

150851

T. C.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

MALİGN HASTALIKLARDA İMMÜN SİSTEMDEKİ
DEĞİŞİKLİKLERİN LİPİDLER VE LİPOPROTEİNLER
İLE İLİŞKİSİ

150851

UZMANLIK TEZİ

DR. ÜMİT ÖLMEZ

ANKARA - 1984

Eđitim ve yetişmemde katkıları olan tüm hocalarıma, tez çalışmamda kıymetli yardımlarını esirgemeyen başta Sayın Prof. Dr. Güner TOKGÖZ'e, çalışma arkadaşlarıma, İmmünoloji Laboratuvarı elemanlarına saygı ile teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ümit ÖLMEZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	24
BULGULAR	32
TARTIŞMA	48
ÖZET	53
KAYNAKLAR	54

GİRİŞ VE AMAC

Organizmanın immün sistemindeki yetersizlik nedeniyle neoplastik hücreler, vücutta yerleşmeden önce tanınıp, yok edilemezse, malign hastalık gelişebilir (3).

Kanser gelişiminde immün sistemdeki defekt, humoral (B hücresi) veya sellüler (T hücresi) sistemi ilgilendirebilir. Dolaşan T lenfositleri azalabilir, deri de geç aşırı duyarlılık reaksiyonu kaybolur (anerji), lenfosit transformasyonu azalabilir, in vitro mitojen veya antijen (ag) stimülasyonundan sonra mediatörlerin salınımı yetersiz olabilir. Bu olaylar tümör ilerledikçe devam eder, remisyonda ise bulguların tersine döndüğü gözlenmiştir (3,20,26,39).

Son yıllarda lipidler ve immün sistem ilişkileri konusunda incelemeler yapılmaktadır. Bu konuda yapılmış birçok hayvan ve insan deneyleri mevcuttur (1,3,7,9,10,12,13,17,27,28,29,30,32,41,44,48,53,59,61).

Lenfosit membranındaki lipidlerin önemi büyüktür. Membran proteinlerinin enzim ve reseptör aktivitesi, çevresindeki lipidin yağ asidi (YA) kompozisyonuyla düzenlenir. Ag(antijen) veya mitojen stimülasyonundan sonra, membran YA yapısının değişmesi, hücre içindeki olaylar için tetik vazifesi görür (3,41). Yine lenfositlerdeki kolesterol sentezi DNA (Deoksiribonükleik asit) sentezi için gereklidir (28,41). Kolesterol biosentezi ve alımının

LDL (Low density lipoprotein)'lerle yönetildiği sanılmaktadır. LDL için lenfositlerde spesifik reseptörler gösterilmiştir (27,41). LDL'nin bu immünregülatör etkisi hayvan ve insanlarda incelenmiştir. Normal şahıslarda mitojenik ve allojenik lenfosit stimülasyonunu in vitro inhibe eden LDL-In (inhibitör low density lipoprotein), hepatit B virüs infeksiyonu sırasında lenfositlerin E rozet fonksiyonunu bozan, RIF (rozet inhibe edici faktör) de serumun LDL grubu içindedir (9,12,13,17,31,53).

Bu araştırmaların ışığında, çeşitli sistem maligniteleri olan hastalarda, immün sisteminin bazı parametrelerini, serum lipidleri ve lipoprotein düzeylerini inceledik. Kanserli hastalardaki immün sistem bozuklukları ile lipoproteinler aasındaki ilişkiyi araştırmayı uygun gördük.

GENEL BİLGİLER

Tümöral gelişime karşı, insan organizmasının spesifik ve nonspesifik cevap mekanizmaları vardır. Enfeksiyon ajanlarından korunmada olduğu gibi, tümör rejeksiyonunda konakçının immün cevabı, homeostazın devamını sağlamayı amaçlar. Tümör hücreleri ile etkileşim sonunda homeostaz, ya tümör lehine veya konakçının lehine değişir (3,26).

Tümör oluşumunda; virüslerle mutasyon, kimyasal ve fiziksel faktörler ve radyasyonun etkisi vardır. Kanser hücreleri, diğer hücrelerin aktivitesini düzenleyen kontrol mekanizmalarına cevap vermez. Nicelik ve nitelik bakımından farklı tümör antiijenleri (ag) meydana gelir. Örneğin: Tümöre özgül transplantasyon ag.leri, virüse özgül V ve T ag.leri ve bazı fetal ag.ler bulunur. Tümör hücrelerinin ürünleri çok önemlidir, çünkü bu hücreler konakçının, kemotaksis, fagositoz ve makrofajlarla öldürülme, hücre sel immünite için gerekli mediatörlerin serbestleşmesiyle, lenfosit transformasyonu gibi savunma mekanizmalarından kaçarlar, (3,20,26,39).

İmmünolojik yetersizlik sendromları veya ilaçlara sekonder immüno supresyonu olan şahıslarda malignite insidansı yüksektir. Çocuklarda immünolojik yetmezliklerde lenforetiküler sistem, özellikle timusun malign hastalıkları sık görülür (3).

İmmün sistem defekti, humoral (B lenfosit) veya sellüler (T lenfosit) immüniteyi ilgilendirir (3,20,26).

Sellüler immüniteye blastojenik faktör, transfer faktör, immün RNA (ribonükleik asit) ve interferon, tümöre karşı cevapta önemli rol oynarlar. Yine sellüler immüniteye malign hücreleri tanıma ve öldürme yeteneğine sahip aktive makrofajların rolü de çok önemlidir (3).

Tümöre özgül antikorlar (ab) konakçıya zarar verir. Tümör hücreleri, kendilerine karşı oluşan ab'ları absorbe ederler veya tümörden salınan ag'lerle ag-ab kompleksi oluşur, ab nötralize olur. In vivo tümör IgG ile kaplıdır, klasik ag-ab reaksiyonu ile tümör hücresi lizis olur. IgG, tümör hücrelerine nonspesifik olarak bağlanırsa, tümör hücre yüzeyinde bulunan antiijenik determinantları bloke eder. Bu blokaj antiijenik tümörün immün sistem tarafından tanınmama mekanizmasını açıklamak için ileri sürülen bir teoridir (3,36). İnsanda glomerül kapillerlerinde tümör ag-ab kompleksi depolanmaları gösterilmiştir. Yine bu kompleksler in vivo makrofajla yönetilen immüniteyi de baskırlarlar.

Tümör ag'lerine karşı oluşan ab'lar hedef malign hücrelerini 2 yolla öldürürler:

- 1) Komplemana bağlı yol,
- 2) Komplemandan bağımsız, ab'a bağlı, hücre sel sitotoksik reaksiyon (3).

Kanserli hastaların büyük bir bölümünde, her dönemde, kanda fagositozu, kemotaksisi, hedef hücre öldürülmesini inhibe eden faktörler gösterilmiştir. Bunlar, ya tümör hücreleri, veya immün düzenleyici hücreler tarafından yapılırlar (3).

Kanserin ilerleme ve yayılması sırasında; interstisyel sıvı ve kana malign hücreler, hücre parçaları, membrana bağlı solubl ag. geçer. Bunlar lenfositleri nötralize eder ve spesifik ab.la birleşerek, tümör hücreleri bölgesinde efektif immün cevabı bloke edebilirler.

İlerlemiş kanser olgularında genel ve spesifik bir immün supresyon olur. Tümörün remisyonunda ise tümör membran ag.lerine bağlı spesifik ab. seviyeleri yükselir, plazmada blokan faktöre rastlanmaz. In vivo veya in vitro anerji yoktur. Tümöre özgül ag.lerin (TAA) ve blokan faktörlerin plazmada ortaya çıkması tümör ekzaserbasyonunu gösterir (3).

Bilindiği gibi immünglobülinler (Ig) serumun gama globulin fraksiyonunda bulunan globülinlerdir. 5 alt sınıfa ayrılırlar: IgG (İmmünglobülin G), IgM (İmmünglobülin M), IgA (İmmünglobülin A), IgD (İmmünglobülin D), IgE (İmmünglobülin E). Hepsinin ana birimi IgG'ye benzer. İmmünglobülin moleküllerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri birbirinden farklıdır (20,26).

Serumda en fazla bulunan Ig sınıfı (%80) IgG'dir. Normalde 800 - 1760 mg/100 ml. bulunur. IgG ağır zincirine gama zinciri denir.

IgA, serömüköz salgılarda en fazla bulunan immünglobülin sınıfıdır. Mukoza altında, lamine propriada bulunan plazma hücreleri tarafından en fazla yapılan gruptur. Barsak mukoza salgısında IgM ve IgG'ye oranla 20 kere fazla sentez edilir. Normalde serumda 93 - 445 mg/100 ml. bulunur. IgA sınıfı ab.lar üst solunum yolları ve barsak mukozası infeksiyonlarında, yüzeysel bağışıklıkta etkilidir.

IgM, IgG ve A'dan sonra serumda en fazla miktarda bulunur (71 - 280 mg/100 ml.) Mü ağır zinciri vardır, bu zincir 5 kangaldan oluşur.

İlkel omurgalılarda ilk görevsel ab, IgM'dir. Bireysel gelişmede de fetusda ilk yapılan ab.dur. Birincil bağışık yanıtta ilk bu sınıf Ig sentezlenir. B lenfositleri yüzeyinde ag.ile uyarım olmadan meydana gelir. IgM yapımı, daha sonraki uyarım sonucu IgG yapımına döner. Antijenik uyarımın ikinci haftasında, serumda IG/IgM oranı 5/1 iken, onbirinci haftada bu oran 150/1 olur (26,57).

IgD, serumda 1 mg/100 ml bulunur. Yeni doğanın B lenfositleri yüzeyinde D globülünü gösterilmiştir. Olgun olmayan B lenfosit yüzeylerinde en çok delta reseptörü vardır ag ile uyardan sonra IgD kaybolmaktadır.

IgE, normalde serumda 0.002 mg/100 ml. bulunur. 5 kangallı epsilon ağır zincirli bir immünglobülinidir. Atopik allerji ve parazitozda artar. F_C kısımları mastositlere yapışır.

Fare ve maymunlarda, insanda bulunan bütün immünglobülin sınıfları vardır.

Çeşitli malignitelerde humoral immünite göstergesi olarak immünglobülin miktarları incelenmiştir (4,33,45,49,54).

Hayvan deneylerinde TPA, farede deri kanseri yapan bir maddedir. Bu maddenin normal lenfositlerin Ig sekresyonunu inhibe ettiği görülmüştür. TPA yüzey Ig'lerini etkilememiştir (33).

Opat ve arkadaşlarına göre Malign lenfomada uzun süre remisyonda yaşayanlarda IgA artar, ileri devrede hastalıkta düşer (45). Halbuki solid tümörlerde, meme kanserinde (Ca) önce yükseldiği, hastalık ilerleyince daha yükseldiği görülmüştür.

Slater ve arkadaşlarına göre sekresyon yapan müköz membran kanserlerinde IgA artar (ör: kolorektal Ca) (54). Bu artış konakçının maligniteye erken cevabıdır ve iyi prognozu gösterir. Fakat hastalık ilerledikçe IgA düşer, prognoz kötüleşir diye bilinmektedir. Bu Ig, antitümör reaksiyonla sentez ediliyor (45). Malign lenfomada ileri devrede IgM azalır. Viral partiküllerin lenf bezlerindeki hücrelere girerek onların IgM yapma yeteneğini bozduğu düşünülüyor (45).

Reid'in bir çalışmasına göre A. lenfoblastik lösemide (ALL) tanı konduktan 1 ay sonra IgG ve A seviyesi düşer, 6 ay sonra düşüş durur, IgG parsiyel olarak düzelir (49).

Kr. lenfositler lösemide (KLL) hastalık ilerledikçe immünglobülinler (IgG ve A) düşer, kemoterapi ile düşüş artmıştır (Ben-Bassot ve arkadaşları, 4).

IgM artışı immün sistemin humoral kolunda yeni bir stimülasyonu gösterir. ALL'de başlangıçta, kolorektal Ca'da ileri evrede artar (49,54).

Insan T lenfositleri, koyun eritrositleri için spesifik yüzey reseptörü taşırlar, bu yolla lenfositlerin yüzeyine yapışır (E Rozet testi). Bu reseptör, T hücre ayrımı için en güvenilir işarettir (57,62).

Bu reaksiyon ısıya bağlıdır ve az ısı (+ 4°C de) ile uzun süre inkübasyon gerekir. Bazı T hücreleri hızlı rozet yapar. (Aktif rozet) Thücre kaynaklı lenfoblastlarda E rozet kapasitesi artmıştır.

Normal erişkinlerde periferik lenfositlerde rozet yapma oranı farklı serilerde değişiklikler gösterir. %65 ± 13, %78 ± 7 dir. Aktif rozet: %28 ± 6.5.

Bu reaksiyon için canlı lenfositler ve yüzey reseptörü gerekir.

Malign lenfomalı hastalarda absolu lenfosit sayısı, kontrollerle aynı olmasına rağmen, uzun yaşayan grupta absolu E rozet değerleri ve aktif E rozet düşük sayıdadır (45,50).

Fuks ve arkadaşlarının bir çalışmasında, Aktif Hodgkin hastalığında E rozet testi yapan hücrelerin oranının düştüğü bulunmuştur (%21-77) (21). Bu hastaların serumundaki bir faktör, T lenfositlerinin yüzeyini maskeler, bu etki reversibldir, başka serumlarla kalkar. Diğer karsinomalarda böyle bir faktör

yoktur. Bu acaba RIF (rozet inhibe edici faktör) ile aynı mıdır bilinmiyor (21).

T cell ALL'de E rozet oranı %11-32 arasında bulunmuştur.

T cell KLL'de rozet testi müsbettir, Lösemili T hücrelerinin E rozet için yüzey işaretleri taşıdıkları gösterilmiştir. Lenfoproliferatif hastalıklarda T lenfositlerinin rozet yapımı bozulmuştur (5,6,50,57).

İmmün cevabın başlaması, yabancı immünojen yapısının B ve T lenfositlerdeki spesifik reseptörlerce bilinmesi ile olur. B hücrelerindeki ag. bağlayan reseptör immünglobülin-dir (3,40). Immünglobülin reseptörleri membranda yerleşirler. İnsanda ve diğer hayvan türlerinde en sık rastlanan IgM reseptörleridir (11,18,20,26,62). B lenfosit yüzeyindeki immünglobülin değerleri farklı kaynaklara göre değişir.

Normal değerler (Fudenberg) (20)

<u>Yüzey Ig</u>	<u>Ort %</u>	<u>Sınır</u>
Total Ig	21	16-28
IgG	7,1	4-12,7
IgA	2,2	1- 4,3
IgM	8,9	6,7-13
IgD	6,2	5,2-8.2
IgE	-	-

IgD, IgM taşıyan hücrelerin %50 sinde vardır. Erişkinde IgD + IgM birlikte görülmesi oranı %3 tür, farklı serilerde bu oran %70'e kadar çıkmaktadır (11,43,47). IgA taşıyan hücreler

IgM'li hücrelerin %10-20 si kadardır. Yüzey IgD (s IgD), IgA ve IgG olan hücrelerde olmaz.

Yüzey Ig'leri (sIg), ne çok sıkı, ne de çok gevşek olarak bağlıdırlar. Radyoaktif işaretli veya fluoresein işaretli anti Ig serumuyla reaksiyona girerler, yüzeyde değişiklikler olur. Eğer reaksiyon düşük ısıda (+ 4°C) ise işaretli materyal, hücre yüzeyinde diffüz olarak görülür, sIg üniform dağılmıştır denir. Isı arttıkça materyal benek veya yamalı bir görünüm alır. Yama oluşumu hücre metabolizmasından bağımsızdır, ab. un 2 değerliliğine bağlıdır (ör: F(ab')₂). Bu reaksiyon reseptörlerin çapraz bağlanmasına bağlıdır. Kısa bir süre sonra işaretli materyal hücrenin bir kutbuna çekilir. Bu şekilde materyalin hücrenin bir ucunda toplanmasına kep oluşumu denir. Kep oluşumu enerjiye bağlıdır. Kep'in içeri alınmasından sonra materyal veziküller halinde görülür. Yeni reseptörler sentezlenene kadar bir süre, yüzeyde Ig görülmez. Bu fenomen özellikle B hücreleri, multivalen ag. le birleşince görülmüştür (3).

Bazıları bu olayların, immün cevabın başlaması için gerekli hücre diferansiasyon ve proliferasyonu için tetik rolü olduğunu, bazıları sadece ag. fazlasını hücre yüzeyinden atmada görevli olduğunu düşünüyorlar.

T hücrelerinin yüzeyinde Ig çok az miktarda bulunmuştur, fakat bunun T hücresi tarafından mı yapıldığı, yoksa B hücrelerinden mi alındığı belli değildir. T'deki bu Ig aynı olmamakla birlikte mü zincirine benzer (IgM alt grubu) (3,40).

Reseptör taşıyan hücrenin antijenik stimülasyonu sonucu ab. yapan plazma hücresi oluşur (40).

sIgD lösemik hücreler ve diğer zayıf diferansiye hücrelerde bulunur. Pür IgD çok seyrekdir. Olgunlaşmamış B hücrelerinde IgM + IgD bulunur. IgD, Ig'lerin filogenetik evriminde erken sınıftır. İnsanda sIgD'nin fonksiyonunun kesin olmamasına rağmen hayvanlarda (farelerde) esas görevinin a.g.i tanıma, immün cevabı başlatma ve immüitenin düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir. sIgD ve sIgM koordine çalışarak B hücre aktivasyonunu sağlarlar. Yani sIgD humoral cevapta tetik rolü oynar. (Mosier ve arkadaşları, 43). Hücreler olgunlaştıkça sIgD kaybolur, demekki artık indüktif fonksiyona gerek kalmamıştır (11,43,47, 60,63).

Farede yüzeyde IgM ve D olan B hücreleri 3 tip ab salgırlarlar: IgM, IgG ve A. Yüzeyde IgG olan B hücreleri genellikle IgG salarlar. Barsakla ilişkili lenfoid dokudaki B'lerin çoğu IgA salarlar, bunların yüzeyinde IgM veya D bulunmaz (23).

Malign hastalıklarda sIg lerinin tipi ve miktarında değişiklikler olur. Bu konu, son yılların çok ilgi çeken bir araştırma konusudur. Henüz inceleme safhasındadır.

Burkitt lenfoma da yüzey reseptörleri IgM ve IgG yapıındadır. Bazen çok düşük sayıdadır. Hodgkin'de Reed Steinberg hücrelerinde IgG gösterildi. (B hücre kaynaklı?) (57,62).

ALL de yüzey IgM çok azdır veya yoktur. Birçok lenfoblastlarda T veya B hücre işaretleri yoktur (akut myelositer lösemi) AML de yüzey Ig bulunmamıştır. (Gupta ve arkadaşları, (6,25,28).

KLL de sIgM miktarı azalır (57).

Lenfoma hücrelerinde, yüzeyde en sık bulunan IgM'dir. Sonra IgG gelir. IgA seyrekdir. Lenfomanın sitolojisiyle yüzeydeki immünglobülin tipi arasında ilişki yoktur. İncelemlerde Diffüz iyi diferansiye lenfositik lenfomada küçük lenfositlerin üzerindeki reseptörler diğer lenfomalar ve normal B lenfositlerinden az bulunmuştur (5,47,50,57).

Yüzey immünglobülinleri pre B hücresi ve plazmositte bulunmaz (Bowman ve arkadaşları) (6,47).

Çalışmamızda serum proteinleri ve lipoproteinlerini de inceledik. Literatürde malign hastalıklarda serum proteinleri ve lipoproteinleri değişiklikleri yayınlanmıştır.

Normal insan serumu proteinleri 5 esas elektroforetik banddan oluşur; Albumin, alfa₁ globülin, alfa₂ globülin, beta globülin ve gama globülin.

Protein elektroforezi yöntemi, özellikle multiple myelom ve Waldenström makroglobülinemisi gibi paraprotein hastalıklarında tanıda değerlidir. Bu hastalıklarda gama globülin bölgesinde pik görülür. İmmünglobülinler beta bölgesi ve bazen alfa bölgesine de uzandığından immünglobülinleri ilgilendiren paraprotein hastalıkları gama dışında bu bölgelerde de görülebilir (20).

Özellikle gastrointestinal sistemden veya başka bir sistemden protein kaybı varsa, karaciğerde sentez bozulmuşsa, beslenme bozukluğu varsa hipoproteinemi görülür.

Yalnız albuminde azalma birçok KC (Karaciğer), böbrek veya gastrointestinal sistem hastalıklarında veya yanıklarda olur. Karaciğer hastalıklarında albumin/globulin oranı küçülür ve ters döner.

Alfa₁ globulin azalması α_1 antitripsin eksikliğini gösterebilir, artışı da birçok inflamatuvar hastalıklarda akut faz reaksiyonunu gösterir, neoplazmlarda da artar.

Alfa₂ artışı özellikle nefrotik sendrom veya serumda hb-haptoglobulin artışıyla olan hemoliz durumlarında görülür.

Elektroforez genellikle serum protein anormallikleri hakkında fikir verir. Değişen protein fraksiyonununun sebebini bulmak için spesifik kantitatif biokimyasal veya immünolojik testler yapılmalıdır (20).

Serum lipoproteinleri; kolesterol (serbest ve esterifiye), fosfolipid, trigliserid ve suda erimeyen lipidleri plazmada kolloidal süspansiyon halinde tutmak için proteinden meydana gelen makromoleküler agregatlardır. Büyüklük ve dansitelerine göre santrifüjle ayrılabilirler.

5 esas lipoprotein bölümü vardır (Jones) (34), Kuo) (38).

- 1) Şilomikronlar
- 2) VLDL: Çok düşük dansiteli lipoproteinler (Prebeta)
- 3) LDL: Orta derecede düşük dansiteli lipoproteinler
- 4) LDL: Düşük dansiteli lipoproteinler (Beta): Esas kolesterol taşıyan lipoproteinlerdir.

5) HDL: Yüksek dansiteli lipoproteinler. Dokudan kolesterolü ayırırlar (34,38).

LDL'de 6 subgruba ayrılır (Shen, Krauss) (52), Bu subgruplar arasında molekül ağırlığı, ultrasantrifüj, flotasyon hızı, hidrate dansiteler farklıdır. LDL_{4,5} ile ateroskleroz arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (52).

Lipoprotein yapısındaki anormalliklerin tanınması için tüm serumun kolesterol ve trigliserid seviyelerinin bilinmesi lazımdır. Sekonder hiperlipemiler, primer genetik anormalliklerden daha sık görülür (24,38).

LDL artışı veya kolesterol artışı aterogenezde rol oynar. Familyal hiperkolesterolemi tip 2 de spesifik LDL reseptör disfonksiyonu vardır. HDL kolesterolün dokulardan, belki de damar duvarındaki ateromatöz lezyonlardan ayrılmasını kolaylaştırır (antiaterojenik). LDL ve VLDL'yi azaltmak, HDL'yi yükseltmek ateroskleroz için koruyucudur. Diyet tedavisi HDL için etkisizdir. LDL kolesterolünü düşürmek için faydalıdır (59).

Normal insanda plazmada HDL kolesterolü ile total kolesterol arasında zayıf, LDL kolesterolü ile total kolesterol arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon vardır. HDL kolesterolü ile trigliserid ve VLDL kolesterolü arasında negatif bir korelasyon vardır, demek ki HDL kolesterol seviyeleri kısmen VLDL katabolizmasının etkinliğini gösterir. Bu ilişkiler cinsiyet ve yaşa bağlıdır (35).

Yağ asitleri ile immünitinin ilişkisi : (41)

Lenfositlerde belli miktarda yağ asidi (YA) vardır ama esansiyel YA'leri sentezlenemediğinden dışardan verilmesi gerekir. Esansiyel YA'leri: Linoleik A, araşidonik A'dir. Bu asitler, lenfosit membranındaki fosfolipidlerin esas parçalarıdır. Lenfosit membranında; proteinler ve fosfolipidler vardır. Membran dinamik bir durumdadır, membran lipidlerinin bir kısmı, sürekli olarak sıvı duruma geçerler (Meader) (41).

Membran akıcılığını birçok faktör düzenlerse de esas olarak doymamış YA/doymuş YA oranı düşük ise membran daha az akıcıdır.

Membrandaki ag. reseptörleri, doku uygunluk antijenleri (HLA ag.leri)nin özel immünolojik önemi vardır. Membran proteinlerinin enzim ve reseptör aktivitesi, çevresindeki lipidin YA kompozisyonuyla düzenlenir.

Lenfositler, ag veya mitojen (fitohemaglütinin; PHA) veya concanavalin A (con A) ile stimüle edildiklerinde membranın fosfolipid YA kompozisyonu değişir. En önemlisi 2 pozisyonundaki araşidonik asit artar. PHA ile stimüle lenfositlerde fosfolipiddeki YA turnover'i artar. Stimülasyondan sonraki YA kompozisyonunun değişmesi, bu hızlı turnover'a bağlanmaktadır. Stimülasyondan sonra, birçok enzimlerin aktiviteleri değişir, acil transferaz aktivasyonu, mitojen bağlanmasının sonucudur.

Lenfosit stimülasyonundan kısa bir süre sonra membran YA kompozisyonunun değişmesi lenfosit için primer tetik işaretidir (3). Membranın nükleozidlere, amino asitlere veya

şekerlere permeabilitesi artar. Ca^{++} veya K^+ un geçişi hızlanır. Mitojen eklenmesinden sonra membran akıcılığı artar. Bu membran değişikliklerinin intrasellüler olayları nasıl etkilediği konusunda birtakım açıklamalar yapılmıştır. Bunlardan en uygunu, sekonder mesenger olan siklik nükleotidlerin, protein kinaza bağlı aktivasyonu ile olan teoridir. Bir kısım genler cAMP (3'5' siklik adenozin monofosfat) yi yükseltir, diğerleri bu etkiyi antagonize eder. Mitojen stimülasyonundan sonra intrasellüler cAMP azalır fakat cGMP (siklik guanozin monofosfat) seviyesi 50 kat artar. cAMP seviyesini arttıran ajanlar mitojenle uyarılan lenfosit proliferasyonunu baskırlar. intrasellüler cAMP ve cGMP seviyeleri gen kontrolündedir. cGMP artınca depolanmış materyalin sekresyonu için gerekli tübülinden mikrotübül olur, cAMP artınca mikrotübül depolimerize olur.

Ca^{++} iyonu, cAMP birikimi için intrasellüler süreçte rol oynar. Mediatör salınımı da siklik nükleotid sistemin kontrolündedir (3).

Stimüle lenf nodu hücrelerinin yüzeyinde ve arasında serbest YA'leri çok artmıştır. Stimüle lenfositler serbest YA salırlar (in vitro) (41).

Serbest yağ asitleri, tüm hücre tiplerinde önemli bir litik olaya sebep olurlar. İmmün cevap sırasında serbest YA'lerinin serbestleşmesi, lenfositlerin tümör hücresi dahil, diğer hücreleri öldürme mekanizmalarından biridir.

Diğer hücre tiplerine kıyasla lenfositler, en yüksek konsantrasyonda serbest YA taşırlar.

Lenfositlerde hormon reseptörleri vardır. YA metabolizmasını bu hormonlar yönetir.

Kolesterol, memelilerde plazma membranında en çok bulunan bir maddedir, fonksiyonu membran akıcılığını ayarlamaktır (41).

Lenfositlerde serbest kolesterol ile serbest YA arasındaki iyi bir korelasyon vardır. Kolesterol esterleri, lenfoid hücrelerin serbest YA kaynağıdır, serbest YA'leri kolesterol seviyelerini kontrol eder, kolesterol seviyesi de serbest YA konsantrasyonunu kontrol eder.

Lenfositler tarafından kolesterolün biosentez ve alımının LDL'lerle yönetildiği, LDL için lenfositlerde spesifik reseptörlerin (41) olduğu yapılan deneylerde gösterilmiştir (Heiniger, Ho ve arkadaşları) (28,30).

T lenfositleri proliferere ve diferansiye olmak için stimüle edildiklerinde asetattan kolesterol sentezlerler. Sterol sentezi, PHA ile uyarıdan sonra DNA fazına girmeden (S fazı) olur. Bu faza girmeden yapılan inhibisyonla DNA sentezi yapılamaz (28).

Kolesterol sentezi, kolesterolün kendisi tarafından hız sınırlayıcı enzim olan "3OH, 3 metil glutaril CoA redüktaz" ile feed back mekanizması ile ayarlanır.

Kolesterolün sentezi, kolesterolün oksijenlenmiş deriveleri ile spesifik olarak inhibe edilir. Böylece DNA sentezi

ve hücre büyümesi bozulur. Na-K pompasında değişmeler, endositoz depresyonu, yüzey reseptörlerine bağlanma bozulur, hücre-hücre ve hücre-substrat yapışkanlığı azalır ve mikrovilluslar kısmen kaybolur. Yani çoğalan lenfositlerde, kolesterol sentez cevabı hem yeni membran materyali, hem de DNA sentezi için gereklidir.

Makrofaj membranında YA kompozisyonunun değişmesi ile fagositik aktivite etkilenir.

Prostoglandin E_2 (PGE_2), B hücre fonksiyonunu bozar. In vitro dalak hücrelerinin veya anpürifiye insan periferik lökositlerinin antijenik stimülasyonunu takiben PG sentezi artar (41).

Demek ki kolesterol sitotoksik T lenfositlerinin kritik bir membran komponentidir ve kolesterol sentezi bu hücrelerde önemli rol oynar, hatta lipoproteine bağlı kolesterol varlığında da önemlidir (59).

Lösemik hücrelerde sterol sentezi masif olarak artar. AML de 50 kat, ALL de 15-20 kat artar. Lösemide sterol sentezinin artışının önemi bilinmiyor, bu, serum kolesterol seviyeleri ile ilişkisizdir. Lösemik hücrelerin membranlarının daha akıcı olduğu görülmüştür (59).

Lösemik hücreler, oksijenize sterollerle kolesterol sentezi inhibisyonuna normal hücreler kadar hassastır, demekki feedback mekanizmasında önemli bir bozukluk yoktur.

Son 4-5 yılda lipoproteinlerin immünregülatuar fonksiyonları tanımlandı. Lipoproteinler, özellikle tümöre karşı ko-nakçının lenfoid fonksiyonunu düzenlerler (17).

Primer tip 4 (VLDL yüksek) ve tip 5 (VLDL, şilomikron yüksek) hiperlipoproteinemide ³H timidinin kültürdeki mononükleer hücrelerle birleşmesi inhibe olur. Waddel ve arkadaşlarına göre inhibitör etki, şilomikron ve VLDL ile ilgilidir. Bu iki lipoprotein ya membran düzeyinde, membranın yapısını değiştirerek veya hücreye girip metabolizmasını bozarak lenfoproliferasyonu engellerler (61).

Daha önce de bahsedildiği gibi lenfositlerde LDL resleri saptanmıştır. LDL insanda aktive hücrelerde mitojenle olan cevabı, kalsiyum birikimini inhibe ederek baskılar. Kalsiyum birikimi cGMP sentezi ve fosfolipid turnover'ini bozar. LDL endotel hücrelerine bağlanır, hücrelerin trombosit agregasyonunu inhibe etmesini bozar deniyor (27,41).

Chisari, Edgington ve arkadaşları insanda hepatit B virus infeksiyonu sırasında T lenfositlerinin E rozet fonksiyonunun bozulduğunu gösterdiler. Serumdan RIF (rozet inhibe edici faktör) denilen LDL grubu bir faktör izole edilmiştir. Lenfositlere bağlanarak, hücre içi olayların değişmesine, sekonder E rozetin bozulmasına yol açar. Lenfositlerde RIF için reseptör saptanmıştır. RIF hafif derecede mixed lenfosit reaksiyonlarındaki cevap kapasitesini bozar. Hodgkinde de RIF'e benzer, rozet fonksiyonunu inhibe eden bir lipoprotein bulunmuştur (9,17).

Curtiss ve Edgington, insanda LDL subgrubu olan, LDL-In (inhibitör low density lipoprotein)'i izole ettiler (12,13,17, 31,53).

LDL-In mitojenik ve allojenik lenfosit stimülasyonunu in vitro inhibe eder. Normal insanlarda bulunur. %20-25 protein, %78-80 lipid içerir. Lenfosit aktivasyonunun indüktif fazı ile ilgili metabolik olayları etkiler.

LDL-In'e hücre yüzeyinde reseptörler vardır, bunlar RIF reseptörlerinden farklıdır (14).

LDL-In in vivo bioregülatuar etkilidir, insan lenfositlerinin lectin ve allojenik hücrelere proliferatif cevabını kuvvetle inhibe eder. Mixed lenfosit cevabını da efektif olarak inhibe eder. Bu etki LDL'in kolesterol sentezini sağlayan etkisinden bağımsızdır (14).

Fibroblast kültürlerinde hücreler LDL'den kolesterol almak için (membran sentezi için) yüksek afinite ve spesifik LDL reseptörleri kullanırlar. Reseptöre bağlanan LDL içeri alınır ve lizozomlara gider, orda protein ve kolesterol esterleri komponentlerine hidroliz edilir. Sonuçta serbest kolesterol lizozomu terkeder, lizozom dışı hücre kompartmanında membran sentezinde kullanılır. Ekzojen kolesterol kaynağı olmayınca büyüyen hücreler LDL reseptörlerini maksimal sentez etme yeteneği kazanırlar, sterol ihtiyacı artar. Fibroblastlardaki LDL reseptörleri lenfositlerdekinin aynıdır (30).

Lenfositler LDL res. yapımı, LDL'nin hücreye alınıp parçalanmasını idare ederler. Endotel hücresindeki sterol sentezini de etkilerler (29).

LDL membran boyunca üridin ve timidin taşınımını erken olarak bozar, membran permeabilitesindeki bu değişiklikten sonra, geç devrede DNA sentezi inhibe olur, mitotik oran düşer. Büyümenin inhibisyonu reversibldir (32).

Normal ve hiperkolesterolemik şahıslarda LDL metabolizmasının çoğu (%66-91) reseptörden bağımsız yolla olur. Ekstra vasküler havuzun en önemli kısmı karaciğerdir. Karaciğer, aktif olarak LDL'i yönetir, apoproteini ayırır. Tavşanda da reseptörden bağımsız katabolizmada RES etkili bulunmuştur (Packard ve arkadaşları) (46,55).

Fare serumundaki tüm lipoproteinler mitojenle stimüle edilmiş lenfosit proliferasyonunu inhibe ederler. Hsu, Kuo-hom'a göre faredeki esas inhibitör HDL'dir (31).

LDL kanser hücrelerinde 30H, 3 metil, glutaril CoA redüktazı baskılar. Progesteronla bu baskı kalkar (22).

İnsanlarda makrofajlarda da aktif LDL reseptörleri vardır (19). Dolaşımdan temizlenen %50-60 LDL reseptörsüz yol izler.

Nydegger, Butler ve arkadaşları, kanserli hastalarda alfa₁ lipoprotein, fosfolipid, kolesterolü normallerden düşük bulmuşlardır. Bu düşüş, tümörün yaygınlık derecesi, tedavi ile ilgili değildir. Trigliseridler, esterifiye yağ asitleri ve beta lipoproteinler kanserlilerde normallerden farklı bulunmuştur (1,44).

Alfa₁ lipoproteininin düşüş sebebi; sentez azalması, katabolizma artması, gastrointestinal sistem neoplazmlarında barsaktan protein kaybıdır. Fosfolipidi taşıyan alfa₁ lipoprotein olduğundan o da azalır. Tümör metabolitleriyle KC de kolesterol sentezi inhibisyonu ile kolesterol, serumda düşük bulunur.

Alfa₁ lipoprotein kansere karşı koruyucudur, o azalınca kanser gelişmesi kolaylaşır. Kanserin erken teşhisinde faydalı bir parametre olabilir denmektedir (1,44).

Barclay ve arkadaşlarının 5 yıl süren bir çalışmasında HDL₂, kanserli hastalarda kontrollerden düşük bulunmuştur. Ayrıca ailede kanser hikayesi olan HDL₂ si düşük normal kişilerde sonraki takiplerde kanser geliştiği gözlenmiştir. Demek ki HDL₂ si düşük olanlar kanser gelişmesine aday oluyolar (1).

VLDL'nin fizyolojik konsantrasyonları bile, mononükleer hücrelerdeki mitojenik ve allojenik hücre stimulusları ile DNA yapımını önler. Ailede kanser hikâyesi varsa VLDL konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Böylece VLDL'de immünregülatör lipoproteinler sınıfına girmiştir (Chisari ve arkadaşları) (10).

Roska ve arkadaşları farelerde üremideki immünite bozukluğunu da yeni bir VLDL grubuna bağlamaktadırlar (48).

Farelerde fazla miktarda doymamış yağla beslenenlerde lenfositlerin CoA ile blastogenezisi inhibe olur. Kollmorgen ve arkadaşları, serumdaki inhibitör faktörlerden biri lipoprotein yapısındadır demişlerdir (35). Yine farelerde kanserojen verildiğinde, birlikte doymamış yağlı diyet de verilirse. kolesterol seviyesi

düŒer, katı yağla beslenenlerden daha fazla oranda kalın barsak tümörü görülmüŒtür. (Broitman ve arkadaşları) (7), DoymamıŒ yağlar, kolesterolü düŒürür, fekal nötral ve asit steroller artar. Demek ki PUSF (doymamıŒ yağ asitleri) immünosupressiftir (7,59). DoymamıŒ yağ asitleri ile üç fraksiyondaki kolesterol düŒer, her fraksiyondaki apoprotein de genellikle kolesteroldeki düŒmeyle orantılı olarak azalır (34,58).

Hiperlipidemi makrofaj fonksiyonunu da etkiler. Diyetle doymamıŒ YA oranı fazla ise, T hücrelerinin mitojen stimülasyona cevabı, blast transformasyonu, makrofajın fagositik aktivitesi inhibe olur (Vitale, Broitman) (59).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma kapsamına, 1984 Şubat-Mart tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, İmmünoloji, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi Bilim dallarında yatarak tetkik edilmiş ve biopsi ile histopatolojik olarak malignite tanısı almış 21 hasta ile, 15 hiçbir hastalığı olmayan kontrol kişiler alındı.

Hasta grubu; yaşları 15-45 arasında olan 10 kadın ve yaşları 14-46 arasında olan 11 erkek hastadan oluşmaktadır. Hastaların tümüne tanı; ilgili doku veya organın histopatolojik incelenmesiyle konmuştur.

Hastalar içinde ALL tanısı olan 4, AML; 1, KML: 1, Hodgkin Hastalığı: 1, NonHodgkin Lenfoma: 3, Tiroid Ca: 2, Meme Ca: 2, Özofagus Ca: 1, Mide Ca: 1, Akciğer Ca: 1, Sürrenal Ca: 1, malign melanom tanısı olan 1 hasta vardı. Bu çeşitli sistem maligniteleri olan olgularda, hastalığın yaygınlık derecesi farklı idi Tablo I.

Bu hastaların 8'ine laparotomi yapılmıştır. Bunlardan 6'sına cerrahi girişim dışında spesifik bir tedavi yapılmamıştır. 2 hastaya operasyon sonrası radyoterapi yapılmıştır.

Çalışma için kan alındığı sırada 8 hasta tedavi alıyordu. Bunların 6'sı sitostatik tedavi, 1'i radyoterapi, diğeri de steroid alıyordu. Geriye kalan 13 hasta, Çalışma sırasında tedavi almıyordu, fakat bu grupta da 2 hasta, daha önce uzun süre

TABLO : I

HASTA GRUBU

Adı Soyadı	Yaş Cins	Klinik Prot.No	TANI ve Histopatolojik, tipi	Kemik iliği veya Biopsi prot:	Kan alındığı sırada Tedavili/ tedavisiz	Atlede Kanser	Beslenme Katı Yağ-sıvı Yağı	
C.K	28 E	44/ K-203	ALL	11923	-	-	K+S	
A.A	19 K	515/ 37131	ALL	11431	+	-	K+S	
A.A	14 E	46/ A-178	NonHodgkin Lenfoma	Mixed tip (lenfositik- histiositik tip)	487	+	-	K+S
M.K	40 E	545/ 32460	Malign Melanom	775	+	-	K+S	
S.D	24 E	55/ D-211	NonHodgkin Lenfoma	Histiositik tip	10666	-	+	K+S
A.Y	14 E	44/Y-76	ALL	726	+	-	K+S	
M.Ö	44 K	61/B-19	Meme Ca	İnfiltratif Lobüler Ca	10142	-	-	K+S
E.Ö	38 K	644/ 0-143	Meme Ca	İnfiltratif duktal Ca	11298	-	-	K+S
Y.Ç	45 E	722/ C-164	Mide Ca	Leiomyoblas- toma	21055	-	-	K
S.E	15 K	83/ E-333	ALL	2380	-	-	K+S	
A.U	46 E	66/U-80	NonHodgkin Lenfoma	Lenfositik-pro- lenfositik tip	167	+	-	K+S
G.T	45 K	780/ T-126	Rektum Ca	Müsinöz Ca	11553	-	-	K+S
B.S	27 K	33/S-44	Sürrenal Ca	12294	-	+	K+S	
E.S	38 K	72/S-204	Hodgkin Hast.	Lenfositten yoksun tip	524	+	-	K+S
A.K	30 E	76/K-327	KML	1738	+	-	K+S	
S.O	35 E	922/ 0-159	Tiroid Ca	Papiller Ca	11681	-	+	K+S
İ.A	36 E	85/A-324	AML	2031	-	-	K+S	
E.Ç	17 K	18826/ C-242	Özofagus Ca	Adenokarsinom	86	-	-	K+S
ND	45 E	97/D-368	Akciğer Ca	Yassı Hücreli Ca	18520	+	-	K+S
L.S	38 K	1152/ S-274	Tiroid Ca	Medüller Ca	3008	-	-	K+S
M.D	29 K	1301/ D-448	Rektum Ca	Taşlı yüzük hücreli Ca	16528	-	+	K+S

sitostatik tedavi almıştı. 2 hastaya da radyoterapi yapılmıştı, ama kan alındığı sırada bu tedaviler kesilmişti.

Hasta grubunda 1 hastada allerjik rinit vardı. Bunun dışında hiçbir olguda, immünsistemi tümör dışında değiştirebilecek infeksiyon hastalığı, parazitoz, hipersensitivite reaksiyonu veya başka bir hastalık yoktu.

21 hastanın 4'ünde ailede kanser anamnezi vardı.

Beslenme şekilleri genellikle uniformdu. Mide Ca'lı bir hasta yalnız katı yağla besleniyordu. Bunun dışındakiler katı + sıvı yağı birlikte kullanıyorlardı.

Kontrol grubunda; yaşları 23-28 arasında olan 6 kadın ve yaşları 22-31 arasında olan 9 erkek vardı Tablo II.

Kontrol grubunda 3 kişinin ailesinde kanser olduğu öğrenildi.

Normallerden biri yalnız katı, diğeri de yalnız sıvı yağ ile besleniyordu. Bu 2 kişi dışındakiler katı ve sıvı yağı karışık olarak kullanıyorlardı.

Bu çalışmaya hasta ve kontrol olarak 46 yaşın üstündeki şahıslar alınmadı. İleri yaşla artan lipoprotein değişiklikleri ve immünite bozukluklarının araştırmanın sonuçlarını değiştirmesine özen gösterildi.

Hastalardan sabah saat 8.00 de aç karnına, E Rozet ve yüzey immünglobülinleri için 5 cc heparinli, diğeri biokimyasal testler için 8 cc venöz kan alındı.

TABLO : 2

KONTROL GRUBU

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş Cins	İnfeksiyon Parazitöz Allerji	Ailede kanser	Beslenme Katı yağ (K) Sıvı yağ (S)
1	O.K	30 E	-	-	K + S
2	Ü.Ö	28 K	-	+	K + S
3	G.A	24 K	-	-	K + S
4	S.K	23 K	-	-	K + S
5	A.S	26 E	-	-	K
6	Z.A	31 E	-	-	K + S
7	B.C	22 E	-	-	S
8	S.E	23 E	-	-	K + S
9	M.B	30 E	-	-	K + S
10	D.D	28 K	-	+	K + S
11	N.E	27 K	-	-	K + S
12	H.T	29 E	-	-	K + S
13	Z.S	22 E	-	+	K + S
14	H.Ö	24 K	-	-	K + S
15	B.I	24 E	-	-	K + S

Serum immünglobülinleri miktar tayini:

2 cc venöz kanın serumu ayrıldı. Behring Werke firmasından temin edilen IgM, G, A plaklarındaki çukurcuklara 5 µl serum kondu. Oda ısısında 48 saat, immünglobülin M ise 80 saat bekletildi. Meydana gelen zonlar, özel cetveliyle okundu. Miligram/100 ml. cinsinden değerlendirildi.

Lenfosit yüzey immünglobülinleri ve E rozet testi için lenfositlerin ayrılması gerekir.

- Lenfosit ayrımı:

5 ml. heparinli kan yarı yarıya (5 ml.) PBS (fosfat-buffer saline, tampon solüsyon, pH: 7.2) ile karıştırıldı. İki konik santrifüj tüpüne, 3'er ml. ficoll-paque (d: 1.077 gr/lt) kondu. Bunların üzerine PBS ile dilüe edilmiş, 5'er ml. kan pastör pipetiyle dikkatlice tabakalandırıldı. 40 dakika 400 g de çevrildi. Lenfosit tabakası pastör pipetiyle başka bir tüpe ayrıldı.

- Yüzey Immünglobülinleri:

Lenfositler 37°C deki %2'lik FCS (fetal calf serum)'lu PBS ile en azından 3 kere yıkandı. $2-4 \times 10^6$ /ml. sayısına ayarlanmış lenfositlere, 1/4 oranında %0.02 NaN₃ ile dilüe edilmiş fluoreseinle işaretli antiserumlar eklendi. Bu antiserumlar; Anti IgA, Anti IgM, Anti IgG ve Anti IgA + M + G şeklindedir. 50 µl fluoreseinle işaretli antiserum + 100 µl lenfosit süspan-siyonu şeklindeki karışım hazırlandıktan sonra, 45 dk. buz banyosunda inkübe edildi. Inkübasyonun sonunda hücreler 3 kere

+ 4°C deki %5'lik FCS'lu PBS ile yıkandı. Son yıkamadan sonra, üstteki kısım atıldı. Dipteki kısım, (hücre peleti) 1 damla tamponlanmış gliserinle süspansiyon yapıldı. Bu süspansiyon temiz bir lama konarak, lamelle kapatıldı. Lamel kenarları preparatın kurummasına engel olmak için tırnak ojesiyle kapatıldı.

İmmün fluoresein mikroskopta 400 hücre sayılarak boya alan lenfositlerin yüzdesi verildi.

- E Rozet Testi:

Ayrılan lenfositler mililitrede 4×10^6 'ya ayarlandı. 3 kez PBS ile yıkanmış koyun eritrositleri %2'lik FCS'lu PBS de 1/10 oranında dilüe edildi. 0.25 ml. lenfosit süspansiyonu üzerine 0.25 ml. dilüe edilmiş koyun eritrositleri eklendi. Bu karışım 5 dk. 37°C de inkübe edildi. 100 g'de 5 dk. santrifüj edildi. Buz banyosu içinde + 4°C de 24 saat bekletilerek, bu sürenin sonunda tüp, hafifçe karıştırılarak temiz bir lam üzerine bu süspansiyondan 1 damla kondu, üzerine lamel kapatılarak ışık mikroskobunda bakıldı. Çevresinde en azından 3 koyun eritrositi olan lenfosit, müsbet kabul edilerek 200 hücre sayıldı. Sonunda değerler, yüzde E rozet olarak verildi.

- Protein Elektroforezi:

2 cc venöz kanın serumu ayrılarak, selüloz asetatlı elektroforez kağıdına özel aplikatörü ile tatbik edildi. 225 Volt'da 20 dk. elektrik akımı verilerek proteinlerin hareket etmesi sağlandı. 10 dk. Ponceau-S boyasında bekletildi. Asetik

asitle yıkandı. Şeffafda 1-2 dk. bekletilip, lama yayıldı. 80-90°C'lik etüvde kurutuldu. Dansimetrede okunarak değerlendirildi.

- Lipid Elektroforezi:

Serumu ayrılan 2 cc venöz kan, selüloz asetatlı kağıda, özel aplikatörü ile monte edildi. 170 Volt'da 30 dk. elektrik akımı verilerek yürütüldü. Fixative solutionda tesbit için 30 dk. beklendi. Özel boyası ile 15 dk. boyandı. Boyadan sonra selüloz asetatlı kağıt, saf su ile yıkandı. Glycerol'de 5 dk. bekletildi. Saf su ile iki kere yıkanıp, dansimetre ile okunarak değerlendirildi.

- Serumda Kolesterol Tayini:

Liebermann-Burchard metodu kullanılarak Merckotest kitleriyle fotometrik olarak ölçüldü.

- Serumda Total Lipid Tayini:

Zöllner ve Kirsch metodu kullanılarak fotometrik olarak Merckotest kitleriyle ölçüldü. Bu metoda göre konsantre sülfirik asit ile ısıtılarak deproteinize edilen serum, fosforik asit-vanillin reaktifi ile ölçüldü.

- Serumda Trigliserid Tayini:

Royer ve Ko metodu kullanılarak Bio Merieux kitleriyle spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Aynı yöntemlerle, kontrol grubunda da bu testler yapıldı.

Serumda kolesterol, lipid, trigliserid tayini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim dalı Biokimya

laboratuvarında geri kalan testler İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır.

Elde edilen bulguların bir kısmı tarafımızdan, bir kısmı fakültemiz biyoistatistik biriminde görevli uzmanlar tarafından istatistiki olarak değerlendirilmiştir.



B U L G U L A R

Çeşitli sistemlerde malignite tanısı almış olan 21 hasta ve 15 kontrolde serum immünglobülinleri miktar tayini, lenfosit yüzey immünglobülinleri, E Rozet testi, protein elektroforezi, lipid elektroforezi, serumda kolesterol, total lipid, trigliserid tetkikleri yapıldı. Sonuçlar toplu olarak Tablo III, IV ve V'de verilmiştir. Aşağıda ortalamalar ve Sd'si belirtildi.

Serum immünglobülinlerinden IgA kontrollerde ortalama 256.867 ± 96.363 mg/100 ml., hastalarda ortalama 316.429 ± 161.602 mg/100 ml., IgM ortalamaları kontrollerde 188.133 ± 61.863 mg/100 ml, hastalarda 231.048 ± 120.558 mg/100 ml, IgG ortalamaları kontrollerde 1532.000 ± 237.643 mg/100 ml, hastalarda 1799.524 ± 645.875 mg/100 ml. bulundu. İki grubun değerlerinin karşılaştırılmasında arada anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0.05$).

B lenfosit yüzey immünglobülinlerinin ortalama değerleri de şöyle idi: sIgG, % olarak normallerde 11.933 ± 4.044 , hastalarda 13.762 ± 7.006 , sIgM, normallerde 9.533 ± 3.159 , hastalarda 11.190 ± 7.373 , sIgA, kontrol grubunda 3.533 ± 1.125 , hastalarda 6.190 ± 4.802 , sIgG + M + A (karışık), kontrollerde 25.400 ± 5.488 , hastalarda 30.095 ± 13.118 bulundu. Hasta ve kontrol grubunda bu ortalama değerleri teker teker karşılaştırılması sonucunda yalnız sIgA'nın anlamlı derecede farklı olduğu bulundu. ($P < 0.005$). sIgA kontrollerde düşüktür Tablo VI. Diğerlerinin mukayesesinde anlamlı fark bulunmadı ($P > 0.05$).

TABLO III: HASTALARDAKİ SONUÇLAR

Sıra No	Serum immün-globülinleri mg/100 ml		Yüze immün-globülinleri (Yüzde)		Karı-sık	F Rzet (Yüzde)	Protein Elektroforezi (Yüzde)					Lipid Elektroforezi (Yüzde)			Kolesterol mg/100 ml	Total lipid mg/100 ml	Trigliserid mg/100 ml	
	IgA	IgG	sIgG	sIgM			sIgA	Albümün	Alfa ₁	Alfa ₂	Beta	Gamma	Beta	Alfa				Prebeta
1	231	65	700	8	6	3	16	64.7	5	9.8	12.3	8.2	50	25.3	24.7	176	643	78
2	171	234	1560	10	7	2	19	51.8	4.4	16.8	12.4	14.6	36.3	28	36.6	173	1240	88
3	42	339	2040	33	37	0	65	65.5	0.8	8.6	7.7	17.4	37	40	23	152	1286	62
4	650	109	3320	25	11	18	40	54	0.9	5.6	9.7	29.8	16.9	63.3	19.8	150	800	100
5	210	184	1250	12	4	1	17	63	4	14	8	11	37.6	22.7	39.7	157	778	50
6	210	71	1250	8	15	1	23	65	4	8.7	10.3	12	33.7	18.9	47.4	235	815	49
7	343	123	2260	15	13	10	38	50.8	2.4	7.1	13.5	26.2	38	24.4	37.6	204	760	57
8	515	243	1900	16	13	10	35	46.4	5	14.5	17.4	16.7	39.3	38.8	21.9	240	1040	43
9	135	89	1500	16	15	10	44	56.5	4.6	12	10.2	16.7	46	31.2	22.8	156	800	43
10	126	280	1690	5	10	7	24	53.3	3.7	15.6	9.6	17.8	36.3	38	25.7	96	800	71
11	650	168	1970	9	6	2	20	47.7	5.4	15.4	16.1	15.4	31.4	35.1	33.5	246	880	54

TABLO IV: HASTALARDAKI SONUÇLAR

Sıra No	Serum immün- globulinleri mg/100 ml	IgA	IgM	IgG	sIgG	sIgM	sIgA	karı- şık	F Rzet (Yüzde)	Protein Elektroforezi (Yüzde)					Lipid Elektroforezi (Yüzde)					Kolesterol mg/100 ml	Total lipid mg/100 ml	Trigliserid mg/100 ml
										Albumin	Alfa ₁	Alfa ₂	Beta	Gamma	Beta	Beta	Beta	Alfa	Prebeta			
12	343	448	1370	11	12	6	24	11	43.4	5.5	23.6	9.6	18.8	37.1	38.8	24.1	216	1200	43			
13	343	319	2190	3	3	3	6	5	35.1	5.8	18.8	16.7	23.6	54	31.6	14.4	372	1600	30			
14	515	261	3370	11	10	4	27	13	35.3	4.6	17.9	14.7	27.5	49	25.2	25.8	216	1120	135			
15	252	319	2190	11	6	15	28	3	55.2	1.4	10.6	9.9	24.9	26	63.9	10.1	168	1240	382			
16	319	490	1500	16	8	9	35	7	38.7	6.8	21.7	9.1	23.7	23.6	32.8	43.6	173	960	217			
17	309	234	1250	22	3	3	30	6	54	5.6	8.7	12.7	19.1	52.2	27.9	19.9	138	1080	235			
18	285	392	1250	17	14	10	35	30	47.7	10.3	11.2	8.4	22.4	51	15.8	33.2	164	640	123			
19	419	176	1900	7	8	3	19	47	55.2	3.9	14.2	10.2	16.5	55	25.8	19.2	196	1000	93			
20	181	130	1500	16	16	5	43	33	63.2	2.6	7.9	11.4	14.9	31.2	23.7	45.1	156	500	64			
21	296	208	1830	18	18	8	44	28	56.8	3.2	14.4	11.2	14.4	43.1	25.9	31	216	760	128			

TABLO V: KONTROL OLGULARINDAKİ SONUÇLAR

Sıra No	Serum İmmünoglobülinleri mg/100 ml		Yüze İmmünoglobülinleri (Yüzde)		Karışık	F Rzet (Yüzde)	Protein Elektroforezi (Yüzde)					Lipid Elektroforezi (Yüzde)					Kolesterol mg/100 ml	Total lipid mg/100 ml	Trigliserid mg/100 ml
	IgA	IgG	sIgG	sIgM			Albümün	Alfa ₁	Alfa ₂	Beta	Gamma	Beta	Prebeta	Alfa	Beta	Gamma			
1	472	65	1430	18	8	3	30	58	70.5	1	3.4	14.1	11	45.6	30.8	23.6	196	920	116
2	220	77	1500	20	9	4	32	55	61.5	1	7.7	11.5	18.3	41	32.2	26.7	162	800	141
3	445	192	2190	12	15	4	30	47	51.1	2.9	8.8	12.6	20.6	35.8	24.2	40	231	1120	85
4	181	217	1630	9	6	4	19	52	52.3	6	11.5	14.8	15.4	43.7	32.8	23.5	208	1160	121
5	190	184	1630	9	14	3	24	50	64.1	1.7	6	10.3	17.9	42.5	20.2	37.3	204	600	43
6	171	200	1370	11	14	2	25	60	50.8	2.4	12.7	15.8	18.3	32.3	29	38.7	213	710	121
7	355	243	1560	18	10	4	35	55	57.2	2.6	10	15.1	15.1	42.8	20.9	36.3	168	638	71
8	210	123	1330	16	11	6	33	62	58.1	2.6	10.3	17	12	37.8	28.7	33.5	202	712	100
9	162	184	1310	8	7	5	24	50	64.1	1.7	5.9	12	16.3	35.5	28.5	36	183	780	206
10	274	271	1370	10	5	3	17	52	65.8	1.7	9.1	11.7	11.7	31	33.7	35.3	196	838	106
11	285	280	1560	8	10	2	22	44	56.5	1.5	10.8	14.4	16.8	37.1	29.9	33	222	860	80
12	186	166	1560	10	6	3	20	53	59	2.9	11.4	15.3	11.4	40.5	25.6	33.8	243	760	100
13	246	194	1200	9	12	2	25	50	59.3	2.9	5.8	13.6	18.4	41.2	16.3	42.6	200	800	53
14	246	194	1540	12	9	4	25	57	66.3	3.3	6.5	13	10.9	41.3	22.3	36.4	171	800	66
15	210	232	1800	9	7	4	20	50	65.9	3.3	9.9	12.1	8.8	34.3	36.8	28.9	171	880	166

TABLO VI: HASTA VE KONTROLLERİN YÜZEY IgA (sIgA) DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

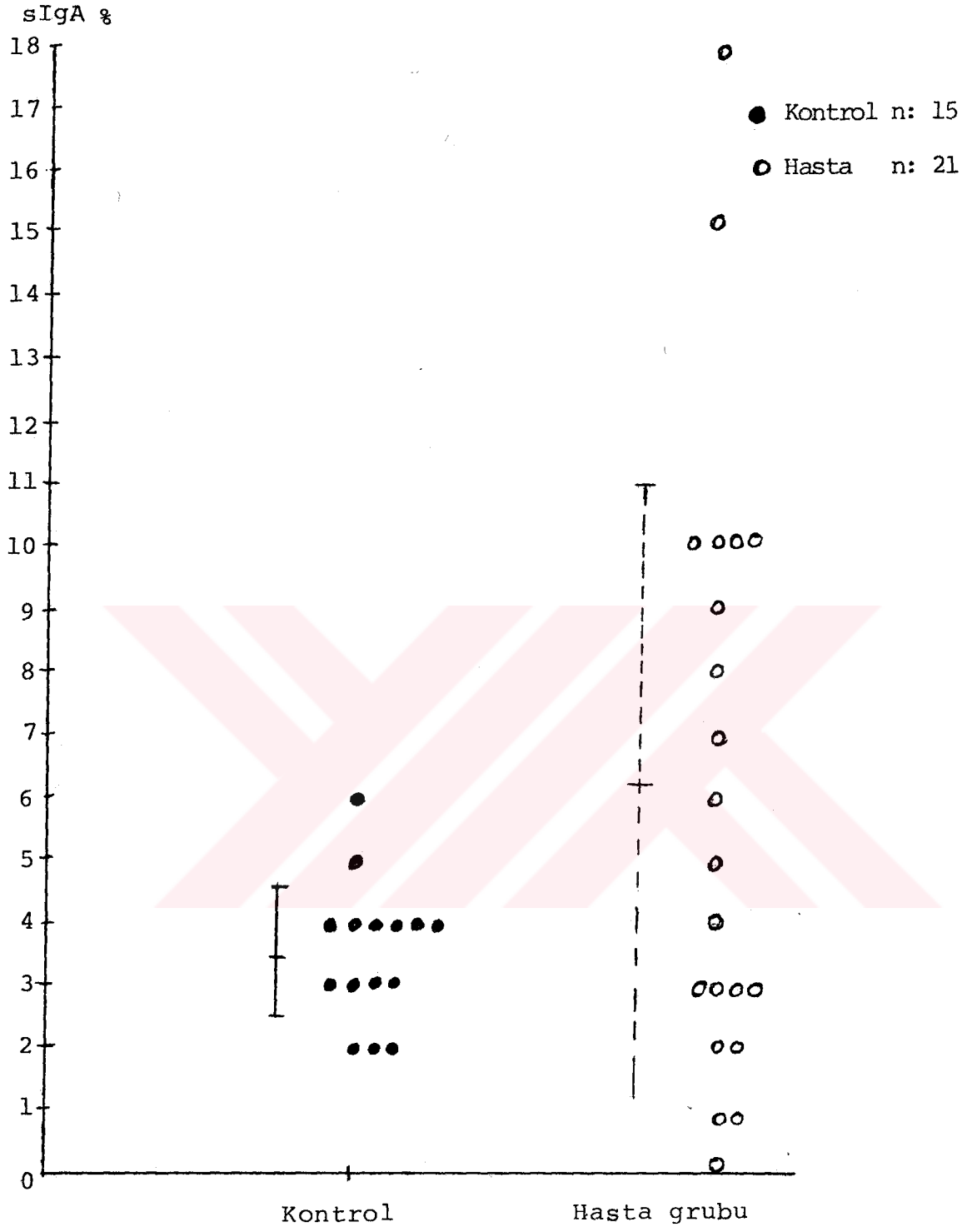
Gruplar	Olgu Sayısı	YüzeY Immünglobulin A sIgA %	
		Ortalama	Sd
Kontrol	15	3.533	1.125
Hasta	21	6.190	4.802
P		< 0.05	

Ortalama E Rozet testi değerleri % olarak, kontrol grubunda 53 ± 4.884 , hasta grubunda 19.048 ± 12.745 bulundu. Hastalardaki E Rozet değerleri kontrollerden anlamlı derecede düşüktür ($P < 0.001$) Tablo VII.

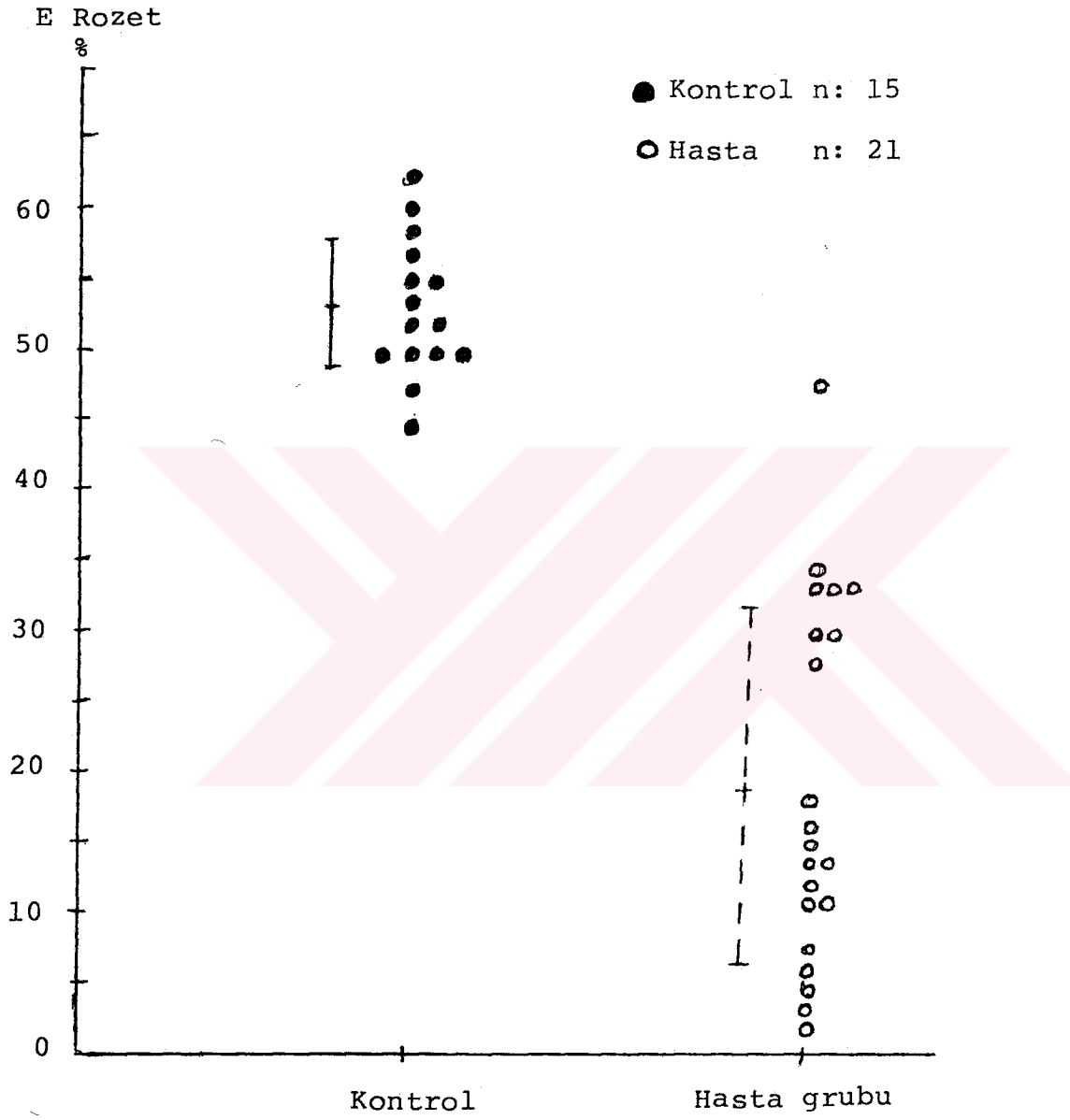
TABLO VII: HASTA VE KONTROLLERİN E ROZET TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar	Olgu Sayısı	E Rozet Testi %	
		Ortalama	Sd
Kontrol	15	53	4.884
Hasta	21	19.048	12.745
P		< 0.001	

Şema I ve II'de sIgA ve E Rozet değerleri, istatistik olarak hesaplanan ortalama ve standart sapmaları ile gösterilmiştir.



ŞEMA I: Hasta ve kontrollerin sIgA değerleri ve grupların ortalamaları



ŞEMA II: Hasta ve kontrol grubunun E Rozet testi değerleri ve grupların ortalamaları

Protein elektroforezinin ortalamaları: % olarak Albümin, kontrollerde 60.167 ± 5.989 , hastalarda 52.538 ± 9.251 , alfa₁ globülin, kontrollerde 2.500 ± 1.238 , hastalarda 4.281 ± 2.129 , alfa₂ globülin; kontrollerde 8.653 ± 2.657 , hastalarda 13.195 ± 4.851 , beta globülin, kontrollerde 13.553 ± 1.869 , hastalarda 11.481 ± 2.830 , gama globülin, normallerde 14.860 ± 3.606 , hastalarda 18.648 ± 5.695 bulunmuştur. Albümin alfa₁ ve alfa₂ globülin düzeyleri 2 grupta anlamlı derecede farklıdır ($P < 0.01$). Beta ve gama değerleri de önemli derecede farklıdır ($P < 0.05$). Yani protein elektroforezinin her komponenti kanserli hastalarda önemli çapta değişmiştir. Hastalarda, kontrollere göre albümin, beta globülin seviyesi düşmüş, alfa₁, alfa₂, gama seviyesi yükselmiştir.

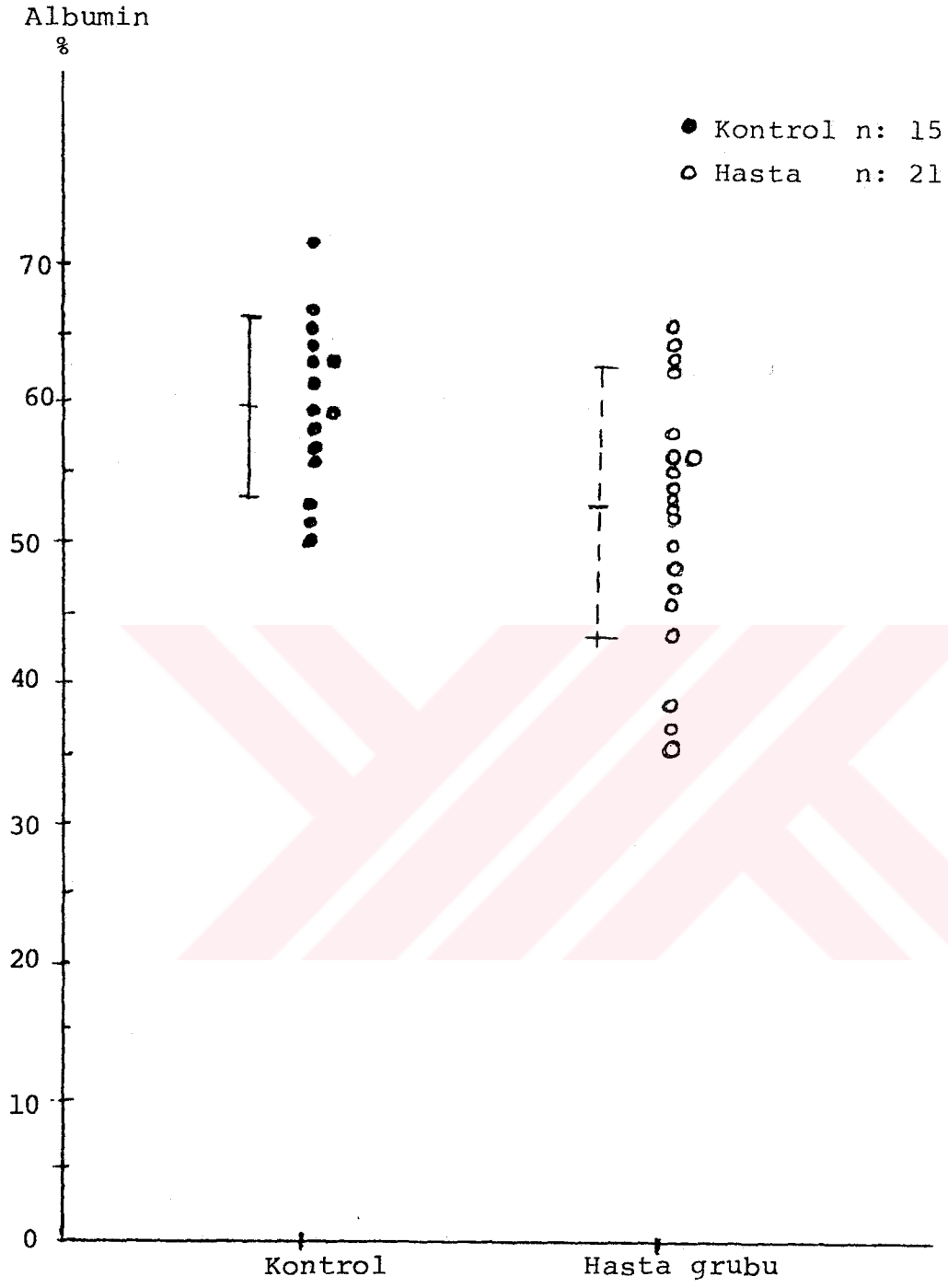
Tablo VIII, Şema III, IV, V, VI, VII'de yukarıdaki parametrelerin her birinin 2 grupta ortalamaları ve standart sapmaları gösterilmiştir.

Lipid elektroforezi ortalamaları: % olarak Beta lipoprotein; kontrollerde 38.827 ± 4.365 , hastalarda 39.271 ± 10.371 , prebeta lipoprotein kontrollerde 27.460 ± 5.734 hastalarda 32.243 ± 12.342 , alfa lipoprotein kontrollerde 33.707 ± 5.716 , hastalarda 28.529 ± 10.288 bulunmuştur. Arada istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($P > 0.05$).

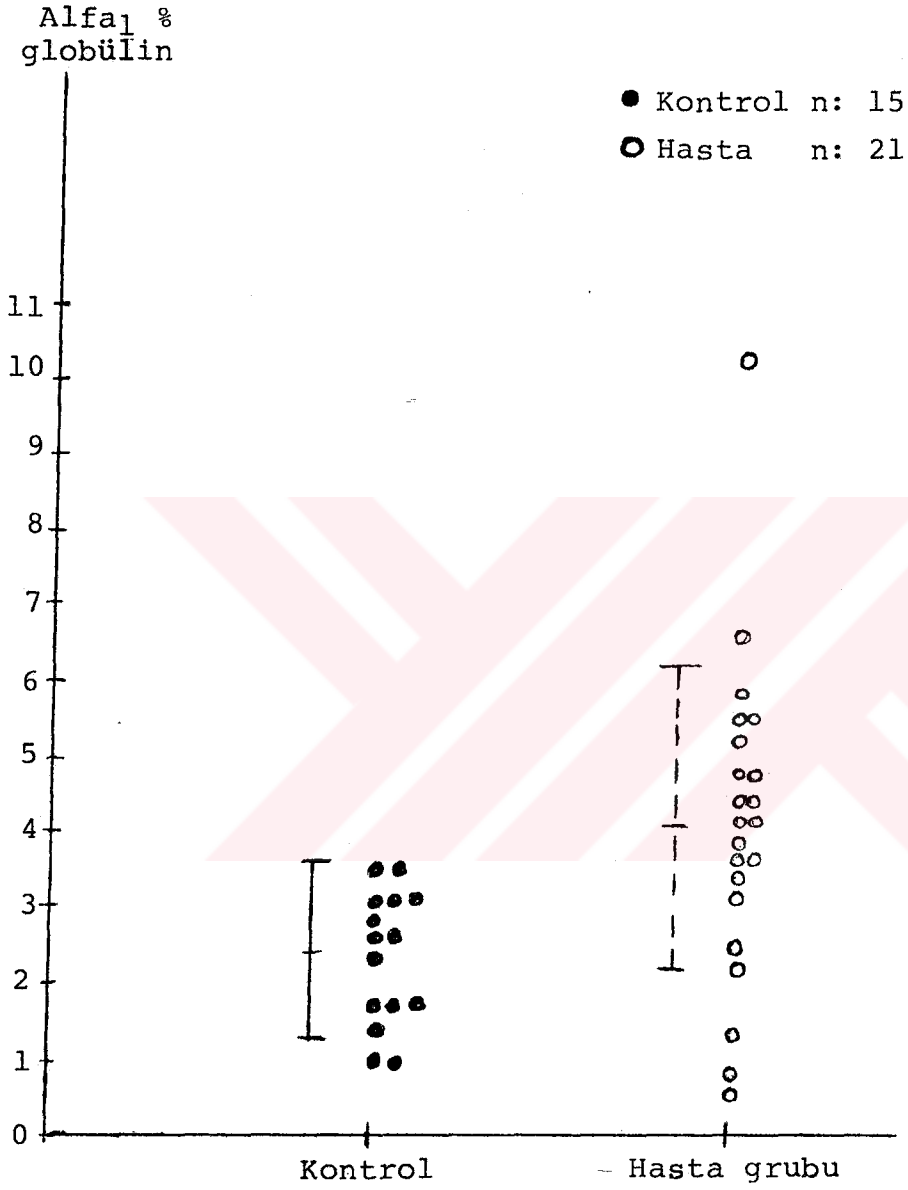
Diğer sonuçlardan ortalama kolesterol değerleri kontrollerde 198.000 ± 23.842 mg/100 ml., hastalarda 190.476 ± 56.107 mg/100 ml., total lipid, kontrollerde 825.200 ± 154.089 mg/100 ml,

TABLO VIII: HASTA VE KONTROLLERDEKİ PROTEİN ELEKTROFOREZİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

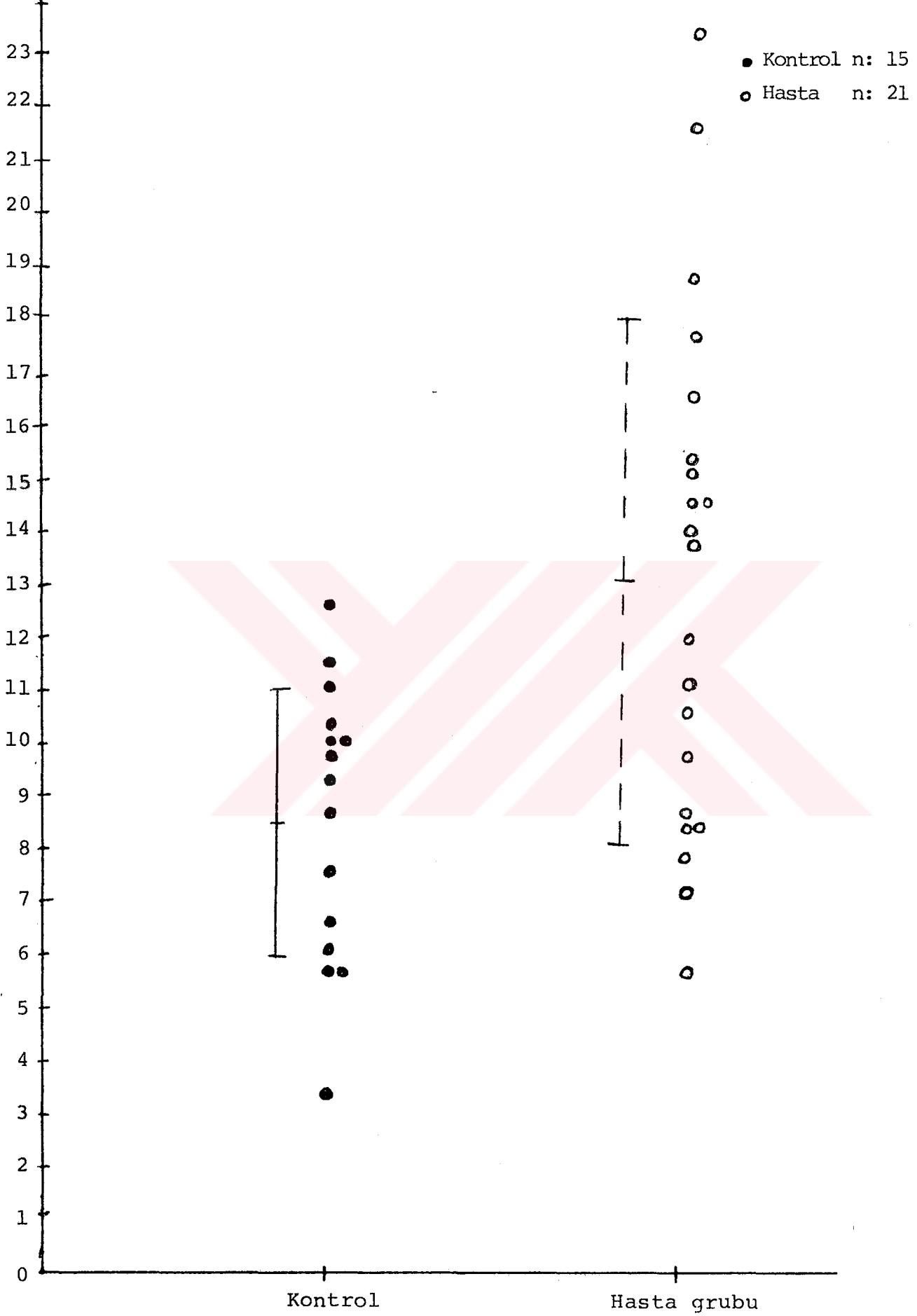
Gruplar	Olgu Sayısı	Albümin %		Alfa ₁ %			Alfa ₂ %			Beta %			Gama %		
		Ort	Sd	Ort	St	Ort	Sd	Ort	Sd	Ort	Sd	Ort	Sd	Ort	Sd
Kontrol	15	60.017	5.989	2.500	1.238	8.653	2.657	13.553	1.869	14.860	3.606				
Hasta	21	52.538	9.251	4.281	2.129	13.195	4.851	11.481	2.830	18.648	5.695				
P		< 0.01		< 0.01			< 0.01			< 0.05			< 0.05		



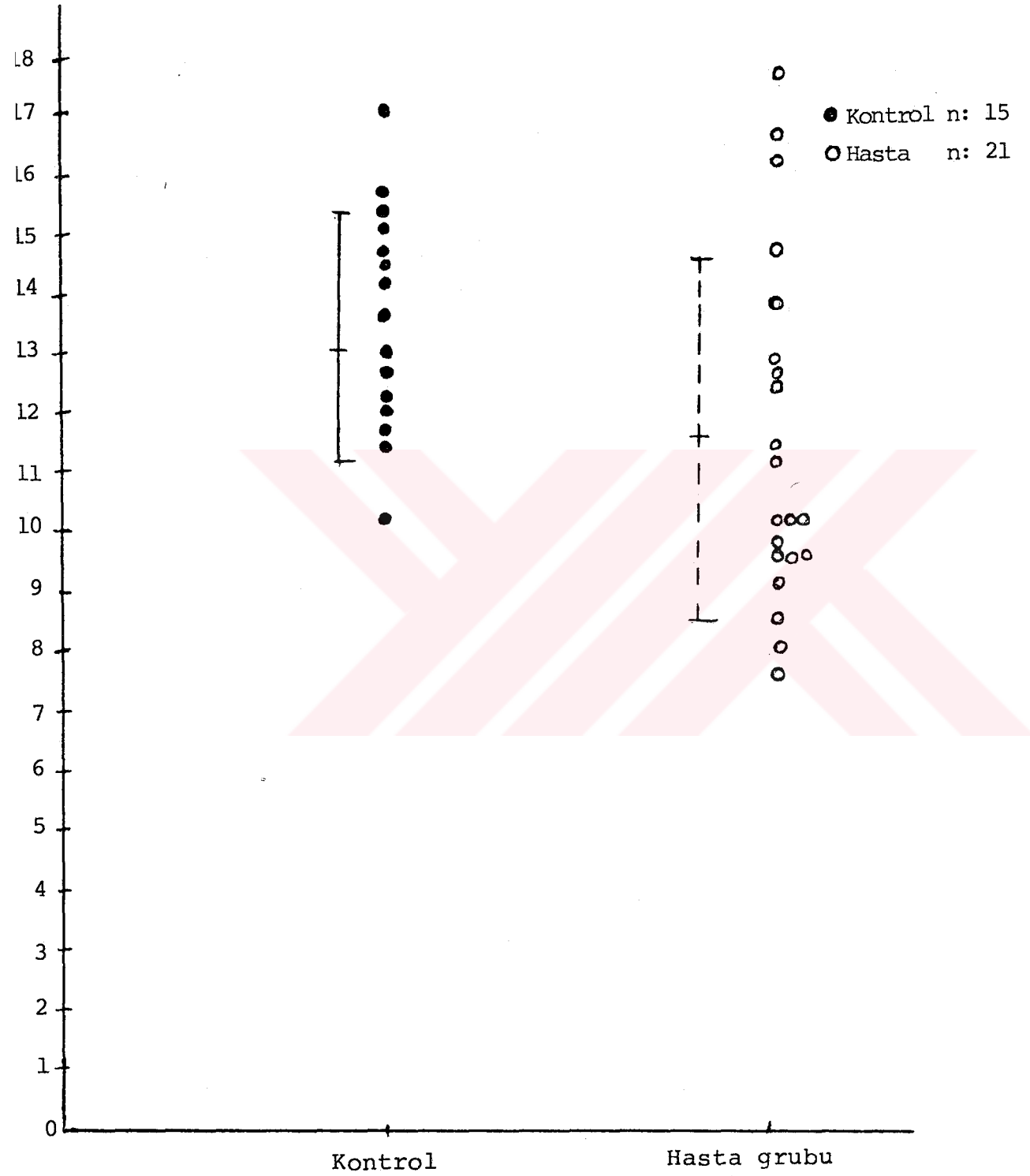
ŞEMA III: Albüminin hasta ve kontrol grubundaki değerleri ve grupların ortalamaları



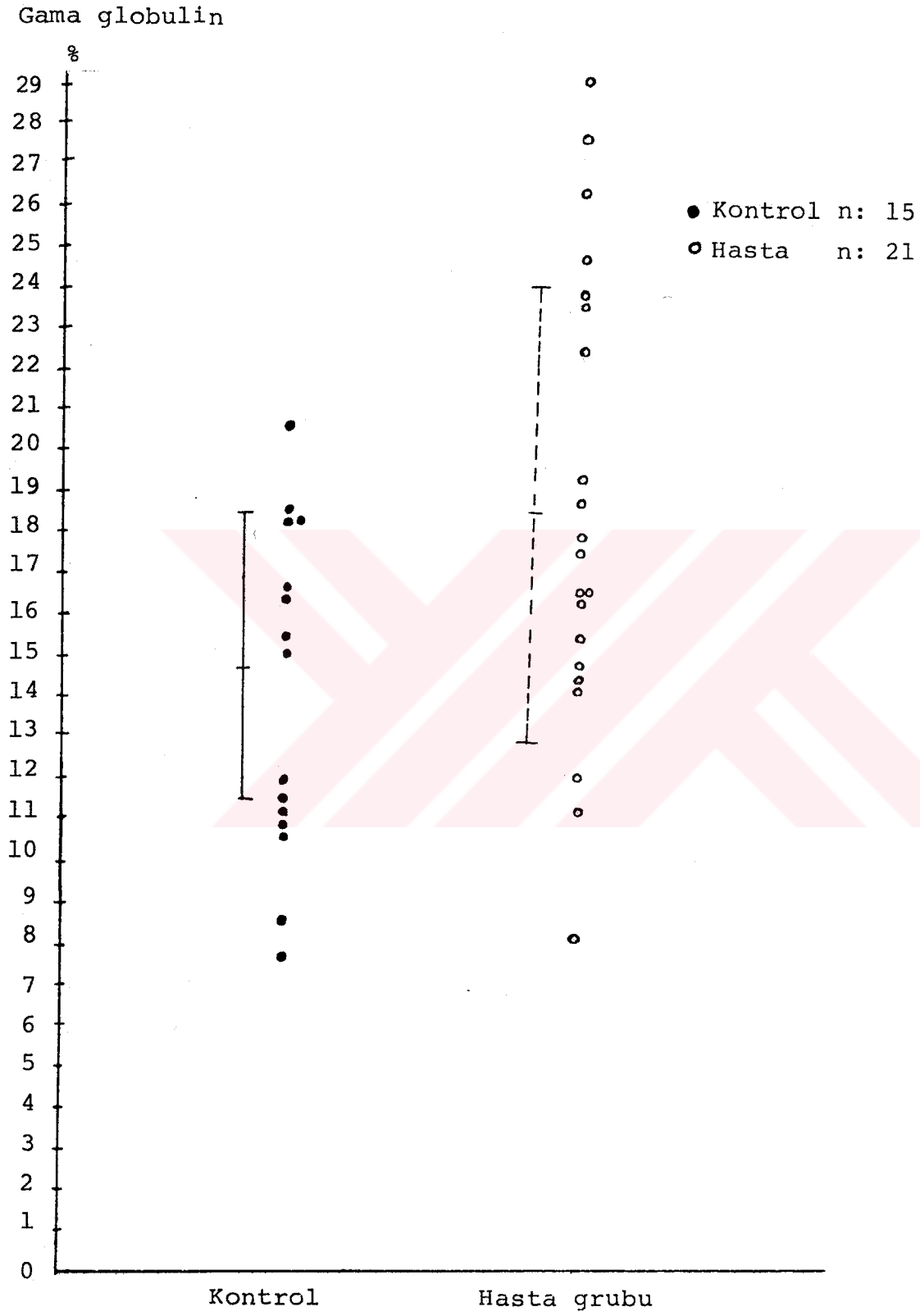
ŞEMA IV: Alfa₁ globülin'in hasta ve kontrol grubundaki değerleri ve grupların ortalamaları

Alfa₂ %
globülinŞEMA V: Alfa₂ globülinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri ve ortalamaları

Beta %
globülin



ŞEMA VI: Beta globülinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri ve grupların ortalamaları



ŞEMA VII: Gama globülinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri ve grupların ortalamaları

hastalarda 949.619 ± 265.316 mg/100 ml., trigliserid, kontrollerde 105.000 ± 43.220 mg/100 ml, hastalarda 102.143 ± 84.217 mg/100 ml. bulunmuştur. Arada istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($P > 0.05$).

Hastalardaki prebeta lipoprotein ve yüzey immünglobülin A (sIgA) arasında ilişki araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r: 0.615, P < 0.01$) Regresyon analizinde ise lineer ilişki bulundu ($y: -1.519 + 0.239 X$). İlişki Grafik I de gösterilmiştir.

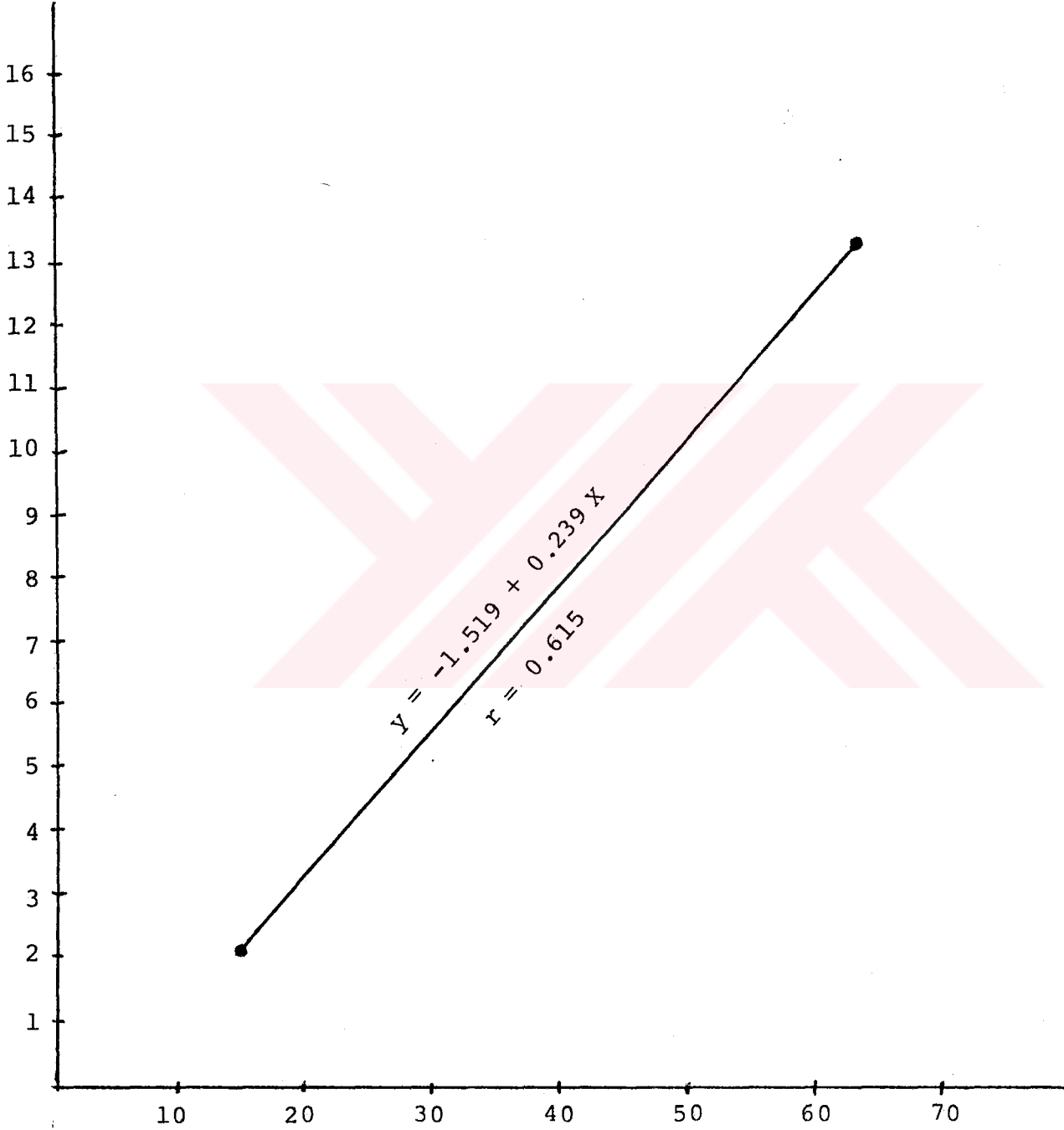
Yine hastaların değerleri arasında; E Rozet testiyle lipid elektroforezindeki değerler karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanamadı ($P > 0.05$).

E Rozet testiyle, kolesterol, lipid, trigliserid değerleri arasında da anlamlı bir ilişki gösterilemedi ($P > 0.05$).

Beta lipoproteinini, yüzey immünglobülinleri ile alfa lipoproteinini yüzey immünglobülinleri ile karşılaştırılmasında, arada istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($P > 0.05$).

Son olarak hastalar tedavili ve tedavisiz olarak iki gruba ayrılarak, gruplar arasında Rozet testi, sIgA, protein elektroforez değerlerinin farklı olup olmadığı t testi ile araştırıldı. İki gruba ait değerler [E Rozet, sIgA, protein elektroforezi (alb, $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma$)] arasında fark saptanamadı ($P > 0.005$).

A Yüzey
İmmüoglobulin
sIgA %



GRAFİK I: Prebeta lipoprotein %

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda histopatolojik olarak kanser tanısı almış hastalarda, çeşitli immünolojik ve biokimyasal parametrelerden bir bölümü incelenmiş, normallerle karşılaştırılmış, aralarında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Serum immünglobülinleri, humoral immüniteyi göstermeleri bakımından önemlidir. Bizim çalışmamızda serum immünglobülin miktarlarının her bir fraksiyonunun (IgA, IgM, IgG) kontrollerle mukayesesinde anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0.05$). Literatürde malign lenfomada uzun süre remisyonda, meme Ca'da, kolorektal Ca'da hastalığın başında IgA'nın yükseldiği, hastalık ilerledikçe düştüğü belirtilmiştir (20,26,45,54).

ALL ve KLL de IgG ve A seviyelerinde düşüş olduğu gözlenmiştir. Bu düşüşün kemoterapiden olabileceği söylenmiştir (4,49).

IgM'nin ALL de başlangıçta kolorektal Ca'da, ileri devrede arttığı görülmüştür, bu artış immün sistemin humoral kolunda yeni bir stimülasyonu gösterir (49,54). Malign lenfomada ileri devrede IgM azalır. Viral partiküllerin lenf bezlerindeki hücrelere girerek onların IgM yapma yeteneğini bozduğu düşünülüyor (45).

Bizim olgularımızda çeşitli kanser türleri mevcut ve her grupta da hastalığın yaygınlık derecesi farklı idi. Kanser türü ve yaygınlığı daha homojen bir çalışmada immünglobülin miktarları normallerden farklı çıkabilir.

T lenfositlerdeki koyun eritrositlerine karşı yüzey reseptörlerini gösteren E Rozet testi sonuçlarında kanserli hastalarda E Rozet yapan lenfositler (%), normallerden anlamlı ölçüde az bulundu ($P < 0.001$).

Bu sonuç literatür bilgileriyle uyumludur. Özellikle Hodgkin Hastalığında ve lenfoproliferatif hastalıklarda rozet fonksiyonu bozulur (5,6,21,45,50,57). Yine hepatit B virus infeksiyonu geçiren şahıslarda bir lipoprotein olan RIF'in izolasyonu da rozet testi bozukluğunun, hücrel immünite defekti ile birlikte olduğunu göstermiştir (21). Diğer solid tümörler konusunda fazla araştırma yapılmamıştır.

B lenfositlerindeki yüzey immünglobülinleri lenfositlerin ag.i bağlaması için gerekli reseptörlerdir. Bu reseptörler ikincil yanıtta ag.i tanıma görevi yapar (3,26,40).

Bizim sonuçlarımızda kanserli hastalarda yalnız yüzey IgA kontrollerden daha yüksek bulundu ($P > 0.05$). Diğerlerinde anlamlı fark yoktu. Literatürde kanserli hastalarda sIgA konusunda bir yayına rastlanmadı. Belki bu artış, olgular arasında meme Ca, gastrointestinal sistem kanserleri, Ac Ca gibi immünsekretuar hücre stimülasyonunun olduğu hasta grubu nedeniyle olmuştur. Kesin bir açıklama yapmak için daha çok olgu sayısı ve aynı grup kanserlerde çalışma yapmak gereklidir kanısındayız.

Protein elektroforezindeki bütün fraksiyonlar (albümin, alfa₁, alfa₂, beta, gama) normallerden farklı idi. (ilk üçünde ($P < 0.01$, son ikisinde $P < 0.05$ idi).

Literatürde; kanserli hastalarda alfa₁, globülin artışı bildirilmektedir (20). Bu sonuç bizim bulgumuzla uyumludur. Fakat diğer protein fraksiyonları hakkında yayın bulunamadı.

Albümündeki düşme nedeninin, beslenme bozukluğu, hastalarda katabolizma artışı, KC de sentez azalması, KC metastazı vakalarında tümör metabolitlerinin KC'e toksik etkisiyle sentez azalması olabileceği düşünüldü. Fakat hastalarımızın KC biopsisi ile teyid edilmemesine rağmen, çoğunda klinik ve laboratuvar olarak karaciğer metastazı yoktu.

Gama globülinin kanserli hastalarda anlamlı artışı da immünolojik stimülasyon nedeniyle olabilir (20).

Literatürde, kanserli hastalarda alfa₁, lipoprotein, fosfolipid ve kolesterol normallerden düşük bulunmuştur (1,44).

Bizim sonuçlarımızda lipoprotein fraksiyonlarının (pre-beta, beta, alfa) ve kolesterol, lipid, trigliserid miktarlarının kontrollerle karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P > 0.05$).

Tümörlü hastalarda alfa₁ lipoprotein ve kolesterol azalmasında KC'de sentez azalmasının rol oynadığı düşünülmektedir (1,44). Fakat bizim olgularımızda KC metastazı olan yaygın hastalık sayısı birkaç tane idi. Bu nedenle belirgin azalma görülememiş olabilir. Daha ileri devrede hasta grubu alınsa veya bu hastalar takip edilse idi, literatüre uygun olarak lipidlerde azalma bulunabilirdi.

Literatürde doymamış yağ asitlerinden zengin gıda ile beslenen kişilerde kolesterolün azaldığı fakat özellikle hayvan deneylerinde teyid edildiği gibi immünoşüpressif olduğu yazılıdır (7,35,59). Biz bu tür gözlem yapmadığımız için doymamış YA'lerinin immün sisteme etkisi hakkında bir yorum getiremedik. Hastalarımızın çoğu katı + sıvı yağla besleniyordu (1 hasta yalnız katı yağ kullanıyordu). Kontrol grubunda da 2 kişi dışındakiler yine karışık yağla besleniyordu. Bu nedenler diyet farklarına göre sonuçları karşılaştıramadık.

Sonuçlarımız içinde hasta grubunun prebeta (VLDL) değerleri ile sIgA değerleri arasında müsbet bir korelasyon bulduk. Son zamanlarda VLDL de, LDL gibi immün-regülatuar lipoproteinler sınıfına sokulmuştur (10). Özellikle aile hikayesi olan kanserli hastalarda VLDL yüksek bulunmuştur. Fakat literatürde VLDL ile sIgA ilişkisine rastlanmadı.

Yine literatürde ailede kanser hikayesi olan normallerin takiplerinde, HDL₂ (α_2) düşük ise bu kişilerde normallerden daha yüksek oranda malignite geliştiği saptanmıştır. Biz hastaları aile hikayelerine göre karşılaştırmadık.

VLDL artışı ile sIgA'nın artışı arasındaki pozitif korelasyon, ve sIgA'nın malignitelerde yüksek bulunduğu göz önüne alınırsa, VLDL artışının immün sistemi etkilediği, arttığı halde kanser gelişebileceği kanısına varılabilir. Bu bulgu literatür bilgisine uygundur.

Hastaların tedavili ve tedavisiz grubunda rozet testi, sIgA, protein elektroforez değerlerinde anlamlı bir fark bulunamadı ($P > 0.05$). Literatürde kemoterapinin Ig seviyelerinde düşme yapacağı bildirilmiştir (4). Diğer immünolojik testlere kemoterapinin etkisi araştırılmamıştır. Biz olgu sayısı az olduğundan ve serum Ig seviyelerinde fark olmadığından tedavinin immünglobülin seviyelerine etkisini incelemedik.

Sonuç olarak, kanserli hastalarda yapılan immünolojik testlerden yalnız, E Rozet ve sIgA yı kontrollerden farklı bulduk. Lipid, kolesterol, trigliserid ve lipoproteinleri iki grupta farklı bulmadık. Dolayısıyla bulgular literatürdeki immünregulatuar lipoproteinler LDL, (HDL₂)yi desteklemedi. Bulgularımızda VLDL artışının sIgA ile pozitif korelasyon göstermesi ve literatürde bunu destekler yayınların da bulunması, bizde VLDL'nin immündepressan olabileceği kanısını uyandırdı.

Daha homojen bir hasta serisi, aynı gruptan ve aynı yaygınlık derecesinde çok sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar, yine özel diyet verilerek yapılacak çalışmaların bu konuya daha çok ışık tutacağına inanıyorum.

Ö Z E T

Histopatolojik olarak malignite tanısı almış 21 hasta ve 15 sağlıklı kişilerde serum immünglobülin miktarları, lenfosit yüzey immünglobülinleri, E Rozet testi, protein elektroforezi, lipid elektroforezi, kolesterol, lipid, trigliserid tayinleri yapıldı.

Bulunan değerlerin normallerle karşılaştırılmasında E Rozet testi, protein elektroforezinin her fraksiyonu ve sIgA'nın hasta grupta kontrollerden anlamlı derecede farklı olduğu bulundu.

İmmünolojik parametrelerden bazıları ile lipidler ve lipoproteinler arasında ilişki arandı. Yalnız VLDL (prebeta) ile sIgA (yüzey immünglobulin A) arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Literatürde de bunu destekleyen yayınların olması nedeniyle VLDL'nin immünderpressan olabileceğini düşündük.

Daha homojen ve çok sayıda hasta serisi ve özel diyetle yapılacak çalışmaların bu konuyu daha çok aydınlatacağı kanısındayım.

KAYNAKLAR

1. Barclay M., Skipski V.P., Terebesus-Kekish O., Greene M.: Effects of cancer upon high-density and other lipoproteins. *Cancer Research*, 30: 2420-2430, 1970.
2. Behr S., Patsch J.R., Forte T.: Plasma lipoprotein changes resulting from immunologically blocked lipolysis. *Journal of Lipid Research*, 22: 443-451, 1981.
3. Bellanti J.A.: *Immunology II*. WB Saunders Company, 1978, s.161-175, 459-467.
4. Ben-Bassat I., Many A., Modan M.: Serum immunoglobulins in chronic lymphocytic leukemia. *The American Journal of the Medical Sciences*, 278: 4-9, 1979.
5. Bertoglio J., Robert M.: Cells from a chronic lymphocytic leukemia patient display surface immunoglobulins specific for Forssman antigen. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 19: 325-329, 1981.
6. Bowman W.P., Melvin S., Mauer A.M.: Cell markers in lymphomas and leukemias. *Advances in Internal Medicine*, 25: 391-425, 1980.
7. Broitman S.A., Vitale J.J.: Polyunsaturated fat, cholesterol and large bowel tumorigenesis. *Cancer*, 40: 2455-2463, 1977.
8. Caraux J., Weigle W.O.: Surface immunoglobulins as targets for anti-immunoglobulin dependent cell-mediated lysis of B cells. *Cellular Immunology*, 76: 372-378, 1983.
9. Chisari F.V., Edgington T.S.: Lymphocyte E Rosette Inhibitory Factor: A regulatory serum lipoprotein. *The Journal of Experimental Medicine*, 142: 1092-1105, 1975.
10. Chisari F.V.: Immunoregulatory properties of human plasma in very low density lipoproteins, *The Journal of Immunology*, 199: 2129-2135, 1977.

11. Coffman R.L., Cohn M.: The class of surface immunoglobulin on virgin and memory B lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 118: 1806-1814, 1977.
12. Curtiss L.K., Edgington T.S.: Regulatory serum lipoproteins: Regulation of lymphocyte stimulation by a species of low density lipoprotein. *The Journal of Immunology*, 116: 1452-1457, 1976.
13. Curtiss L.K., De Keer D.H., Edgington T.S.: Influence of the immunoregulatory serum lipoprotein LDL-In on the in vivo proliferation and differentiation of antigen-binding and antibody-secreting lymphocytes during a primary immune response. *Cellular Immunology*, 49: 1-11, 1980.
14. Curtiss L.K., Edgington T.S.: Immunoregulatory plasma low density lipoprotein: The biologic activity and receptor binding specificity is independent of the neutral lipids. *The Journal of Immunology*, 126: 1008-1012, 1981.
15. Davis C.E., Gordon D.: Correlations of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels with other plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Circulation*, 62 (Suppl. IV): 24-30, 1980.
16. Delallera M., Rothblat G.: Cell triacylglycerol accumulation from very low density lipoproteins isolated from normal and hypertriglyceridemic human sera. *Biochimica et Biophysica Acta*, 574: 361-365, 1979.
17. Edgington T.S., Curtiss L.K.: Plasma lipoproteins with bioregulatory properties including the capacity to regulate lymphocyte function and the immune response. *Cancer Research* 41: 3786-3788, 1981.
18. Eskinazi D.P., Bessinger B.A.: Detection of cell surface Ig allotypes and isotypes by rosetting with antibody-coated erythrocytes. *Molecular Immunology*, 17: 403-411, 1980.
19. Fogelman A.M., Hokom M.M.: Lipoprotein regulation of cholesterol metabolism in macrophages derived from human monocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 257: 14081-14086, 1982.

20. Fudenberg H.H., Stites D.P., Caldwell J.L., Wells V.J.:
Basic and Clinical Immunology, Lange Medical Publications,
2 nd. edition, 1978, p: (23,59,283,344,383).
21. Fuks Z., Strober S.: Interaction between serum factors and
T Lymphocytes in Hodgkin's disease. The New England Journal
of Medicine, 295: 1273-1277, 1976.
22. Gal D., MacDonald P., Simpson E.: Cholesterol metabolism in
human cancer cells in monolayer culture. Journal of Clinical
Endocrinology and Metabolism, 53: 29-33, 1981.
23. Gearhart P.J., Cebra J.J.: Most B cells that have switched
surface immunoglobulin isotypes generate clones of cells
that do not secrete IgM. The Journal of Immunology, 127:
1030-1034, 1981.
24. Gordon T., Barr S.I., Kottke B.A.: HDL and coronary heart
disease. Lancet, 22: 1139-1140, 1980.
25. Gupta S., Garret T.: Studies in acute leukemia. Int. Archs.
Allergy appl. Immunology, d2: 334-340, 1980.
26. Gülmezoğlu E.: Bağışıklığın Temelleri, Hacettepe Üniversitesi
Yayınları A/16 3. baskı, s: 91,140,170,173,359-373.
27. Harmony J.A., Hui D.Y.: Inhibition by membran-bound low
density lipoproteins of the primary inductive events of
mitogen-stimulated lymphocyte activation. Cancer Research
41: 3799-3802, 1981.
28. Heiniger HJ.: Cholesterol and its biosynthesis in normal
and malignant lymphocytes. Cancer Research, 41: 3792-3794,
1981.
29. Henriksen T, Evensen S.A.: The effect of serum lipoproteins
on cholesterol content and sterol exchange in cultured human
endothelial cells. Biochemica et Biophysica Acta, 574: 312-
320, 1979.
30. Ho Y.K., Brown S., Bilhermer D.W: Regulation of low density
lipoprotein receptor activity in freshly isolated human
lymphocytes, The Journal of Clinical Investigation, 58:
1465-1474, 1976.

31. Hsu K.L., Ghanta V.K., Hiramoto R.N.: Immunosuppressive effect of mouse serum lipoproteins. *The Journal of Immunology*, 126: 1909-1913, 1981.
32. I to F, Takii Y., Suzuki J.: Reversible Inhibition by human serum lipoproteins of cell proliferation *Journal of Cellular Physiology*, 113: 1-7, 1982.
33. Jagielski P., Gregg S.L.: TPA, tumor promoter-induced suppression of immunoglobulin secretion in human blood lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 130: 1159-1163, 1983.
34. Jones R.J.: The hyperlipoproteinemias, *Medical Clinics of North America*, 57: 47-61, 1973.
35. Kollmorgen G.M., Sansing W.A.: Inhibition of lymphocyte function in rats fed high-fat diets, *Cancer Research*, 39: 3458-3462, 1979.
36. Krishnan E.C., Krishnan L., Jewell W.: Immunoglobulins and immunoglobulin receptors associated with human malignant tumors. *Journal of Surgical Oncology*, 16: 93-101, 1981.
37. Krone W, Betteridge J: Regulation of sterol synthesis in human lymphocytes: Evidence for post-transcriptional control by low density lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta*, 574: 361-365, 1979.
38. Kuo P.T.: Plasma Lipids-Lipoproteins in coronary artery disease. *Chest*, 78: 679-680, 1980.
39. Küçüksu N, Ruacan Ş.A: Klinik Onkoloji, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, I. Baskı 1978, s: 1,37, 163,529, 583.
40. Marchalonis J.J.: Lymphocyte surface immunoglobulins. *Science*, 190: 20-28, 1975.
41. Meade C.J., Mertin J: Fatty acids on immunity. *Advances in Lipid Research*, 16: 127-165, 1978.
42. Morgan E.L., Weigle W.O: Regulation of the immune response. *The Journal of Immunology*, 126: 1302-1306, 1981.

43. Mosier D.E, Zitron I.M.: Surface immunoglobulin D, as a functional receptor for a subclass of B lymphocytes. *Immunological Rev.* 37: 89-102, 1977.
44. Nydegger U.E., Butler R.E: Serum lipoprotein levels in patients with cancer. *Cancer Research* 32: 1656-1760, 1972.
45. Opat P., Kolar V: Humoral and cellular immunity in long-term surviving patients with malignant lymphoma. *Neoplasma* 27: 301-305, 1980.
46. Packard C.J., Slater H.R: The reticuloendothelial system and low density lipoprotein metabolism in the rabbit. *Biochimica et Biophysica Acta*, 712: 412-419, 1982.
47. Preud'homme J.L., Brouet J.C: Membrane-bound IgD on human lymphoid cells, with special reference to immunodeficiency and immunoproliferative diseases. *Immunological Rev*, 37: 127-148, 1977.
48. Raska K, Marrison A.B: Humoral Inhibitors of the immune response in uremia. *Laboratory Investigation* 42: 636-642, 1980.
49. Reid MM, Craft AW: Immunoglobulin concentrations in children receiving treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pathol*, 34: 479-482, 1981.
50. Royston I, Dillman R, Jaffe E: Cell-surface markers in lymphoproliferative disease. *The New England Journal of Medicine*, 21: 1302-1304, 1981.
51. Rudders R., Andersen J: IgD-Fc receptors on normal and neoplastic human B-lymphocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 399: 395-396, 1982.
52. Shen M.S., Krauss R.M.: Heterogeneity of serum low density lipoproteins in normal human subjects. *Journal of Lipid Research*. 22: 236-243, 1981.
53. Shine T.E, Little J.R: Effect of exogenous lipids and lipoproteins on the primary immune response in vitro. *Eur J Immunol*. 10: 714-718, 1980.

54. Slater G, Papatestas A.E: Serum immunoglobulins in colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 14: 167-171, 1980.
55. Soltys P.A, Portman O.W: Lof density lipoprotein receptors and catabolism in primary cultures of rabbit hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 574: 505-520, 1979.
56. Stevens R.H, Benveniste E.: The selective role of membrane IgG in the antigen-induced inhibition of human in vitro antibody synthesis. *The Journal of Immunology*, 128: 398-401, 1982.
57. Townes A.S., Postlethwaite A.E: Lymphocyte surface markers in human disease. *Advances in Internal Medicine*, 22: 97-115, 1977.
58. Vega G.L., Groszek E: Influence of polyunsaturated fats on composition of plasma lipoproteins and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research*, 23: 811-821, 1982.
59. Vitale J.J., Broitman S.A.: Lipids and immune function. *Cancer Research* 41: 3706-3710, 1981.
60. Vitetta E.S.: Immunoglobulin receptors reevaluated. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 399: 255-261, 1982.
61. Waddell C, Taunton D: Inhibition of lymphoproliferation by hyperlipoproteinemic plasma. *The Journal of Clinical Investigation*, 58: 950-954, 1976.
62. Warner N.L: Membrane immunoglobulins and antigen receptors on B and T lymphocytes. *Advances in Immunology*, 19: 67-200 1974.
63. Zan-Bar I, Barzilay M.: The relationship between surface immunoglobulin isotype and immune function of murine B lymphocytes V. IgD-bearing cells in immunological tolerance. *Eur. J. Immunol.* 12: 838-844, 1982.