

T. C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

173853

ÜROGENİTAL SİSTEM TÜMÖRLERİNDE
HÜCRESEL İMMÜNİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mut ŞAFAK

ANKARA — 1979

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No:

GİRİŞ	1
İMMÜNOLOJİ	2
TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ	13
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	26
TARTIŞMA	39
SONUÇ	46
ÖZET	49
KAYNAKLAR	50 - 54

G İ R İ Ő

20.yüzyılın ortalarında insanlığı tehdit eden enfeksiyonların önemini kaybetmesinde antibiotiklerin yanısıra immünolojinin de büyük payı olduğu bilinmektedir. Kansere karşı savaşta da immünolojiden faydalanabilme bu kâbustan kurtulma ümidi içindeki bilim adamlarının özellikle son on yılda önemle üzerinde durdukları bir konu olmuştur.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde 1976-79 yılları arasında bu amaçla yaptığımız çalışmada 50 ürogenital tümörlü hastada PPD (Purified Protein Derivative) ve DNCB (Dinitroklorobenzen) test uygulamasıyla hücre sel immünite araştırıldı. İmmün yanıt klinik, radyolojik, histopatolojik, diğer laboratuvar sonuçları ve kontrollerden elde edilen bulgularla karşılaştırılarak değerlendirildi.

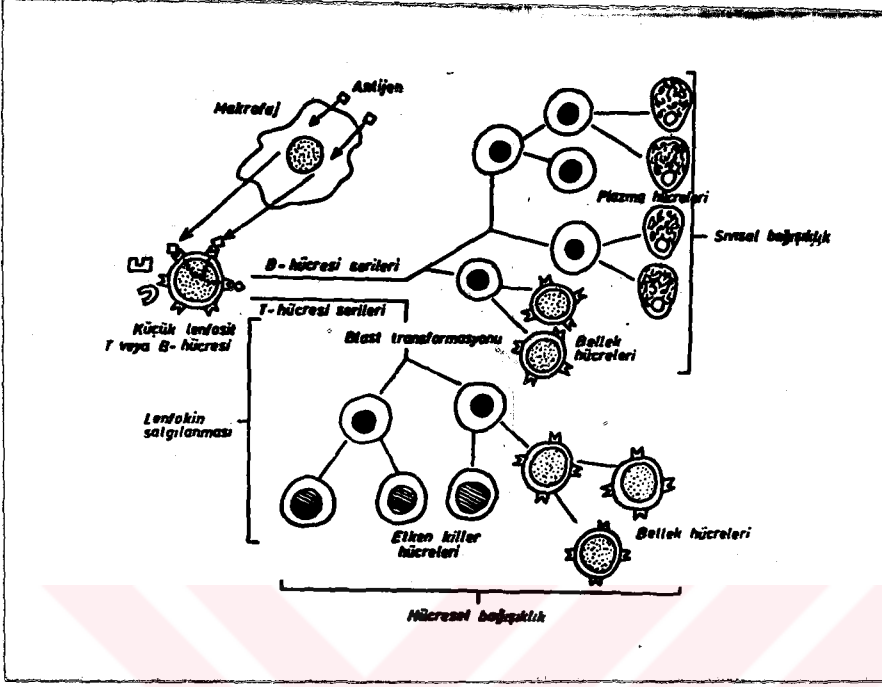
İ M M Ü N O L O J İ

İmmünite terimi, eski Yunancada askerlik ve vergi gibi bazı halk görevleri bağışlanan kişiler için kullanılan immunitas sözcüğünden gelmektedir (1).

İnsanların salgın hastalıklar karşısında da bir bağışıklığa sahip olduğu, geçirilen bu hastalığa tekrar yakalanmadıkları ve hatta salgınlarda bu şahısların baskıcılık yaptıkları bilinmektedir (1,2,3).

İlk defa Rus Zoolog Elie Metchnikoff (1882), bağışıklığın hümorale yönünden başka, hücresel yönüne de dikkati çekmiş, kan hücrelerinin mikroorganizmaları stoplamaları için alarak parçaladıklarını göstermiştir (1).

Bu konuda daha sonraları Nuttall (1888), E.von Behring ile S.Kitasato (1890) ve R.Pfeiffer (1894) tarafından başarılı çalışmalar yapılmıştır. 1896 yılında P.Ehrlich, antikorların oluşumu hakkında yan zincirler kuramını, 1905 yılında da P.von Pirquet, hipersensibilite olayını ortaya koyup, allerjik hastalıkların incelenmesine olanak sağlamışlardır (3).



Şekil : I- Klonal Seleksiyon

Önceleri sadece enfeksiyonlara karşı direnç fonksiyonlarında rol oynadığı kabul edilen immüntenin, 20.yüzyılın başlarında allerji ve aşırı duyarlık reaksiyonlarının da birer immünolojik yanıt olduğunun açıklanmasıyla çalışmalar yoğunlaşmış ve günümüzdeki modern immünite kavramı ortaya çıkmıştır. Buna göre, immünite, konakçının kendisine yabancı olanı tanıması ve onu kendisine zararlı veya faydalı yollarla ortadan kaldırması için zorunlu fizyolojik reaksiyonlardır (4,5).

İMMÜN SİSTEMİN YAPISI VE FONKSİYONLARI

İmmün sistem, organizmada, enfeksiyonlara karşı direnç, eskimiş ve bozulmuş hücre ve dokuların ortadan kaldırılması (homeostaz), sürekli olarak çoğalan ve konakçı için yabancı antijenleri taşıyan mutant hücrelerinin yok edilmesi (denetim), olmak üzere 3 ana fonksiyondan sorumludur.

İmmün sistem; hemopoetik, retiküloendotelial ve lenfoid hücrelerden oluşmaktadır. Ve bu hücreler vasıtasıyla ile konağın antijenlere karşı doğal (non spesifik) ve edinsel (spesifik) korunması sağlanmaktadır.

Non spesifik immünite; polimorf nüveli lokositler, monositler ve lenfositler yardımı ile kendinden olmayanı seçerek ayırdedebilmedir.

Spesifik immünite ise; daha önce karşılaşılan antijenlerle yeniden temas sırasında onları spesifik olarak tanıyabilme ve yanıt verebilme özelliğidir. Lenfositler ve plasma hücreleri tarafından gerçekleştirilen spesifik immün yanıt humoral (lenfoid dokunun hücre ürünleri olan antikorlarla meydana gelen) ve hücre sel (spesifik olarak duyarlık kazanmış lenfositlerle oluşan) immünite olarak ikiye ayrılır.

Enfeksiyon ve gıda şeklinde sindirim ve solunum yollarından, basit kimyasal bileşikler şeklinde deri ve mukozadan veya parenteral (intradermal, subdermal, intramusküler ve intravenöz) yolla antijen ve haptan özelliğindeki maddeler vücuda girerler. Ayrıca plasenta yolu ile de anne ve fetus arasında immünojen madde alış veriş olabilir.

Araştırmacılar çeşitli yöntemlerle vücuda giren çeşitli antijenleri işaretlemişler ve damar yolu ile verilen antijenlerin dalak, karaciğer, kemik iliği hücreleri tarafından tutulduğunu; deri yoluyla verilenlerin ise önce o bölgedeki lenf düğümleri ve daha sonra da kan dolaşımına geçerek RES (Retikülo-endotelyal sistem) hücreleri tarafından tutulduğunu göstermişlerdir. İşaretli antijenler hücrelerin mikrozom ve lizozomlarında tespit edilmiştir (1).

Yani immün yanıtta rol oynayan organlar Retikülo-endotelyal sistem hücreleridir ve antijenleri yakalayarak fagosit etmektedirler. R.E.S.'in en etkin organları dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf düğümleridir. Bu organlar fagositoz etkinliği çok kuvvetli olan sinus veya sinuzoid yapıları bakımından çok zengindir. Lokositler ise fagositoz bakımından etkin, fakat immün yanıt yönünden önemli değildirler.

Ayrıca kanda monositler, kemik dokusunda osteoklast hücreleri, periton makrofajları, bağ dokusu histiositleri, akciğer alveollerinde ki fagositer hücreler de R.E.S.'i oluştururlar. Antijen önce R.E.S. tarafından yakalanmakta ve fagositte edilmekte, sonra plasma hücrelerinde humoral immün yanıt yani antikor oluşmaktadır. Bizi daha yakından ilgilendiren hücre sel immün yanıt ise duyarlı lenfositlerin (T lenfositleri) bir fonksiyonu olarak oluşmaktadır.

Spesifik immün yanıtların gerek humoral, gerek hücre sel tipinin her ikisi de temel eleman olan lenfositler ve lenforetiküler sistemde gelişirler. Lenfoid doku olarak; lenf düğümleri, dalak, timus, sindirim aygıtında mukoza altı lenfoid dokular (peyer plakları) ve bazı organlar (bademcik ve appendiks) kastedilmektedir. Bu lenfoid sistem santral ve periferik olmak üzere ikiye ayrılır.

Santral Lenfoid Dokular : Timus ve Fabricius Bursa'dan ibarettir. Timusun görevi lenfosit yapımıdır. Ayrıca hormonal salgıları ile lenfoid organların ve dolaşımı ile immün yanıt mekanizmasının olgunlaşmasında rol oynar. Kemik iliğinden kan ve lenfa dolaşımına geçen ana hücreler timusa girerler ve burada küçük lenfosit

haline dönüşürler. Bunlara Timosit veya T lenfositleri de denir ve hücreyel immüniteden sorumludurlar. Timus korteksindeki lenfositlerin % 90'ı küçük lenfositlerdir. Lenfosit çoğalma zamanı burada 6-8 saat olup, günde 3-4 hücre bölünmesi oluşur. Timustaki bu lenfopoitik canlılık sekonder lenfoid organlarında görülen çoğalmanın aksine, antijenin uyarımı olmadan meydana gelir. Bunların yaşama süreleri 3 gün ile 1 yıl arasında değişir. Timusta meydana gelen küçük lenfositlerin çıkışı doğumdan sonraki dönemde kemik iliğidir.

Santral sistemin ikincisi olan Fabricius Bursa'sı ise; bir kese şeklindedir ve muadili insanlarda kesin olmamakla birlikte tonsil, peyer plakları, appendiks, ince barsak lamina propriası olarak kabul edilen lenfoid yapılardan ibarettir. Lenfositler bu kesede embriyoner hayatın 15-16.günleri görülmeye başlar. Lenfositler timusta olduğu gibi burada da antijenik uyarım olmadan gelişirler. Sıvısal (humoral) antikorlar aracılığı ile oluşan bağışıklıktan sorumlu bulunan B-lenfositleri burada çoğalma ve farklılaşma işlemi geçirir. Fakat çoğu biyolojik antijenlere cevap vermek için T-hücrelerinin işbirliğine gerek gösterirler.

Periferik Lenfoid Dokular : Bunlar lenf düğümleri, dalak ve kemik iliğinden ibarettirler.

Lenf düğümleri; antijenleri yakalayarak o antijene karşı immün yanıt meydana getirme gibi çok önemli bir fonksiyon yanında vücudun B ve T lenfosit yapımını da destekler.

Dalak; özellikle damar içi enfeksiyonla verilen maddelerdeki antijenlere karşı immün yanıtta en etkin organdır.

Kemik İliği ; gerek B ve gerekse T lenfositlerin ve diğer kan hücrelerinin esas kaynağı olarak immün yanıtta en önemli organlardan biridir. Yetişkin insanlarda ağırlığı ortalama 1500-4000 gm. arasında değişir.

İMMÜN YANITTA ROLÜ OLAN HÜCRELER

Lenfositler : 8-12 mu çapında olan bu hücrelerin esas yapım yeri kemik iliği olup normal bir yetişkinde günde 65 milyon kadar meydana gelir. Hücresel immün fonksiyondan sorumlu olan "T" lenfositler humoral immün sistemden sorumlu olan ise "B" lenfositleri adını alır. Kan dolaşımındaki lenfositlerin % 25-30'u B lenfositleridir.

T lenfositler, timusta olgunlaşır. Timus;pretimik lenfositlerin fonksiyonel posttimik hücrelere dönüşümünü ve bunların fonksiyonel aktivitelerini regüle etmektedir.

İnsan T lenfositlerinin en belirgin özelliği koyun eritrositleri ile rozet yapmalarıdır (6).

Teta antijeni taşıyan T lenfositleri antijenle karşılaştıklarında blastik tansformasyona uğramakta ve lenfokin adı verilen birtakım maddeler salgılamaktadırlar. Bu özelliklerinden faydalanılarak T-lenfositlerinin fonksiyonlarını değerlendirmek mümkün olmaktadır.

Timusta eğitimlerini tamamladıktan sonra timusu terkeden posttimik lenfositler 5 alt guruba ayrılırlar.

B Lenfositler; yüzeylerinde kolaylıkla gösterilebilen immün globülinleri taşırlar. Antijenle karşılaştıklarında plasma hücrelerine dönüşerek antikor salgırlar. Fabricius Bursa'sında çoğalma ve farklılaşmaya tabi tuturlar.

Makrofajlar; Lenfositlerin yanında bulunurlar. Kandaki monositler, antijenik uyarım sonucu makrofaj görünümü kazanırlar. Lenfositlerin uyarılmasında önemli rolleri vardır. Başlıca görevi fagositozdur.

BAĞIŞIKLIK VE BAĞIŞIKLIĞIN TIPLERİ

İmmünoloji, vücudun kendi iç ortamının değişmezliğini dış dünyaya karşı savunmak için gelişen olayların incelendiği bir bilim dalıdır.

Bağışıklık iki tipe ayrılmıştır.

- A- Doğal Bağışıklık,
- B- Edinsel Bağışıklık.

Doğal Bağışıklık; Özelliği bazı patojenlere karşı genetik veya türsel duyarsızlık olmasıdır. Köpeklerde kızamık olmaması veya zencilerin tüberküloza beyazlardan daha duyarlı olması buna örnektir.

Edinsel Bağışıklık; çevredeki mikroorganizmalar ile temas sonucu oluşan immün yanıttır. Edinsel bağışıklıkta aktif ve pasif bağışıklık olmak üzere ikiye ayrılır.

Aktif bağışıklık; bir enfeksiyon sonucu veya mikroorganizmaların kendisinin enjekte edilmesi sonucu olabilir.

Pasif bağışıklık; daha önce başka kişiler veya hayvanlarda hazırlanmış özgül antikor veya duyarlı lenfoid hücrelerin nakledilmesi ile elde edilmektedir. Ayrıca anneden çocuğa plasenta yoluyla (doğal) veya tetanozda olduğu gibi (edinsel) tedavi amacıyla verilebilir.

Aktif bağışıklığın 3 özelliği vardır.

- 1- Tanıma
- 2- Özgüllük
- 3- Bellek

Tanıma : Vücut hücrelerindeki antijeni tanıyanlar küçük lenfositlerdir. Bunlara "İmmünokompetan hücreler" denir. Antijenin tanınması da 3 safhada olmaktadır.

1- Affeerent faz : Yabancı maddelerin tanınmasıdır.

2- Santral faz : İmmünespesifik maddenin sentezi ile ilgili biyokimyasal olaylardır.

3- Efferent faz : İmmünolojik maddenin oluşmasından sonra meydana gelen immün reaksiyonlardır.

Özgüllük : B ve T lenfositleri yüzeylerindeki özgül membran reseptörleri aracılığı ile antijenleri tanırlar. B hücrelerinde bu reseptörlerin immünoglobulin olduğu bilinmektedir. Fakat T hücrelerinde bunların yapısı şimdilik belirgin değildir (1).

Tanıma olayında olduğu gibi, sonuçta meydana getirilen hücreler veya antikordarda doğal olarak özgüldürler. Fakat yüzeyel tanıma bölgeleri arasında kısmi benzerlikler bulunan hallerde antijen ve antikordlar arasında da çapraz reaksiyonlar meydana gelebilir (5).

Bellek : B-hücreleri yanıtlarında yinelenen antijen uyarılarına karşı bir süre sonra oluşan antikor miktarlarının ölçülmesi ile gösterilebilir.

İlk yanıtta, antikorlar ilk uyarının 5.günü aranabilir. En yüksek yanıt 14.günde oluşur. Bundan sonra antikor düzeyi düşmeye başlar. 1-2 ay içerisinde saptanamayacak düzeye iner. Yinelenen bir enfeksiyon ile konakçı, daha büyük bir özgül bellek klonu varlığı sayesinde daha çabuk, kuvvetli ve daha sürekli bir immün yanıt verir. 48-72 saat içinde çok daha yüksek düzeylerde antikor meydana çıkar. Ve birinciye nazaran çok daha uzun süre kalır. Bu antikorların niteliği daha özgüldür ve çapraz reaksiyon vermesi ihtimali daha azdır.

Hücresele immün yanıtta oluşan bellek olayı da, benzer şekilde gelişir. Bellek hücrelerinin de küçük lenfositler olduğu kanıtlanmıştır.

TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

Tümörler canlılarda viral, kimyasal ve spontan etkenlerle gelişirler. Viruslarla oluşan tümörlerde virusu kaplıyan proteinler ve virus tarafından hücrede oluşturulan antijenler vardır. Kimyasal maddelerle geliştirilen tümörler, kimyasal maddeye özgü antijen taşırlar. Ayrıca hem kimyasal, hem viral hem de spontan gelişen insan tümörlerinde, embryonik antijenler ve organ spesifik antijenler bulunur. Bütün insan ve hayvan tümör hücrelerinin yüzeylerinde, özelliklerini yansıtan antijenik determinantlar vardır. Hücre yüzeylerindeki bu antijenler serolojik yöntemlerle gösterilebilir. Tümör hücrelerindeki bu antijenlere "Tümör Spesifik Antijen" (TSA) adı verilir. İmbret hayvanlarda tümör transplantının reddedilmesi sonucu ortaya atılan, spesifik bir tümör antijeni varlığını "Tümör Associated Transplantation Antigen" (TATA) ispatlanmıştır ki, bu antijen insan tümörlerinde gösterilememiştir (7).

Falor ve Ward, kromozomal yapının hücre zarı kadar immünojenetik bir etki gösterdiğini ve bu hususun özellikle mesane tümörlerinde tanı ve prognozda önemli olduğunu bildirmişlerdir (8).

Föetal antijenleri tümör antijenlerinden ayırd etmek mümkün olmamaktadır. Fakat normal dokularda kesinlikle bulunmamalarına karşın föetal dokularda tespit edilmişlerdir. Fetal antijenlerin Karsinoembryonik Antijen ve Alfa-feta Protein olmak üzere iki tipi vardır (9).

Karsinoembryonik Antijen (CEA); Föetal hayatın ilk 2 ayında pankreas, karaciğer ve ince barsaklarda bulunur. Pankreas kanserlerinde % 90, kolon kanserinde % 70, akciğer kanserinde % 35 ve fazla sigara içenlerde % 5 oranında bulunduğu yayınlanmıştır (10). Ayrıca gebelikte de rastlanıldığı belirtilmektedir. CEA serum seviyesi tümörün çıkarılması ile düşer ve residivlerde yeniden yükselir. Bu nedenle serumda CEA ölçümü hem tanı hem de tedavinin takibi yönünden büyük önem taşımaktadır (10). Ayrıca kombine olarak plasma seviyesi ile birlikte üriner yani idrardaki CEA seviyesinin ölçülmesi urotelyal tümörlerde tedavinin etkinliği, lokal veya uzak metastaz varlığının saptanması yönünden büyük önem taşımaktadır (15). Örneğin enfeksiyonsuz idrarda CEA artımının saptanması (normalde 3ng/1 ml.den daha azdır) urotelyal karsinomalar için spesifikdir (9,10).

Alfa-feta Protein; Embryonde bulunan bir alfa-globulindir. Hepatomalı hastaların çoğunda ve embryonel kanserli hastaların bir kısmının serumunda gösterilmiştir.

TÜMÖRLERİN İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Tümörler immünolojik özelliklerine göre;

1- Viral (immünojenik)

2- Kimyasal (karsinojenik)

3- Spontan (non-immünojenik) olmak üzere 3 guruba ayrılır.

Viral : Viruslar proteinden yapılmış bir kılıfla kaplanmış olduğundan, bunlarla meydana gelen tümörlerde iki tip antijen vardır. Bunlardan birincisi, protein kılıfına ait antijenler olup (V antijeni) buna karşı gelişen antikorlar, hem virusla hem de enfekte hücrelerle reaksiyonlarla reaksiyona girerler. İkincisi ise; virusun hücreye etkisi sonucu oluşan T antijenidir. Bunlar ise virus üzerinde bulunmaz, ancak virusun enfekte ettiği hücrelerde bulunur (4).

Kimyasal tümör antijenleri ise; spesifik antijenler olup karsinojenik ajanın target hücre genlerine etkisi ile ortaya çıkarlar.

TÜMÖRE KARŞI KONAK REAKSİYONLARI

İnsan vücudunda çoğalan her hücrede 10^{-6} oranında bir farklılaşma (mutasyon) ihtimali vardır ve bu farklı hücreler muhtemelen bugün için tam aydınlatılamayan bir

mekanizma ile ayıklanmakta ve bu şekilde biyolojik gelişim devam etmektedir (1).

Tümör gelişimine karşı korunmada bu denetimi, immün sistemin yaptığı kabul edilmektedir. Primer immün yetmezlik hastalıklarında, immün yanıtı baskılayan ilaçların kullanıldığı hallerde (x ışınlaması, kortikosteroid) kanser oluşumunun artması, bu kanıyı destekler görünmekte ise de bir kısım kanserli hastalarda immün yanıtın bulunması enteresan ve karşıt bir görüş olarak problemi oldukça komplike bir hale getirmektedir. O halde belkide tümöre karşı immün denetimin varlığı yanında bir de bu denetimden kaçış yolları bulunmaktadır.

Tümör hücrelerinin ayıklanması (sitotoksik etki) muhtemelen 3 ayrı mekanizma ile sağlanmaktadır (11).

Bunlar;

- 1- Sitotoksik T lenfositleri ile hücre sitolizi,
- 2- Antikora bağımlı sitotoksikite,
- 3- Silahlanmış makrofaj sisteminden ibarettir.

T lenfositleri yüzeylerindeki antijen spesifik reseptörler ile tümör hücrelerinin yüzeyine yapışır ve 5-10 dakika içinde lenfositlerin salgıladıkları lenfokin adı verilen aktif maddelerle hücreyi lizise uğratar (sitotoksik T lenfositleri).

Antikora bağımlı sitotoksitede; spesifik anti-tümör antikorları ile kaplı tümör hücreleri normal hayvanlardan elde edilen non-immün lenfositler tarafından spesifik olarak eritilirler. Bu olayda rol oynayan hücrelerin özellikleri tam olarak bilinmemektedir.

Silahlanmış makrofaj; in vivo tümör eliminasyonunda en etkin mekanizma makrofajlar tarafından başarılmaktadır. Tümör gelişimi sırasında makrofajların yüzeyinde iki reseptör belirlemektedir. Makrofaj ile tümör hücresinin karşılaşması spesifiktir. Fakat reseptörleri ile tümör hücresine yapışan makrofaj nonspesifik olarak aktive olur ve sitotoksik etki gösterir.

Bu 3 yoldan sağlanan denetimden kaçış ise blokan faktörler nedeniyle olur. Yani, bu blokan faktörler tümörün oluşmasına meydan hazırlayan en önemli nedenler grubudur. Bunlar, soluble tümör antijeni veya soluble tümör antijeni + antikordan meydana gelen immün komplekslerdir. Dolaşımdaki kanda bulunurlar. Sitotoksik lenfositlerin yüzeylerine yapışarak onların fonksiyonlarını inhibe eder, hem de tümör yüzeyine yapışarak antijenik determinantları bloke ederler. Böylece tümörün yüzeyindeki antijenler konakçının kendi antikorları ile kaplandığından yabancı olarak tanımlanamazlar ve lenfoid sistemin etkisinden kurtularak büyümeye devam ederler.

Blokan faktörlerin haricinde

- Tümör hücrelerinin immün sistem elamanlarından daha hızlı çoğalabildiği durumlar,

- Tümörün lokalizasyonu nedeni ile immün sistemce farkedilemediği durumlar,

- Yaşlılık, kaşeksi veya ilaçla immün sistemin baskı altında olduğu haller immün denetimden kaçıışı etkileyen faktörler arasındadır.

İMMÜNOLOJİK TEŞHİS YÖNTEMLERİ

Bilindiği gibi humoral immünite; B hücrelerinden gelişen, plasma hücreleri tarafından salgılanan dolaşımdaki antikorlar veya immünoglobulinler ile başlatılır. Bu nedenle serum protein elektroforezi, serum immünoglobulin ölçümü ve son zamanlarda immünoglobulin G gibi yöntemlerle humoral bağışıklık araştırması oldukça yeterli bir düzeye erişmiştir.

Sellüler immüniteyi ölçme yöntemleri daha değişik olup, bunları;

- 1- Deri testleri
- 2- Periferik kanda lenfositlerin in vitro transformasyonları (PBL)
- 3- MIF ve diğer hücre mediatörlerinin ölçülmesi,
- 4- Periferik kanda aktif tümör T hücrelerinin sayımı olarak sıralayabiliriz.

Tümörün gelişimi ve dağılımı ile sellüler immüni-
te arasında belirgin ilişkiler tesbit edildiğinden, açıklan-
lanan 4 test araştırması da bu alanda büyük önem taşımak-
tadır. Tesbitleri kolay olan cilt testleri çeşitli anti-
jenlerin verilen organizmada, antijenik etki sonucu, deride
aşırı duyarlık oluşturmalarına istinad eder. Erken ve geçik-
miş tip olmak üzere ikiye ayrılır. Pozitif deri testi,
antijen ile daha önceden temasa gelindiğini gösterir.
Negatif olan deri testi pozitive dönerse önemli bir bulgu
olabilir.

Deri testlerinde saf antijen kullanılmalıdır.
Genellikle 0.1 ml. hacmindaki solüsyon intra kutan olarak
kullanılır. Test 48 saatte okunmalı, 24-72 saatlerde kont-
rol edilmelidir. Test okunmasında kızarıklıkla birlikte
kabarıklık ve endurasyonun da olması önem taşır (1).

Gecikmiş Tip Deri Testleri ;

1- Anımsanan antijenler; PPD, kabakulak, antijeni,
streptokinaz-streptodornaz (SK-SD), kandida ekstreleri,
trikofiton gibi antijenlerle yapılır. Standart hale gel-
mişlerdir. Alınan yanıt hücre sel immün yanıtta örnek olarak
kabul edilir.(12). Normal popülasyonda PPD % 70, kabaku-
lak % 90, streptokinaz % 79 oranında pozitif tesbit edil-
mektedir (13).

2- Birincil antijenler; DNCB (1-chloro-2, 4-dinitrobenzene), KHL (Keyhole Limpet Hemacyanin), BCG gibi antijenlerle yapılır.

DNCB, önceden karşılaşılmamış antijene karşı gecikmiş aşırı duyarlık yeteneğini ölçmek için geniş olarak kullanılan organik, kimyasal, kuvvetli bir antijendir.

Periferik kandaki T hücreleri rozet meydana getirmek üzere koyun eritrositlerine bağlanırlar. Normal insanda PBL'inin % 70-80'i rozet meydana getiren T hücreleridir. Virus enfeksiyonlarının aktif T rozet hücre sayısını azalttığı anlaşılmıştır.

Spesifik Tanı Yöntemleri :

A- İmmünofluoresans

B- Kompleman-fiksasyon

C- İmmün-sitolizis

D- İmmün-diffüzyon

testleri, spesifik TAA (Tümör Associated Antijen)'ya bağlı olarak hastalarda immün yanıtları saptamaktadır.

G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Çalışmamızın gereçlerini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğine yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 41'i erkek ve 9'u kadın muhtelif ürogenital sistem tümörlü hasta ile kontrol gurubu olarak alınan 20 varikozel olmak üzere toplam 70 vaka oluşturmaktadır. (Tablo I). Hastalar 13-82 yaşları arasında idi.

Tablo : I- Sellüler immüniteleri araştırılan hastalarda hastalığın cinsine göre olgu sayısı ve yüzde oranı

Hastalığın Cinsi	Olgu Sayısı	Yüzde Oranı
Mesane tümörü	36	% 51,4
Prostat Ca	7	% 10
Böbrek Tümörü	4	% 5,71
Testis Tümörü	3	% 4,28
Kontrol (Sol Varikozel)	20	% 28,57
TOPLAM	70	

Preoperatif devrede gecikmiş deri aşırı duyarlık testlerinden Purified Protein Derivative (PPD) (anımsanan antijen) ve Dinitrochlorobenzen (DNCB) (birincil antijen) kullanıldı.

PPD (Purified Protein Derivative-RT 23

TW80:0.1 cc/2Tu) Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünden temin edildi.

1 ml.lik dereceli tüberkülin şiringası ile, ön kolun üst ön dış kısmına, 0.1 cc.miktarında intra dermal olarak 0.5 cm.lik bir endurasyon oluncaya kadar verildi.

Test, enjeksiyondan 48 saat sonra okundu, 24 ve 72 saat sonra kontrol edildi. Oluşan endurasyon milimetrik olarak ölçüldü.

Endurasyon ;

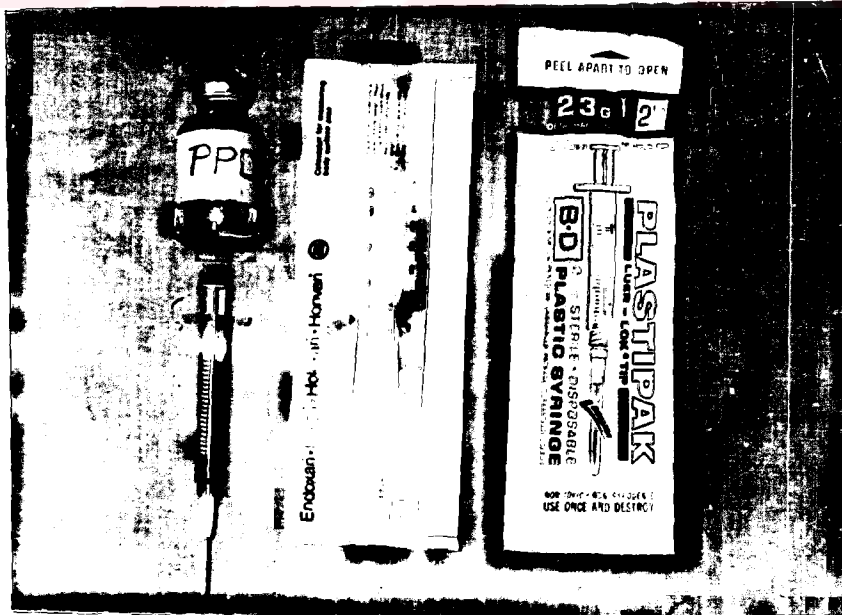
5 mm.den az ise sonuç (-)

5-10 mm. ise sonuç (+)

10-15 mm.ise sonuç (++)

15-20 mm. ise sonuç (+++)

20 mm.den geniş ise sonuç (++++) olarak değerlendirildi.



Resim I- PPD testi için kullanılan gereçler

DNCB (Pro Analysi, Art.2427 1-chlor-2, 4-dinitrobenzol Zur Analyse $C_6H_3ClN_2O_4$, iva, 100 mg). Merck firmasından temin edildi.

DNCB, asetonda % 2(2000 mikrogram/0.1 ml.) lik eriyik verecek oranda eritilerek depo solusyonu hazırlandı. Depo solusyonundan ayrıca % 0.1 (100 mikrogram/0.1 ml) lik solusyon hazırlandı. İki ayrı konsantrasyondaki DNCB solusyonları ayrı ayrı 10 cc.lik ağzı kapalı koyu renkli cam şişelerde depo edildi. +4 derecelik buzdolabında saklandı. İki haftada bir taze eriyikler hazırlandı.

Test yöntemi 3 kategoride tatbik edildi. Test, duyarlaştırma dozu, karşılaştırma dozu ve tekrar karşılaştırma dozu olarak 3 şekilde uygulandı. Kolun ön yüz derisi asetonla silindi. % 2 lik solusyondan 1 ml.lik pipete 0.1 ml. çekilerek, çapı 2 cm. olan cam halkanın sınırladığı kolon ön yüz derisine uygulandı. Aseton buharlaştıktan sonra test yeri gazlı bezle kapatılarak 24 saat sonra açılmak üzere kenarlarından flasterlendi.

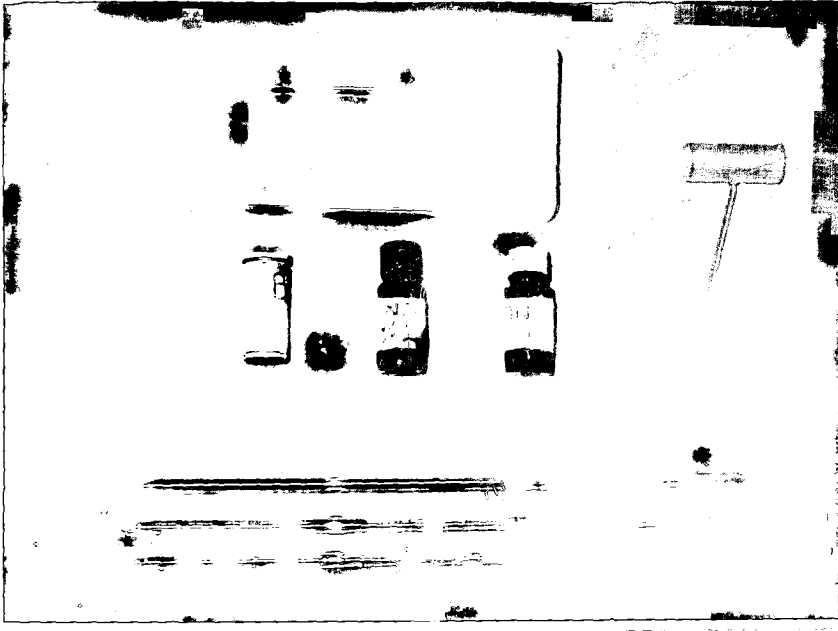
Karşılaştırma dozu, duyarlaştırma dozu ile birlikte, aynı anda ön kolun ön yüzüne, % 0.1 lik solusyondan aynı şekilde uygulandı. Her iki uygulama 24 saat sonra kontrol edildi. 48 saat sonra okundu, 72 saat sonra tekrar kontrol edildi.

10-14 gün sonra her iki test yeri "spontan alevlenme" yönünden değerlendirildi. Aynı anda karşı ön kola, % 0.1 lik solusyondan "tekrar karşılaştırma" dozu uygulandı. 48 saat sonra okundu, 24 ve 72 saat sonra kontrol edildi.

Değerlendirme :

- Duyarlaştırma ve karşılaştırma sahasında spontan alevlenme varsa (++++),
- Sadece duyarlaştırma sahasında spontan alevlenme varsa (+++),
- Tekrar karşılaştırma sahasında bariz yanıt varsa (++) ,
- Tekrar karşılaştırma sahasında şüpheli yanıt varsa (+)

olarak Catalona Metoduna benzer şekilde değerlendirildi (14).



Resim :II- DNCEB testi için kullanılan gereçler.



Resim :III- DNCEB testi yapılırken.

B U L G U L A R

TÜMÖR GRUBU :

50 tümörlü olgunun yaş sınırı 16-82 arasında idi.

Ortalama yaş ise 57.2 bulundu.

11 hastada metastaz tesbit edildi. 3'ünde akciğer, 1 hastada karaciğer, 4 hastada kemik, 1 hastada tonsiller metastaz ve 3 hastada ise böbrek ve mesane kombine tümörü vardı. Ve 1 hastada ise uterusu infiltrasyon bulundu

(Tablo: II).

Tablo:II- Metastazın, tümörün cinsi, şikayet süresi ve test sonuçlarıyla ilişkisi

Tümörün cinsi	Şikayet Süresi	PPD	DNCB	Metastazı
Mesane papillomu grade I	24 ay	(+)	(++)	Karaciğer
İn.op.Mesane tümörü	12 ay	(-)	(-)	Kemik sis- temi Akciğer
İn.op.mesane tümörü	3 ay	(-)	(-)	Uterus
İn.op.mesane tümörü	24 ay	(-)	(-)	Kemik sis.
Prostat squamous carcinomu	24 ay	(-)	(-)	Akciğer Kemik sis.
Prostat Ca.(op.kabul etmedi)	24 ay	(-)	(-)	Kemik sis.
Böbrek Ca.	4 ay	(-)	(-)	Akciğer
Testis retikülüm hücreli sarkom	5 ay	(-)	(-)	Tonsiller
Transisyonel cell papillom	24 ay	(++)	(+++)	Mesane ve böbrek k.
İn.op.mesane tümörü	1 ay	(-)	(-)	Mesane ve böbrek k.
İn.op.mesane tümörü	36 ay	(++)	(+++)	Mesane ve böbrek kombine

50 hastadan 39'u operable ve 11 tanesi ise inoperable kabul edildiler. Operable hastalardan 1 tanesi ve inoperable hastalardan da 1 tanesi tedaviyi kabul etmediler. İnoperable olgulardan 3 tanesi böbrek diğerleri ise mesane tümörü idiler.

Tablo:III- İnoperable kriterinin tümörün cinsi, şikayet süresi ve test sonuçlarıyla ilişkisi

Tümörün cinsi	Şikayet süresi	PPD	DNCB	Metastaz
İN.op.mesane tümörü	3 ay	(+)	(+)	-
İN.op.mesane tümörü	1 ay	(-)	(-)	Sol böbrekle kombine
İN.op.mesane tümörü	12 ay	(-)	(-)	Kemik sistem Akciğer
İN.op.mesane tümörü	3 ay	(-)	(-)	Uterus
İN.op.mesane tümörü	24 ay	(-)	(-)	Kemik sis.
İN.op.mesane tümörü	84 ay	(-)	(+)	-
İN.op.mesane tümörü	2 ay	(+)	(+++)	-
İN.op.mesane tümörü	36 ay	(++)	(+++)	Sağ böbrekle kombine
İN.op.Böbrek kanseri	96 ay	(-)	(+)	-
İN.op.böbrek kanseri	5 ay	(-)	(-)	-
İN.op.böbrek kanseri	4 ay	(-)	(-)	akciğer

6 mesane tümörlü hastada bimanual muayenede fiksasyon vardı. Bu hastaların hepsi de inoperable kabul edilmişlerdi (Tablo: IV).

Tablo :IV- Bimanuel muayenede fiksasyon kriterinin test sonuçlarıyla karşılaştırılması.

	Top- lam	PPD		DNGB	
		Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
Fiksasyon(+)	6	5(%83.3)	1(%16.6)	4(%66.6)	2(%33.3)
Fiksasyon(-)	30	19(%63.3)	11(%36.6)	5(%16.6)	25(%83.4)

4 böbrek tümörlü hastada ise ele gelen lomber kitle vardı.

Hastaların şikayet süreleri 10 gün-18 yıl arasında değişiyordu. Ortalama şikayet süresi 30.4 ay olarak bulundu.

Böbrek tümörlü olguların bir tanesine nefrektomi, 3'üne açık böbrek biopsisi uygulandı. Prostat kanserli hastaların 6'sına bilateral orkiektomi ve birine ise trans üretral rezeksiyon yapılmıştı. 3 testis tümörlü olguda ise yüksek orkiektomi uygulanmıştı. Mesane tümörlü olguların 22'sinde trans-vezikal mesane tümörü eksizyonu+fulgurasyon, birinde metastaz nedeni ile ilaveten nefrektomi, 4'ünde persiyel sistektomi, 2'sine de trans-üretral mesane tümörü

elektroeksizyonu uygulanmıştı (Tablo V).

7 hastaya radyoterapi, 8 hastaya kemoterapi (5-fluorouracil, velbe, eustrokuil, honvan), 1 hastaya kobalt tedavisi, 9 hastaya lokal tedavi (formol, thiotepa) 4 hastaya ise non-spesifik pasif immünoterapi uygulanmıştı (Tablo: V).

Tablo:V - 50 ürogenital tümörlü hastada uygulanan tedavi yöntemleri.

	(4) Böbrek	(36) Mesane	(7) Prostat	(3) Testis
Nefrektomi	1	1	-	-
Açık biopsi	3	-	-	-
T.U.R.	-	2	1	-
T.V.eksizyon	-	22	-	-
P.Sistektomi	-	4	-	-
Orkiektomi	-	-	6	3
Radyoterapi	-	6	1	-
Kemoterapi	-	1	7	-
Lokal T.	-	9	-	-
İmmün T.	-	4	-	-

Prostat kanseri olanların histolojik tetkiklerinde 5'inde adeno Ca, 1'inde squamous carcinom tesbit edildi (Tablo VI).

4 böbrek kanserli vaka bulunmakta idi ve ayrıca mesane tümörü ile birlikte olan bir diğesinde ise transisyonel hücreli papillom grade II tesbit edildi (Tablo:VI).

Testis tümörlü olgulardan 1'inde koryon epidelyoma, 1'inde retikülüm hücreli sarkom, 1'inde ise bilateral benign teratom bulundu (Tablo VI).

36 mesane tümörlü olgunun histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda 6 olguda mesane papiller carcinomu grade I, 12 olguda mesane papiller carcinomu grade II, 4 olguda mesane papiller carcinomu grade III, 1 olguda ise mesane papiller carcinomu grade IV tespit edildi. 2 olguda mesane papillomatozisi, 1 olguda mesane leukoplakisi, 1 olguda ise kronik sistit tespit edildi (Tablo: VI).

Tablo : VI- Muhtelif ürogenital tümörlü hastada
PPD ve DNCB deri testi sonuçları

Tümörün Cinsi	Toplam Olgu	PPD		DNCB	
		Poz.	Neg.	Poz.	Neg.
Prostat Adeno Ca.	5	-	5	1	4
Prostat squamous Ca.	1	-	1	-	-
Op.kabul etmiyen Prostat Ca.	1	-	1	-	1
Böbrek kanseri	4	-	4	2	2
Testis koryon epitelyoma	1	-	1	-	1
Testis retikülüm hücreli sar- kom	1	-	1	-	1
Testis benign teratom	1	1	-	1	-
Kronik sistit	1	1	-	1	-
Mesane leukoplakisi	1	-	1	1	-
Mesane tümörü grade I	6	5	1	6	-
Mesane tümörü grade II	12	1	11	10	2
Mesane tümörü grade III	4	1	3	2	2
Mesane tümörü grade IV	1	-	1	-	1
Mesane papillomatozisi	2	1	1	2	-
İnoperable mesane tümörü	9	3	6	5	4

Tablodan anlaşıldığı üzere; tümörün malignite dere-
cesi ne kadar yüksek ise hücre sel immünite oranı da o kadar
azalmaktadır.

PPD BULGULARI :

TÜMÖRLÜ HASTA GRUBUNDA PPD BULGULARI;

Hastalara öncelikle PPD deri testi yapıldı. 50 hastanın hepsine de uygulandı. 37'sinde (% 74) (-) ve 13 ünde (% 26) (+) bulundu (Tablo VII).

7 prostat kanserli vakanın hepsinde de PPD (-) bulunmuştur. 4 böbrek kanserli olguda da PPD (-) bulundu. Sadece mesane tümörü ile birlikte olan bir böbrek tümörü vakasında (böbrek transisyonel hücreli papillom grade II) PPD (++) bulundu (Tablo VI).

3 testis tümürlü olgudan ikisinde PPD (-) ve 1 tanesinde ise (benign teratom) (+) bulundu (Tablo VI).

Mesane tümörü tespit edilen hastalarda ise 2 mesane papillomatöz hastadan 1 inde PPD (-) ve diğesinde ise (+) idi. 9 inoperable kabul edilen mesane tümöründe PPD 3'ünde pozitif ve 6'sında pozitif bulundu. Mesane Leukoplakili 1 hastada PPD (-), kronik sistitli 1 hastada PPD (-) bulundu. Mesane papiller carcinomu grade I olan 6 hastadan 5'inde mesane papiller carcinomu grade II olan 12 hastadan 1'inde, mesane papiller carcinomu grade III olan 4 hastadan 1'inde PPD (+) idi. Mesane papiller carcinomu grade IV olan 1 hastada ise PPD (-) bulundu (Tablo VI).

Tablo VII- Tümörlü hastalarda PPD ve DNCB test sonuçlarının karşılaştırılması.

Hasta Adı	Prot. No.	PPD	DNCB	Hasta Adı	Prot. No.	PPD	DNCB
E.Y.	224/77	-	++	M.A.	230/77	-	+
Ş.H.	189/77	-	++	M.A.	341/77	++	+++
A.Ş.	362/77	-	-	İ.K.	544/79	-	-
N.E.	248/77	-	-	Ş.S.	250/77	-	+
A.E.	286/77	-	-	Z.A.	268/77	-	-
A.Ç.	338/77	-	-	M.A.A.	335/77	-	+
M.R.E.	232/79	-	-	H.K.	403/79	-	+
S.E.	389/79	-	-	S.A.	342/79	+	+++
M.E.	382/79	-	+	A.T.	371/79	+	+++
N.S.	582/78	++	+++	E.R.	155/73	-	+
M.C.	134/72	-	+++	M.C.	532/77	-	+++
M.E.A.	58/77	-	++	A.T.	450/66	-	-
İ.Ş.	39/72	++	+++	Ş.A.	94/78	+	++
H.A.	43/77	+	+++	Y.Y.	220/77	-	-
A.N.D.	660/78	-	-	N.Ş.	45/77	-	-
F.İ.	346/78	-	++	Y.Y.	76/77	-	+++
H.İ.I.	66/77	-	+	H.E.	78/76	-	-
T.K.	143/77	-	-	M.G.	152/77	+	+++
N.A.	153/77	-	-	S.K.	175/77	+	++
S.M.	358/78	-	++	A.O.	274/59	-	++
İ.K.	177/79	+	+	H.Ç.	352/79	++	+++
A.Ö.	310/76	-	++	A.H.K.	359/76	-	+
F.K.	374/76	-	+	M.K.	371/76	-	-
M.K.	286/76	-	++	E.A.	305/76	-	-
H.G.	189/79	+	++	M.G.	57/78	+	++

KONTROL GURUBUNDA PPD BULGULARI :

Bu guruptaki 20 hastadan 19'unda yani % 95 inde PPD (+) ve 1 tanesinde yani % 5 inde ise (-) bulunmuştur (Tablo VIII).

DNCB BULGULARI :

TÜMÖRLÜ HASTALARDA DNCB BULGULARI ;

Duyarlaştırma sahasında 50 hastadan 5 tanesi hariç hepsinde yani % 90'ında iritativ reaksiyon gelişti.

(duyarlaştırma sahasında iritativ reaksiyon gelişmiyen 5 hastadan 1 tanesi mesane papiller carsinomu grade IV, 2 tanesi mesane papiller carsinomu grade II ve 1 tanesi inoperable tümör, sonuncusu ise tedaviyi kabul etmiyen 1 hasta idi.

Karşılaştırma sahasında ise 22 hastada yani % 44 ünde (+) ve 28 hastada yani % 56'sında (-) bulundu.

Tekrar karşılaştırma sahasında ise 33 vakada iritativ reaksiyon saptandı, 17 hastada ise görülmedi.

Tümörlü hastalarda hiçbirinde DNCB (++++) olarak gözlenmedi. DNCB (+++) olarak 10 hastada gözlendi (% 22). Bunlardan mesane papiller carcinomu grade I olan 3 olgu, 2 olgu mesane papiller carcinomu grade II, 1 olgu kronik

sistit, 1 olgu benign teratom, 1 olgu mesane leukoplakisi, 2 olgu da inoperable olarak değerlendirilmişti.

DNCB (++) olarak değerlendirilen hasta sayısı ise 12 yani % 24 tür. Bunlardan 3 tanesi mesane papiller carcinomu grade I, 7 olgu mesane papiller carcinomu grade II, 1 olgu mesane papiller carcinomu grade III ve 1 olgu ise papillomatosis idi.

DNCB (+) olarak da 9 hastada değerlendirildi (% 18). Bunlardan 1 tanesi mesane papiller carcinomu, grade I, 2 olguda mesane papiller carcinomu grade II, 2 olguda böbrek kanseri, 2 olguda prostat adeno carcinoması ve 2 olguda ise inoperable kriterleri vardı.

DNCB 18 olguda yani hastaların % 36 sında ise (-) bulundu. Bunlardan 4 olgu inoperable kabul edilmişti. 1 olgu prostat squamous carcinom, 3 prostat adeno Ca, 2 böbrek kanseri, 1 retikülüm hücreli sarkom, 1 koryon epitelyoma, 1 mesane papiller carcinomu grade IV, 2 olguda mesane papiller carcinomu grade III ve 2 olgu ise mesane papiller carcinomu grade II ve 1 olgu ise tedavi kabul etmiyen bir hasta idi (Tablo VII).

KONTROL GURUBUNDA DNCEB BULGULARI :

Bütün olgularda duyarlaştırma sahasında irritatif reaksiyon gözlemlendi. Karşılaştırma sahasında ise 1'i hariç bütün kontrollerde (% 95) irritatif reaksiyon gözlemlendi. Tekrar karşılaştırma sahasında ise 1 tanesi hariç hepsinde reaksiyon vardı.

Kontrollerin 4 tanesinde yani % 20 sinde DNCEB (++++), 7 tanesinde (% 35) (+++), 5 tanesinde (% 25) (++) , 3 tanesinde (% 15) (+) ve 1 tanesinde yani % 5'inde ise (-) reaksiyon gözlemlendi (Tablo VIII).



Resim : IV- Kolda duyarlaştırma dozu sahasında 48 saat sonra eritem. Ön kolda karşılaştırma dozu sahasında 48 saat sonra eritem.



Resim : V- Duyarlaştırma dozu sahasında
14.gün spontan alevlenme.
(İmmünoterapiden sonra).

Tablo : VIII- Kontrol gurubunda
PPD ve DNCB test sonuçlarının
karşılaştırılması.

Kontrol	PPD	DNCB
612/78	++	++
613/78	++	+++
531/78	+	+
528/78	++	++
337/78	+	++
310/78	++	++
283/78	+	++++
228/78	++	+++
194/78	+	+
213/78	++	+++
172/78	+	++
157/78	++	++++
143/78	++	+++
290/78	+	+
101/78	++	+++
79/78	-	-
61/78	+++	++++
25/78	++	+++
32/78	+	+++
476/78	++	++++

T A R T I Ő M A

Araştırmalar, immün mekanizmadaki bir defektin yani immün yetmezliğin kanser gelişmesine yol ağtığını göstermektedir (16,17,18).

Bu durumda geliştirilmiş immünoterapinin kanser tedavisinde büyük rol oynayacağı en azından yapılan tedavilerden daha iyi sonuē alınmasına yardım edeceği düşünülebilir. Bu gerēekleřtiđinde immünoterapinin immünolojik testlerle birlikte yürütülmesi gerekecektir (17,18).

Buğn immünolojik testlerden bir kısmı uygulama yönünden standartlaştırılabilmiştir (17,19,20).

Yapılan araştırmalar tmrl hastalarda hücresel immün yeteneğin durumu ile, hastanın klinik durumu arasın-da paralellik olduğu yönündedir (12,19,22,23).

Hastalığın seyri sırasında, yeni bir antijene karşı yanıt yeteneğini araştırdığı iēin kullandığımız antijenlerden DNCB ayrı bir önem taşımaktadır. PPD ye yanıt önceden bir duyarlığı gerektirir. PPD testinin olumsuz olması, yalnız immün yetmezliği değil aynı zamanda şahsın daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmamış olduğunu da gösterir.

Yaptığımız araştırmada PPD tümörlü gurubda % 74 oranında (-) ve % 26 oranında ise (+) idi. Kontrol gurubunda ise % 5 oranında (-) ve % 95 oranında (+) bulundu.

İzmir Kahramanlar Verem Savaş Dispanserinin 1969 yılı istatistiklerinde PPD negatifliği oranı % 1 dir (24).

Dr.Orhan Cura ve arkadaşları tarafından, İzmir'de yapılan bir çalışmada 92 habis tümör vakasınının 24'ünde yani % 26.08'inde PPD (-) bulunmuştur (24).

Farklı lokalizasyonlu 429 kanserli vakada inceleme yapan İsrail ise, PPD negatifliğini % 50 den daha yüksek bulmuştur (24).

J.Krant'ın bronş kanserlerinde PPD ile yaptığı testlerde % 23 oranında (+) ve kontrol gurubunda ise % 68 (+) bulmuştur (30).

Ankara Ü.Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde 1965-1966 yılları arasında yapılan bir çalışmada 38 hastanın 14'ünde PPD (-) bulunmuş, 1973-1974 yılında yapılan araştırmada ise 46 hastanın 13'ünde PPD (-) bulunmuştur (31).

Bolton PPD testi yaptığı 174 kişilik tümörlü gurupta % 56 oranında (+) ve 40 kişilik tümörlü bir ikinci seride yaptığı araştırmada ise % 27.5 oranında (+) bulunmuştur (22).

Tablo : IX - PPD test sonuçlarının
karşılaştırılması.

Araştırmacılar	Yüzde Oranı	PPD
Cura.O.	26.8	(-)
İsrael	50	(-)
Krant.J.	67	(-)
A.Ü.Tıp Fak.Göğüs Has.Kliniği	36.3	(-)
A.Ü.Tıp Fak.Göğüs Hast.Kliniği	28.3	(-)
Bolton	44	(-)
Bolton	62.5	(-)
TOPLAM YAYINLARDA	45.1	(-)
BİZİM ÇALIŞMAMIZDA	74	(-)

Bolton'un DNCB ile yaptığı araştırmada ise 174 kişilik tümörlü bir seride % 81 oranında (+) ve 40 kişilik ikinci bir seride ise % 16 oranında (+) bulunmuştur(22).

Aisenberg tarafından Hodgkinli hastalara uygulanan DNCB tetkiklerinde % 32.4 (+) sonuç alınmıştır (23).

Rostenberg'in çalışmalarında lenfomalı ve lösemi-
li 31 hastada DNCB uygulanmış ve yalnız 1 tanesinde yani
% 4'ünde olumlu yanıt alınmıştır (32).

Wanebo ve arkadaşları meme kanserli hastalar üye-
rinde yaptıkları çalışmada % 84 oranında olumlu yanıt
almışlardır. Benign lezyonlu 11 hastanın ise 10'unda DNCB
ye karşı olumlu yanıt vardı (19). Wanebo ve arkadaşlarının
başka bir çalışmasında ise primer akciğer kanserli 131 va-
kadan 95'inde (% 73) olumlu yanıt elde edilmiştir (33).

Pnsky ve arkadaşları 180 kanserli hastada DNCB
ve PPD ile yaptıkları çalışmada % 65 olumlu sonuç buldu-
lar (34).

Gann, 45 kanserli hastanın 18'inde DNCB'e olumlu
yanıt tespit etti (35).

Brosman ve arkadaşları 31 böbrek kanseri üzerinde
yaptıkları çalışmada 11 hastanın DNCB'e olumlu yanıt ver-
diğini bildirmişlerdir (20).

Bizim çalışmamızda olumlu yanıt oranı tümörlerde
% 64 (32 hastada), kontrollerde ise % 95 (19 kontrolde)
dir. (Tablo: X).

Tablo : X- DNCB test sonuçlarının
karşılaştırılması.

Araştırmacı	Hasta Sayısı	DNCB'e olumlu yanıt	Olumlu yanıt yüzdesi
Aisenberg	37	11	32.4
Bolton	174	141	81
Bolton	40	16	40
Wanebo	89	71	78
Wanebo	131	95	72.6
Gross	14	2	14
Mondel	56	26	46.5
Rostenberg	31	1	4
Bosworth	112	84	75
Morton	83	52	63
Gann	45	18	40
Pnsky	180	117	65
TOPLAM HASTA			47.5
TOPLAM KONTROL			89.2
Bizim çalışmamızda Toplam Hasta	50	32	64
Bizim çalışmamızda Toplam Kontrol	20	19	95

Olgularımızda tespit edilen PPD ve DNCB negatifliği normal kişilere oranla tümörlü ve özellikle habis tümörlülerde bariz olarak artma göstermektedir.

İyi beslenememenin de immün sistem üzerine etkisi olduğu Symythe tarafından 17 malnütrisyonlu ve 19 normal çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur (35). Malnütrisyonlu gurubta % 70 oranında reaksiyon yokken, normal çocuklarda bu oran % 0 (sıfır) bulundu. Bizim olgularımız genellikle iyi beslenmekte olan guruba dahildiler.

Gross tarafından yapılan yaşın immün sistem üzerine etkisi konusundaki bir araştırmada 70 yaş civarındaki hastaların % 62 sinde olumlu yanıt alınırken 13-17 arası yaş gurubunda bu oran % 9' du (36).

Bizim olgularımızda 70 yaşın üzerindeki 11 hastadan 4'ünde (% 36.3) olumlu yanıt alınırken, 40 yaşına kadar olan 5 hastadan 3'ünde yani % 60'ında olumlu yanıt vardı. Bizim bu bulgularımız Gross'un çalışmaları ile tezağ halindedir.

İmmünosupresyona neden olan şua, kemoterapi, operasyon stresi ve özellikle transplantasyon ameliyatları kanser tedavisinde immün mekanizma ile ters düşen

yöntemlerdir (21). Bu klasik kanser tedavisi yöntemleri tümör hücrelerini yok etmeyi amaçlarken, aynı zamanda immünoşüpresyonu artırmaktadır. Bu durumda tedaviden kaçabilen tümör hücreleri immün denetimin yıkılmasından da faydalanarak daha etkili olabilmekte, tümör geliştikçe lenfosit reaktivitesi azalmakta, bu da gelişimi tümör lehine hızlandırmaktadır.



S O N U Ç

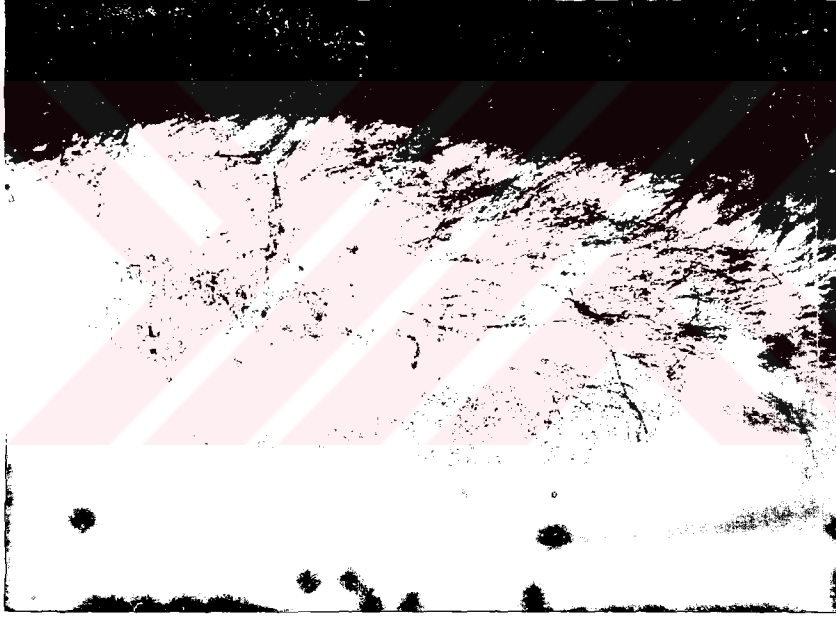
50 tümörlü olguda; DNCB'le yapılan testlerde % 64 (32 hastada) ünde olumlu ve kontrol gurubunun % 95'inde (19 kontrolde) olumlu yanıt elde edildi. Literatürde kanserlilerde bu oran % 47.5, kontrollerde % 89.2 dir.

50 tümörlü olguda PPD ile yapılan testlerde ; % 26'sında (13 hasta) olumlu ve kontrol gurubunun % 95 inde (19 kontrolde) olumlu yanıt elde edilmiştir. Literatürde kanserlilerde bu oran % 56.9, kontrollerde ise % 66.4'dür.

Testler açıkça göstermektedir ki; hücre sel immünitenin değerlendirilmesinde DNCB ile yapılan çalışmalar PPD ye nisbetle çok daha güvenilir bir yöntemdir (Resim : 6-7).

Çalışmamız; ürogenital sistem tümörlerinin malignite derecesi ve prognozu hakkında fikir vermekte, özellikle DNCB ve bir dereceye kadar da PPD deri testlerinin oldukça yararlı olduğu görülmektedir.

İmmünoterapinin, henüz özellikle metastatik kanserlerde başarısız olduğunun bildirilmesine rağmen (25) diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilerek daha iyi sonuçlar alınabilecektir (26,27,28).



Resim : 6- Mesane tümörlü 1 olguda
PPD testi (-)



Resim: 7- Aynı hastada DNCB testi. Duyarlık ve karşılaştırma sahalarında 14.günde spontan alevlenme (++++).

(hasta kontrollere gelemediği için çalışma dışı tutulmuştur).

Ö Z E T

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde 1976-1979 yılları arasında yatarak tedavi edilen değişik malignite dereceli ürogenital sistem tümörlü 50 hastanın hücrel immünitelerinin değerlendirilmesi için PPD ve DNCB antijenleri ile geçikmiş aşırı duyarlık reaksiyonları oluşturularak, değerlendirilmeleri yapıldı.

Kısaca özetlersek ;

1- DNCB'e hastanın reaksiyon çeşidi hastalığın evresi ile ilişkilidir.

2- Eğer DNCB testi (+) ise hastanın yaşama süresi daha ümit vericidir (29).

K A Y N A K L A R

1. GÜLMEZOĞLU, E.: Bağışıklığın temelleri. H.Ü.Tıp Fak. Yayınları. S:1,2,19,131,132,164, 1975.
2. PAYZIN, S.: Genel Mikrobiyoloji. A.Ü.Tıp Fak.Yayınları. S.1,2, 1965.
3. GRABAR, P.: The historical background of Immunology. Basic Clinical Immunology, chapter I, P.1-2, 1976.
4. HATTAT, H.: Mesane kanserlerinde hücre sel ve humoral immunit e de ğ i ş i k l i k l e r i n i n a r a ş t ı r ı l m a s ı . İ s t a n b u l . D o ç e n t l i k T e z i 1 9 7 8 .
5. BOWRY, T.: Bağışıklığın biyolojik yönleri. Mikrobiyoloji Bülteni. Tercüme Doç. Dr. Hakkı Atun. Sayı 3, S:3-4, 1976.
6. BRAIN, P., GORDON, J., WILLETTS, W.A.: Rosetta formation by peripheral lymphocytes. Clin. Exp. Immun., 6:681, 1970.
7. CANCER and the Immune response, chapter 1,2,4,5.T. and A Constable Ltd. Edinburg, 1974.
8. FALOR, W.H. and WARD, M.R.: Cytogenetic analysis : a potential index for recurrence of early carcinoma of the bladder. J.Urol.115, 1976.

9. SMITH, D.R.: General Urology 8 th. edition chapter 17
Lange Med. Pub. Calif. P: 239-246, 1976.
10. KÜPELİ, S., YAMAN, L.S., KALEMLİ, M., ANAFARTA, K.: Ürogenital sistem tümörlerinin immunolojisi.
Kanser Cilt 7, Sayı: 1-2, S: 86-102,
Haziran-Aralık, 1977.
11. BYERS, V.S., LEVIN, A.S.: Tumor Immunology. Basic
clinical Immunology. Chapter 21, edit.
by Fudenberg, H.H. Stites, D.P., Caldwell,
J.L., Wells, J.V. Lange Medical Publications
Los Altos, Calif, P: 242-259, 1976.
12. KLEIN, E., et all.: Immunotherapy for accesible tumors
utilizing delayed hypersensitivity
reactions and separated components of
the immune system. The Med. Clin. of
N. Amer. 59, 327, 1975.
13. HUGHES, L.E., WHITEHEAD, R.H.: The Assesment of Immune
status. Immunology for surgeons,
chapter 4, P: 82-83, 1976.
14. CATALONA W, J., TAYLOR, P.T., RABSON, A.S., CHRETIEN, P.B.:
A method for dinitrochlorobenzene
contact sensitization The New England
Journal of medicine vol. 286, no. 8,
P: 399, Feb. 24, 1972.
15. HALL, R.R., LAURENCE, D.J.R., NEVILLE, A.: Munro and
WALLACE, D.M.: Carcinoembryonic antigen and urothelial
carcinoma British J. Urol. 45: 88, 1973.

16. STJENNSWARD, J., LEVIN, A.: Delayed Hypersensitivity induced regression of human neoplasms. Cancer, 28:628-640, 1971.
17. HERSH, E.M., MAVLIGIT, G.M., GUTERMAN, J.V.: Immuno-deficiency in cancer and the importance of immunoevaluation of the cancer patient. The med.Clin.of N.Amer. 60, 626, 1976.
18. HERSH, E.M., GUTTERMAN, J.V., MAVLIGIT, G., THOMAS, C.C.: Immunotherapy of cancer in man. P: 172-178, 1973.
19. WANEBA, H. J., ROSEN, P.P., URBAN, J.A., OUETTGEN, H.F.: Immunobiology of operable Breast Cancer. Annals of Surgery 184:258, 1976.
20. BROSMAN, S., HAUSMAN, M., SCHACKS, S.J.: Studies on the immune status of patients with renal adenocarcinoma. J.of Urology. 114: 375, 1975.
21. GÜNALP, İ.: Böbrek Hastalıkları, teşhis, tedavi, dializ, immunoloji ve renal transplan-tasyon. A.Ü.Tıp F.Yayınlarından Sayı: 338, S.185-186, 1976.
22. BOLTON, P.M.: DNCB sensitivity in cancer patients from clinical oncology. 60-69, 1975.

23. AISENBERG, A.C.: Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkins disease. The J.of Clin. Inves. 41:1964, 1962.
24. CURA, O., GÜNHAN, Ö., BİLGİN, V.: K.B.B.Lokalizasyonlu 92 habis tümör vakasında çalışma. İzmir Ege Üni.Tıp Fak.Yayınları Sayı 123, S.43-44, 1971.
25. THOMAS, R., HAKALA, M.D.: Immunological therapy in Urology, Congres'de la societe internationale Urologie. 34-51, 1979.
26. MORALES, A., and EIDINGER, D.: Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of adenocarcinoma of the kidney. The Journal of Urology. Vol.115, April, 377-380, 1976.
27. MARTÍNEZ-PINEIRO, J.A., MUNTANOLA, P.: Nonspecific immunotherapy with BCG vaccine in bladder tumors. Eur.Urol.3:11-22, 1977.
28. TYKKA, H., ORAVISTO, K.J., LEKTONEN, T., SARNA, S., TALLBERG, T.: Active Specific Immunotherapy of advanced renal cell carcinoma. Eur.Urol.4:250-258, 1978.
29. BROSMAN, S., ELHILALI, M., VESCERA, C., FAHEY, J.: Immun response in bladder cancer patients. The Journal of Urology, vol: 121, 162-169, Feb.1979.

30. KRANT, M. J., MANSKOPE, G.: Immunologic alteration in bronchogenic cancer. *Cancer*, 18:201, 1965.
31. ÇOBANLI, B.: Kanser immunolojisi ve teşhis açısından değeri. *Akciğer Kanseri Simpozyumu*. 1975.
32. ROSTENBERG, A., McCRAVEY, H. L., BEVEFARB, S. M.: Immunologic Studies in the Lymphoblastomas. *J. of. inv. Dermatology* 26:209, 1956.
33. WANEBO, et al.: Immun reactivity in primary corcinoms of the lung and its relation to prognosis. *J. of Thoracic and Cardiovascular. Surg.* 72: 339, 1976.
34. PNSKY, C. M., DETTGEN, H. F.: Delayed Hypersensitivity reactions in patients with cancer. *Proce. of the Amer. Assoc. For Cancer resesiche*. 12:100, 1971.
35. SMYTHE, P. M., et al.: Thymölymphatic deficiency and depression of cell mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet*, 30:10, 1979.
36. GROSS, L.: Immunological defect in aged population and: its relation ship to cancer. *Cancer*, 18:201, 1965.