda kontrol grubunda da postoperatif dönemde IgG düzeylerinde anlamlı şekilde azalma olduğu tespit edilmiştir($p < 0.01$).

Serum IgG seviyeleri ile serum gamaglobulin seviyeleri arasında ilişki olduğu bilinmektedir(12). Malign hastalığı olanlarda fraksiyonel katabolizmanın yüksek olması agamaglobulinemi, serum IgG seviyelerindeki azalmanın muhtemel sebebi olabilir.

Öte yandan Gİ malignensisi olan hastalarda preoperatif dönemde, kontrol grubuna nazaran IgM düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Tablo VI'da görüldüğü gibi, kontrol grubunda preoperatif ortalama 176.99 mg/dl. olan IgM düzeyi, Gİ malignensisi olan hastalarda ortalama 187.70 mg/dl. olup, bu fark istatistiki olarak önemli değildir($p > 0.05$).

Slatery ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da kolorektal kanseri olan hastalarda IgM düzeyinde artma olduğu görülmüştür(47). Diğer yandan Gurpreet ve arkadaşları da kanserli hastalarda IgM düzeylerinde artma olduğunu bildirmektedirler(17).

Ayrıca çalışmamızda malign hastalığı olan grupta, IgM düzeylerinin postoperatif dönemde de, istatistiki olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. IgM düzeylerindeki bu preoperatif ve postoperatif artış, konakçının tümöre karşı verdiği erken cevaba bağlı olabilir. Ayrıca malign hastalıklarda B lenfositlerdeki artmaya bağlı olarak plazmositler artmakta ve IgM seviyesi yükselmektedir(19).

Çalışmamızda, GI malign hastalığı olan grupta preoperatif dönemde, kontrol grubuna göre IgA düzeylerinde artış olduğu tespit edildi. Tablo VII'de görüldüğü gibi kontrol grubunda preoperatif ortalama 236.37 mg/dl. olan IgA düzeyi, malignensisi olan hastalarda 239.18 mg/dl. dir ve bu fark istatistiki olarak önemli değildir($p > 0.05$).

Slatery ve arkadaşları, kolorektal kanseri olan hastalarda IgA düzeyinde azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir(47). Hughes, iyi diferansiye tümörlerde serum IgA düzeyinin arttığını, buna karşılık kötü diferansiye tümörlerde IgA'nın azaldığını bildirmişlerdir(23). Pidcock ve arkadaşları, 112 kanserli hastada yaptıkları çalışmada kontrol grubuna nazaran IgA seviyelerinde önemli derecede yükselme olduğunu tespit ederlerken(42), Gurpreet ve arkadaşları da benzer şekilde kanserli hastalarda en çok serum IgA düzeylerinde artma gözlemişlerdir(17). Bunun sebebinin de mukozal yüzeylerden en çok IgA'nın salınması olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda ayrıca, Gİ malignensisi olan hastalarda postoperatif dönemde IgA düzeyinde istatistiki olarak anlamlı şekilde artma olduğu tespit edilmiştir.

Postoperatif dönemde hümorale immünitedeki değişiklikler ile ilgili fazla çalışma yoktur. Fakat genel düşünce, özellikle malign hastalığı olanlarda hümorale immünitenin postoperatif dönemde deprese olduğu şeklindedir.

Cerrahi travma ve genel anestetik maddeler de hümorale immünite de depresyona yol açarlar(1,21,22,41,46,50,52).

Özellikle operasyondan sonra IgG seviyelerinde önemli azalmalar tespit edilmiştir(21,22,41,46).Çalışmamızda hem malign hastalığı olan hastalarda,hem de kontrol grubu hastalarda postoperatif dönemde preoperatif döneme nazaran IgG seviyelerinde istatistiki olarak önemli bir düşme tespit edilmiştir(Tablo V).

Postoperatif IgM ve IgA seviyeleri hakkında değişik çalışmalar vardır.Howard ve Slade çalışmalarında IgM ve IgA seviyelerinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir(22,46).Çalışmamızda malign hastalığı olanlarda postoperatif dönemde istatistiki olarak anlamlı IgM ve IgA artışı olduğu tespit edilmiş,fakat kontrol grubundaki artışların anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Viljanen ve arkadaşları(51) postoperatif dönemde B lenfosit fonksiyonlarında önemli değişiklik olmadığını ileri sürerlerken,çalışmamızda hem kontrol hem de malignensisi olan hastalarda postoperatif dönemde istatistiki olarak artış tespit edilmiştir.

SONUÇ

Gastrointestinal malign hastalığı olan 15 hasta ve kontrol grubunu oluşturan taşlı kolesistitli 15 hastanın preoperatif ve postoperatif hücresel ve hümorale immün sistemleri çeşitli parametreler kullanılarak incelendi. Ayrıca postoperatif erken dönemde cerrahi travmanın ve genel anestetik maddelerin immün sistem üzerindeki etkileri araştırıldı. Bu çalışmanın sonuçları şunlardır:

1-Gİ malignensisi olan hastaların tamamında, PPD gecikmiş tip deri aşırı duyarlılık reaksiyonu negatif, kontrol grubundaki hastalarda ise pozitiftir.

- 2-Gİ malign hastalığı olan vakalarda preoperatif dönemdeki T lenfosit sayısı kontrol grubundan daha düşüktür.
- 3-Hem Gİ malignensisi olan hastalarda, hem de kontrol grubu hastalarda T lenfosit değerlerinde postoperatif dönemde istatistiki olarak önemli azalma olmuştur.
Malign hasta grubunda bu düşüş daha belirgindir.
- 4-Gİ malignensisi olan hastalarda preoperatif dönemde B lenfosit değerlerinde kontrol grubuna nazaran istatistiki olarak anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir.
- 5-Hem Gİ malign hastalığı olan vakalarda, hem de kontrol grubu hastalarda B lenfosit değerlerinde postoperatif dönemde istatistiki olarak önemli yükselme olmuştur.
- 6-Gİ malignensisi olan hastalarda, preoperatif dönemde kontrol grubuna nazaran IgG değerleri daha düşüktür.
- 7-Hem Gİ malign hastalığı olan vakalarda, hem de kontrol grubu hastalarda IgG değerlerinde postoperatif dönemde istatistiki olarak önemli azalma olmuştur.
- 8-Gİ malignensisi olan hastalarda preoperatif dönemdeki IgM ve IgA değerleri kontrol grubuna nazaran istatistiki olarak yüksek değildir.

9-Gİ malign hastalığı olan vakalarda postoperatif dönemde IgM ve IgA değerlerinde istatistiki olarak anlamlı şekilde yükselme tespit edilirken, kontrol grubundaki bu artış anlamsızdır.

ÖZET

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na Kasım 1985 ile Nisan 1986 tarihleri arasında müracaat eden 15 gastrointestinal malign tümörlü hasta ile 15 taşlı kolesistitli hasta üzerinde yapılan çalışmada; özellikle malign hastalıklarda postoperatif dönemde hücrel ve humoral immün sistemde ne tip değişiklikler meydana gelmektedir, operatif travmanın ve genel anestetik maddelerin immün sistem üzerindeki etkileri nasıldır sorularına cevap arandı ve bulgular literatür bilgileri ile karşılaştırıldı.

Çalışmada hücrese1 immüñitedeki değişiklikler T lenfosit sayısı ve PPD ye karşı oluşan gecikmiş tipte deri aşırı duyarlılık reaksiyonu ile,hüñoral immüñitedeki değişiklikler ise B lenfosit sayısı ve serum immüñoglobulinlerinin tayini ile tespit edildi.

Çalışmanın sonunda özellikle malign hastalığı olanlarda postoperatif dönemde hem hücrese1 hem de hüñoral immün sistemin deprese olduğu ve gerek cerrahi travmanın gerekse de genel anestetik maddelerin bu depresyonda önemli rol oynadığı görüşüne varıldı.

Diğer taraftan,malign hastalığı olanlarda immün sistemin depresyon derecesi ile hastalığın klinik evresi arasında kurulabilmesi için,daha geniş seriler ile ve çok daha fazla sayıda parametre ile çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1-Abraham E:Immunological mechanisms underlying sepsis in the critically ill surgical patient.Surg Clin North Am 65:991-1003,1985
- 2-Berenbaum MC,Fluck PA,Hurst NP:Depression of lymphocyte responses after surgical trauma.Brit J Exp Pathol 54:597-607,1973
- 3-Bolton PM,Mander AM,Davidson JM:Cellular immunity in cancer:Comparison of delayed hypersensitivity skin tests in three common cancers.Br Med J 3:18-20,1975
- 4-Brown R,Bancevicz J,Hamid J:Delayed hypersensitivity skin testing does not influence the management of surgical patients,Ann Surg 196:672-676,1982
- 5-Bruce DL:Halothane inhibition of phytohemagglutinin-induced transformation of lymphocytes.Anesthesiology 36:201-205,1972

- 6-Carrington PW, Roger ME, Lamm M: Secretory immunoglobulins in colonic neoplasms. *Am J Pathol* 85:303-319, 1976
- 7-Catalona WJ, Chretien PB: Abnormalities of quantitative DNCB sensitization in cancer patient: Correlation with tumor stage and histology. *Cancer* 31:353-356, 1973
- 8-Christon NV, Meakins JL: Phagocytic and bactericidal function of polymorphonuclear neutrophils from anergic surgical patients. *Can J Surg* 25:444-448, 1982
- 9-Cochran AJ, Spilg WGS, Rona MM, Catherine ET: Postoperative depression of tumor-directed cell-mediated immunity in patients with malignant disease. *Br Med J* 4:67-70, 1972
- 10-Cooper AJ, Irvine JM, Turnbull AR: Depression of immunological responses due to surgery. *Immunology* 27:393-399, 1974
- 11-Cullen BF, Van Belle GL: Lymphocyte transformation and changes in leucocyte count. Effect of anesthesia and operation. *Anesthesiology* 43:563-569, 1975
- 12-Dilşen N: Temel ve klinik immünoloji. Birinci baskı Sanal matbaacılık, İstanbul 1981, sayfa 19-20, 27-37
- 13-Eilber FR, Nizze JA, Morton DL: Sequential evaluation of general immune competency in cancer patients: Correlation with clinical course. *Cancer* 35:660-665, 1975

- 14-Eilber FR,Morton DL:Impaired immunological reactivity and recurrence following cancer surgery.Cancer 25:362-367,1970
- 15-Erkılıç A:Travma nedeni ile yapılan splenektomiden sonra gelişen immünolojik değişiklikler ve dalağın korunması. Uzmanlık tezi Erciyes Üniversitesi,1985 Kayseri
- 16-Greco SR:Relation between immunity and survival in carcinoma of the colon and rectum.Am J Surg 137:752-756, 1979
- 17-Gurpreet S:Immune status in advanced upper gastrointestinal cancer.J Surg Oncol 29:43-45,1985
- 18-Gülmezoğlu E:Bağışıklığın temelleri.Hacettepe Üniversitesi Yayınları Ankara 1975,sayfa 52-56
- 19-Gürcüoğlu İ,Arıtış Y,Özbal Y,Yeşilkaya Y:Kolon ve Rektumun Adenokarsinomlarında Hücre sel ve Hü moral İmmü nite Değişiklikleri.Hacettepe Tıp Dergisi 17:96-103,1984
- 20-Hila EY,Wanebo HJ,Pinsky CM:Immunological evaluation and prognosis in patients with head and neck cancer. Am J Surg 134:469-473,1977

- 21-Howard RJ:Effect of burn injury,mechanical trauma and operation on immun defenses.Surg Clin North Am 59:199-211,1979
- 22-Howard RJ,Simmons RL:Acquired immunologic deficiencies after trauma and surgical procedures.Surg Gynecol Obstet 139:771-782,1974
- 23-Hughes N:Serum concentration of IgA,IgG,IgM immunoglobulins in patients with carcinoma,melanoma and sarcoma. J Natl Cancer Inst 46:1017-1023,1971
- 24-Humprey JL,Humprey AM,Singla O,Volenec JF:Immunologic responsiveness of patients with cancer relationship to tumor type,stage and prognosis.Ann Surg 193:574-578,1981
- 25-Humprey JL,Wingard DW,Lang R:The effect of surgery and anesthesia on the immunologic responsiveness of the rat. Surgery 65:946-951,1969
- 26-Jubert AV,Lee ET,Hersh EM:Effect of surgery,anesthesia and intraoperative blood loss on immunocompetence. J Surg Res 15:399-403,1973
- 27-Kimmert P,Mahieu M:Effect of surgical trauma on delayed type hypersensitivity.J Surg Res 34:227-230,1983
- 28-Lee YN,Sparks FC,Eilber FR,Morton DL:Delayed cutaneous hypersensitivity and peripheral lymphocyte counts in patients with advanced cancer.Cancer 35:748-755,1975

- 29-Lundy J, Ford CM: Surgery, trauma and immune suppression.
Ann Surg 197:434-438, 1983
- 30-Lundy J, Lovett EJ, Wolinsky J: Immune impairment and
metastatic tumor growth: The need for an immunorestorative
drug as an adjunct to surgery. Cancer 43:945-951, 1979
- 31-Mac Sween JM, Eastwood SL: Immunoglobulins associated
with human tumors invivo concentrations in evaluation of
colonic carcinomas. Br J Cancer 42:503-509, 1980
- 32-Mazaheri R, Rode HN, Abikar K: Dysfunction of humoral immunity
in anergic surgical patients: Absence of anti-tetanus IgG
antibody production. J Clin Immunol 4:65-70, 1984
- 33-Meakins JL, Pietsch JB, Eubenick O: Delayed hypersensitivity
indicator of acquired failure of host defenses in sepsis
and trauma. Ann Surg 186:241-250, 1977
- 34-Mullin TJ, Kirkpatrick JR: The effect of nutritional
support on immune competency in patients suffering
from trauma, sepsis or malignant disease.
Surgery 90:610-615, 1981
- 35-Munster AM, Winchurch RA, Keane RM: The invitro skin test:
A reliable and repeatable assay of immune competence
in the surgical patients. Ann Surg 194:345-350, 1981

- 36-Neilan AB:Lack of correlation of T and B lymphocytes with stage of colorectal carcinoma.Dis Colon Rectum 23:65-67,1980
- 37-Nohr CW,Christon NV,Gordon J:Invivo and invitro humoral immunity in surgical patients.Ann Surg 200:373-379,1984
- 38-Nohr CW,Christon NV,Broadhead M,Meakins JL:Failure of humoral ummunity in surgical patients. Surg Forum 34:127-129,1983
- 39-Özbal Y:Tonsillitin etyolojisinde virusların rolü. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.1:139-149,1979
- 40-Park SK,Brody JI,Wallace HA:Immunosupresive effect of surgery.Lancet 1:53-55,1971
- 41-Parker DJ,Cantiell JW:Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. Surgery 71:824-827,1972
- 42-Pidcock NB,Cooper EH:Immunoglobulin A,G and E levels in egyptians with cancer:Influence of schistosomiasis. Int J Cancer 33:771-775,1984
- 43-Pitsch JB,Meakins JL:Delayed hypersensitivity responses: The effect of surgery.J Surg Res 22:228-230,1977

- 44-Rao B,Wanebo HJ,Pinsky CLM:Delayed hypersensitivity reactions in patients with carcinoma of the colon and rectum.Surg Gynecol Obstet 144:677-681,1977
- 45-Riddle PR:Disturbed immune reactions following surgery. Brit J Surg 54:882-885,1967
- 46-Slade MS,Simmons RL,Yunis E:Immunodepression after major surgery in normal patients.Surgery 78:363-372,1975
- 47-Slatery G,Papatestes EA,Shafir M,Aufser HA:Serum immunoglobulins in colorectal cancer.J Surg Oncol 14:167-171,1980
- 48-Soydan İ:Hastalarda immünolojik faktörler. İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası 1:266-291,1972
- 49-Sümbüloğlu K:Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik .Matiş Yayınları Ankara 1978,sayfa 121-128
- 50-Tarpley JL,Twomey PL,Catalana WJ,Chretien PB:Suppression of cellular immunity by anesthesia and operation. J Surg Res 22:195-201,1977
- 51-Viljanen MK,Kanto J,Vapaavuori M:Immunodepression by halothane.Br Med J 1:499-500,1973
- 52-Walton B:Effects of anesthesia and surgery on immune status.Brit J Anesth 51:37-43,1979

- 53-Wanebo HJ:Immunological testing as a guide to cancer management.Surg Clin North Am 59:323-347,1979
- 54-Wanebo HJ,Rao B,Attiyeh F:Immune reactivity in patients with colorectal cancer:Assesment of biologic risk by immunoparameters.Cancer 45:1254-1263,1980
- 55-Wang BS,Heacock EH,Mannick JA:Generation of supressor cells in mice after surgical trauma.J Clin Invest 66:200-209,1980
- 56-Wexler H,Sundilar WF,Ketcham A:The role of immune factors in the survival of circulating tumors cells. Cancer 37:1701-1706,1976
- 57-Wingard DW,Lang R,Humprey LJ:Effects of anesthesia on immunity.J Surg Res 7:430-432,1967
- 58-Zamcheck N,Moore TL,Dhar P:Immunologic diagnosis and prognosis of human digestive tract cancer:Carcinoembriyonic Antigen. N Engl J Med 286:83-86,1972