

174782

A.Ü.TIP FAKÜLTESİ  
GENEL ŞİRÜRJİ VE T.T.D.  
KÜRSÜSÜ

KANSERLİ HASTALARDA HÜCRESEL İMMÜNİTENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

-UZMANLIK TEZİ-

Dr.HİKMET AKGÜL

ANKARA-1977

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
1. GİRİŞ .....	1
2. TARİHÇE .....	2
3. MATERYAL VE METOD .....	39
4. BÜLGULAR .....	42
5. TARTIŞMA .....	56
6. SONUÇ .....	72
7. LİTERATÜR .....	74

## GİRİŞ

Kanser üzerinde yapılan uzun çalışmalar, günümüze kadar radikal bir çözüm getirememiştir. Bu durum araştırmacıları, konuyu değişik açılardan ele almaya itmiştir.

İmmünoloji, son yıllarda üzerinde en fazla araştırma yapılan ve tartışılan konulardan biridir. Kanser ve immünite arasındaki ilişki klinik ve laboratuvar yaklaşımlarıyla çözülmeye çalışılmaktadır.

Kansere eşlik eden immün yetersizlik ve bunun sonucunda immün yeteneğin değerlendirilmesine duyulan gereksinme, tümörlerin bir çoğunda antijenlerin bulunması gerçeğine dayanır. Bu antijenleri immün sistem yabancı olarak tanımlayabilir ve bunlara karşı gerek humoral ve gerek hücrel immünite yoluyla tepki gösterebilir.

Malignitenin gelişme ve ilerlemesinin konakçı tarafından kontrolü, hayvanlardaki çok çeşitli deneysel tümör sistemlerinde ve çeşitli insan tümörlerinde ortaya konmuştur. Konakçı kontrolü çöktüğünde veya geçici olarak engellendiğinde malign bir olay reddedilememekte ve klinik olarak gözlenebilir bir tümör düzeyine ulaşabilmektedir.

Araştırmaların amaçları içinde; genel immün yeteneğin karakterizasyonu, tümöre özel immüno-supressif etkiler, klasik tedavinin immüno-supressif etkileri, immünoterapötik ajanların immün-potansiyelize edici etkinlikleri ve malignitenin nüks veya ilerlemesine eşlik edebilen immün yetenekteki değişikliklerin saptanması için immün değerlendirmenin uygulanması, vardır.

Kliniğimizde yaptığımız çalışmada, genellikle ilerlemiş kanserli vakalarda, PPD ve DNCB (Dinitroklorbenzen) test uygulamasıyla hücrel immünite araştırıldı ve kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirildi.

## T A R İ H Ç E

Salgın hastalıkların seyri sırasında, bu hastalıklara karşı insanların davranışları çok eskiden beri dikkatı çekmiştir. Bazı kişiler, salgın sırasında çok ağır şekilde hastalanıp ölürlere; bir kısmı hastalığı ağırca geçirir ve kurtulur; bir kısmı hafif atlatır veya belli belirsiz geçirir.

Dikkatı çeken ikinci olay ise, bazı balgın hastalıkları geçiren kimselerin, o hastalığa bir süre için veya hayatları boyunca yeniden tutulmadıklarıdır. Eski Yunanistan'da, bugün veba veya tifüs salgını olarak bildiğimiz hastalara, bu hastalıkları evvelce geçirmiş olanların bakıcılık yaptıkları o zamanki kitaplarda yazılıdır. Çok eskiden beri, Çin ve Türk illerinde çiçek geçiren kimselerin bir daha bu hastalığa yakalanmadığı bilinmekte idi. Onsekizinci asrın başlarında İstanbul'da bulunan İngiliz Elçisinin hanımı (Lady Montagu) 1721 de hafif çiçek geçirenlerden alınan çiçek püstülü sıvısı ile sağlam çocuklara, aşı uygulamalarını, ülkesine yazdığı mektuplarda anlatmaktadır. (1,2,3).

İngiltere'de bir köy hekimi E. JENNER, inek çiçeğine tutulan köylü kadınların, çiçek salgınlarında hastalanmadıklarını görerek, bugün kullandığımız çiçek aşısı uygulamasına esas teşkil edecek denemelerini yapmıştır.

Özellikle geçen asrın sonlarında, infeksiyon hastalıklarının etkeni olan mikroorganizmaların bulunması ile, bunlara karşı aşı ve serum hazırlama çalışmaları hızla artmıştır. 1880 yıllarında PASTEUR, infeksiyon yapma yeteneği azaltılmış Şarbon ve Tavuk vebası basilleri ile aşılar hazırlamıştır. Kuduz virüsü keşfolunmadan çok önceleri, kuduz aşısının da hazırlayarak, insanlarda uygulamıştır(2).

METCHNIKOFF 1883 de, bağışıklığın hümmoral yönünde yapılan araştırmalar yanında, bağışıklıkta hümmesel olayları incelemiştir. Mikrofağ ve Makrofağ adını verdiği kan hümmelerinin, mikroorganizmaları stoplazmaları içine alarak

parçaladıklarını göstermiştir.Fagositozis adını verdiğimiz bu olayda,opsonin adı verilen antikorların rolü olduğunu bugün biliyoruz(2).

İlk olarak 1888 de NUTTAL,bazı hayvan kanlarının bazı bakterileri öldürdüğünü gösterdi.Bu olaylar,bilim adamlarının kanda bağışıklık cisimlerinin bulunduğunu ilk olarak farketmeleridir.

Aynı yıl P.Roux,A.YERSİN bakteriel toksinler üzerinde çalışmalar yapmışlardır.Bu alanda en önemli başlangıç keşfi,1890 da KOCH Enstitüsünde çalışan E.VON BEHRING ve S.KITASATO taraflarından,tetanoza karşı kazanılan bağışıklığın bir hayvandan diğerine kan nakli ile taşınabileceğinin gösterilmesi(3).

Birinci Dünya Savaşı sonrasına kadar Roux ve Yersin,Metchnikoff'un çalıştığı Pasteur Enstitüsü ile E.V.Behring ve Kitasonun çalıştığı Koch Enstitüsü arasında,bağışıklıkta etkin rolün hücrenel veya humoral faktörlerde olduğu tartışması devam etmiştir.

1894 de R.PFEIFFER,kolera vibriyonları ile aşıladığı kobayın periton sıvısında,bakterilerin erimesi olayında antikorlara ilaveten,ısıya duyarlı ve sadece taze serumda bulunan ve kendisinin ALEKSİN adını verdiği bir maddenin de rolü olduğunu göstermiştir.Bugün bu maddenin,memeli hayvan serumlarında,çok sayıda alt parçaları olan ve enzimatik yoldan etki gösteren Komplement(C') adını verdiğimiz protein yapısında bir bileşik olduğunu biliyoruz.. (2,3).

P.EHRlich 1896 yılında,antikorların nasıl oluştuğu hakkında yan zincirler kuramını bildirmiştir.Bu kuramında,antijen dediğimiz,konağa yabancı ve kendine özgül antikor cevabı çıkartan maddelerin,antikor yapan hücrelerin yüzeyindeki özgül reseptör denilen alıcı guruplar ile birleştiğini ve bu birleşme sonucu,hücrelerin yeni reseptörler yapmaya zorlandığı,fazla yapılıp kana dökülen reseptörlerin antikor olduğunu bildirmiştir.Aynı yıllarda,antikor-

ların önemli reaksiyonlarından biri olan aglutinasyon olayını, H. DURHAM ve M. GRUBER (Spesifik aglutinasyon), G. WEDAL ve A. SICART (Tifo teşhisi için test) çalışmalarını ile açıklığa kavuşturmuşlardır (2,3).

KRAUS'un çalışmaları ile 1897 de, toksinler veya çözeltili halindeki antijenler ile yapılan özgül karşılaştırmalarda oluşan çökme ve bulanıklık olayları, presipitasyon ve flokülasyon adları ile tarif edilmiştir (1).

1900 yıllarında J. BORDET ve O. GENGOU, komplemanın iştirakiyle, kompleman birleşmesi reaksiyonunu tarif etmişlerdir. Aynı yıl K. LANDSTEINER, A, B, O kan gurubu antijenlerini tanıyıp tarif etmesi önemli bir immünolojik adım olmuş, immünolojinin sadece bulaşkan hastalıklar kapsamı içinde olmadığını göstermiştir (2).

İmmün cevabın bazan konağın zararına olabileceğini, 1902 de, C. R. RICHERT ve P. J. PORTIER köpeklerde yaptıkları deneylerle göstermişlerdir. Köpeklere protein yapısında maddeler şırınga ettiklerinde, birinci şırıngadan sonra hiçbir belirti görülmemesine karşın, 2-3 haftalık aradan sonra aynı maddeyi ikinci defa aynı hayvana şırınga ettiklerinde, hayvanın kısa süre içinde öldüğünü göstermişlerdir. Bu olaya, koruma meydana gelmeyip, hayvanın ölümüne neden olmasından, koruma yoksunluğu anlamına gelen "Anafilaksi" adını vermişlerdir. Olay, daha evvel oluşan antikor ile, antijenin birden birleşmesi sonucu oluştuğu bugün biliniyor. Olay, serumla pasif olarak nakledilememektedir (3).

1903 de M. ARTHUS, tavşan derisi içine yaptığı protein şırıngalarından sonra o sahada kanamalı bir nekroz oluştuğunu göstermiştir. Damar duvarlarında presipite olan antijen antikor kompleksi ve kompleman iştirakiyle oluşan bu reaksiyona "Arthus Olayı" denir.

Aynı yıl A. E. WRIGHT, bağışıklık olayında hem humoral hemde hücre sel immün cevapların rol oynadığını ve bağışık fagositoz olayında opsonin adı verilen özgül antikorların gerektiğini ileri sürmüştür. Opsonin'i, fagositoz uyarıcı madde olarak tarif etmiştir. Bu madde, C<sup>4</sup> ile birlikte akyuvarlar ta-

rafından salınır ve ikisi birlikte etki gösterirler.

1905 yılında P.VON PIRQUET'nin Hipersansibilite olayını ortaya koymasını, allerji olayını ve allerjik hastalıkların incelenmesi imkânlarını ortaya çıkardı. Aynı antijeni ikinci kez sınırga ettiğinde farklı cevap alma anlamında, allerjiyi kullanmıştır. Bugün ise Allerji terimi aşırı duyarlık ile eş anlam kazanmıştır(1,2). Allerji, dokuların allergen denilen ve antijen rolünü oynayan belirli maddelere karşı değişik tepkime vermesi olayıdır. Normal kişiler bu maddeler ile ilk defa temas ettiklerinde ne şekilde bir reaksiyon oluştuğunun farkına bile varmazlar. Fakat, insanların muhtemelen %10 kadarı, çok kereden genetik faktörün rol oynadığı kimselerde, antijen ile ikinci veya daha fazla olan temaslarda, gizli veya açık olarak daha başka bir değişik reaksiyon oluşur. Yani, konak o maddeyi yadırgar. Buna değişen durum anlamında(allerji) denilir. Bu yadırgama bir aşırı duyarlık halinde belirir. Aşırı duyarlık da bir antijen, antikor tepkimesinden ileri gelir ve sonunda bazı hastalık belirtileri oluşur(3).

1910 yılında P.ROUS, eksperimental viral kanser immünolojisi üzerinde çalışmalara başlamıştır(4).

1921 de A.CALMETTE ve C.GUÉRİN, BCG aşısını kullanmaya başladılar. C.W.FRAUSNITZ ve H.KÜSTNER, cilt reaksiyonları ile ilgili çalışmalara aynı yıl girişmişlerdir.

1923 de G.RAMON'un difteriye karşı toksoid aşısını hazırlaması ve kullanmaya başlaması immünolojide önemli bir adımdır(3).

1925 de ZINSSER, anaflaksi ve Arthus reaksiyonları olarak bilinen, saniyeler veya dakikalar içinde oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına, "çabuk tip aşırı duyarlılık", tuberkülün şırıngası ile deride 24-48 saat sonra oluşan aşırı duyarlılık şekline, "Geç tip aşırı duyarlılık" diyerek ikiye ayırmıştır.

GELL ve COOMPS adlı yazarlar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarını oluş mekanizmalarına göre 4 tip olarak sınıflandırmışlardır(2,5):

TIP I:Çabuk tip diye adlandırılan reaksiyonlardır.IgE sınıfından antikorlar rol oynar.Kan dolaşımı ve dokulardaki mast hücreleri ve bazofillerin zararına yapışan antikorlar,özgül antijenlerle birleşerek,aracı maddeler(histamin,serotonin gibi) salgılayıp tipik belirtiler;anaflaktik şok,saman nezlesi kurdeşen,astma,oluşur.

TIP II:(Sitotoksik tip),IgG veIgM yapısında antikorlar,komplemanı bağlama yeteneğinde antikorlardır.Hücre yüzeyindeki antijenlere özgül bu tip antikorlar,komplemanın bazı kısımlarını bağlaması ile opsonik ve immün yapışma oluşur ve hücrede erime görülür.Uygun olmayan kan aktarımlarında,yeni doğanın hemolitik hastalığında,bu tipten reaksiyonlar rol oynamaktadır.

TIP III:Antijen-antikor kompleksi ve kompleman iştirakiyle oluşan reaksiyonlardır.Arthus reaksiyonu ve serum hastalığı ile ilgili doku zedelenmeleri bu tip reaksiyonlardır.

TIP IV:(Geç tip aşırı duyarlılık veya Hücreyel aşırı duyarlılık)

Bakteri,virüs ve mantar enfeksiyonlarında oluştuğu gibi,belirli basit kimyasal maddelere karşıda oluşabilir.Doku aktarımında oluşan allogreft atılım reaksiyonu da hücreyel immün cevapla ilgili reaksiyondur.Konakçı organizmadaki tümör oluşumunda,bu tip aşırı duyarlılığın kontrol görevi vardır. Tipik örnek:M.Tuberkülozis enfeksiyonunda tüberküline karşı gelen aşırı duyarlılık olayıdır(2,5).

1930 da F.HAUROWITZ ve F.BREINL,"Template Teorisi" denen antikor formasyonu ve sentezi ile ilgili bir teori ortaya attılar.Bunlara göre,antijen ve antikor,birbirlerine kilit ve anahtar gibi uyan iki maddedir.Bu nedenle organizmada hücre bir anahtar gibi yada kalıp gibi vazife görür.Böylece antikorlar oluşurlar.Bu teoriye göre,antikoron oluşması için antijenin varlığı gereklidir.Bu teori anamnestic reaksiyonu izah edemediği gibi,antijeninde her zaman organizmada bulunması imkânsızdır.Bu teorinin taraftarları çok küçükte olsa bir miktar antijenin vücutta kaldığını ileri sürerler.Bugünün



modern anlayışı içinde genler ve DNA,yapılacak proteinleri belirleyen informas-yonu taşırlar;buna göre,genler nasıl olurda önceden bilinmeyen antijenleri kar-şılama için hazırlıklı bulunurlar? Bununla birlikte gene teorinin taraftarları çevrede bulunan antijen sayısının pek fazla olmadığını,bu nedenle bu sayıda DNA kodunun olabileceğini ileri sürerler(7).

LANDSTEİNER 1930 da,doğal proteinlere küçük kimyasal proteinleri bağla-yarak yarı yapay antijenler hazırlamışlardır.Bu antijenlere karşı antikor hazırla-yarak,antijenitede rol oynayan faktörleri ve antijen antikor birleşmesinde olu-şan reaksiyonlar ile bu reaksiyonun çok yüksek özgüllüğe sahip olduğunu göstermiş-tir.Çalışmalarında,çeşitli kimyasal gurupların ilavesiyle,antijenitede artma veya azalma yapan molekülleri incelemiştir(3)

1937 de A.W.TISELIUS,kan serumunu Ph 8,6 da elektriksel bir ortamda gö-çe maruz bırakmıştır.

1938 de E.A.KABAT,aglutinasyon ve presipitasyonu önleyen tek valanslı veya tam olmayan antikor diye bir antikor türü tarif etmişlerdir.1940 da LANDSTE-İNER Ve WIENER,Rh faktörünü keşfettiler(3).

1942 de A.H.COONS,doku veya çeşitli nümünelerde,özgül antijen varlığını saptamak için "immünofluorescence" tekniğini geliştirmiştir.Aynı yıl J.FREUND, zayıf antijenlerin bazı maddeler ile karıştırılıp kuvvetli immün cevap alınabile-ceğini gösterdi.İmmün cevabı artırıcı ve özgül olmayan bu maddelere Adjuvan adı-nı verdi(2,3).Aynı yıl,L.D.FELTON immünolojik cevapsızlık üzerinde çalışmalara başlamış,Iansteiner ve arkadaşları,domuzlarda hücre sel hassasiyetin transferini göstermişlerdir(1).

P.MEDAWAR ve F.BURNET teorileriyle 1944 de,immünolojik tolerans olayının nedenlerine açıklık getirdiler.Bunlara göre,fetüs gelişmesi sırasında kendi öz proteinleri ile,daha bağışıklık erişkinsizlik devresinde temas ederler ve bu dev-rede temas edilen bütün önemli antijenleri fötüs hücreleri,öz protein veya öz an-tijen olarak tanırlar(2).

Aynı yıl Medawar ve arkadaşları, tavşanlar üzerinde yaptıkları deri allo-graft deneyleri, kalıtsal olarak farklı hayvanlara yapılan doku nakillerinde oluşan reaksiyonların immünolojik bir temele dayalı olduğunu göstermişlerdir(2).

1945 de R.A.COOMBS ve arkadaşları, inkomplet Rh antikorları için anti-globulin testini izah ettiler(1). 1948 de, A.E.FAGRAEUS antikor mlekülünün plazma hücrelerinde sentez edildiğini ve stoplazmasında bulunduğunu gösterdi(1).

1952 de O.C.BRUTON, insanlarda agammaglobulinemia yı tarif etmiştir. Aynı yıl RILLEY ve G.B.WEST, histaminin, dokularda bulunan mast hücrelerinden oluştuğunu saptadılar(1).

1955 de N.K.JERNE, yeni bir teori ortaya attı. Buna göre, Her antijen vücutta mevcut olan antikorlarla birleşmektedir. Vücutta bu çeşitli antijenlere cevap verecek yeterli antikor (Bir milyon civarında) bulunabilme ihtimali vardır. Yan zincirler teorisine yakın olan bu teoriye göre, antijen antikoru seçer ve onunla birleşir. Meydana gelen kompleks hücreye taşınır. Burada bu antikor nümüne tutularak antikor yapımına başlanır. Antijenin işi burada biter. Böylece ikinci bir antijen temasında antikorlar hazır bulunur. Bunlarda gene produksiyon yerine taşınarak yeni antikorlar yapılır(2)

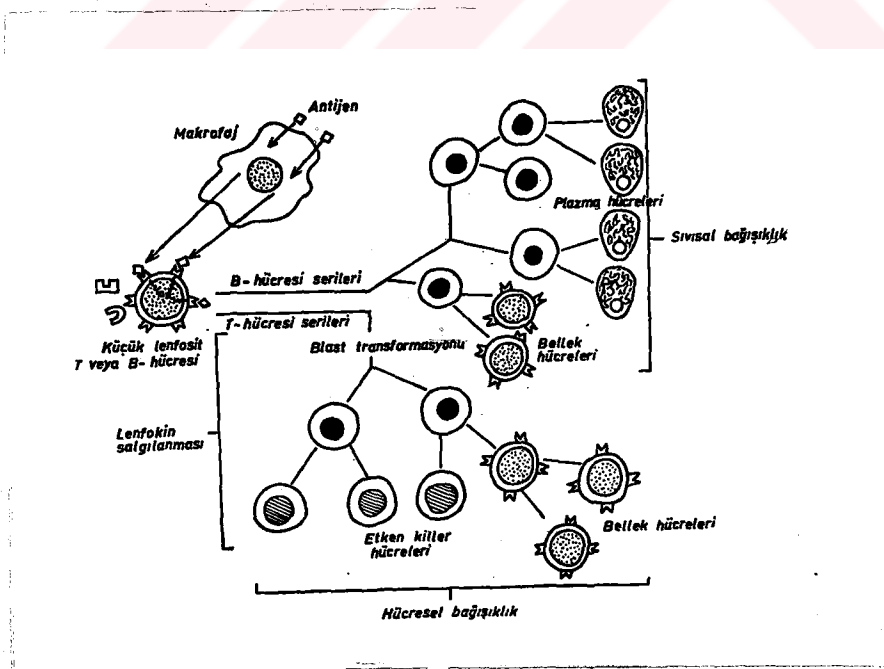
Burnet bir süre sonra bu teoriye itiraz etmiş ve yeni bir teori ortaya atmıştır. Burnet'e göre gelişigüzel bir hücrenin, gelişigüzel bir proteini genetik ilişki olmadan kabul ederek antikor yapımına başlaması inkânsızdır. Antijen antikoru deyil, belirli bir hücreyi seçer (Klonal Seleksiyon Teorisi). Bu teoriye göre, lenfositlerin embriyonezleri esnasında, herhangi bir antijenik uyarım ortaya çıkmadan önce, birtek veya küçük sayıda kuvvetli antijenler için yüzey gurupları oluşur. Bir antijen konağa girdiği zaman, bu antijenin yüzeysel konfigürasyonuna tamamen veya pek yakın olarak uyan yüzey reseptörlerine sahip küçük bir lenfosit gurubu veya klonu (Bağışıklandırılmamış konakçıda hücrelerin ancak  $10^4-10^5$  de biri kadarı), makrofajların yardımı ile bu antijene bağlanır. Çoğalma ve ayrıcalık göstererek cevap verir. Antijenle uyarılmış bir B hücresi klonu, bölünür

ve plazma hücrelerine dönüşür. Bunlarda sıvısal antikor ve bellek hücrelerini meydana getirirler. Bunlar ise, daha ileriki hallerde antijene daha özgül ve çabuk cevap vermekte sorumludurlar. Bunların yüzey konfigürasyonlarının antijene daha ince ve daha mükemmel olarak uygunluk gösterdiğini var sayabiliriz(6), (Şekil I).

Klonal seleksiyon ve yan zincirler teorisine günümüze dek zaman zaman itirazlar yapılmıştır:

**Ehrlich'e itirazlar:** Kimyasal maddelerin gün geçtikçe çoğalması ve bunlarında icabında antijenik karakter kazanması karşısında, bu kadar yeni antijene karşı önceden reseptör hazırlanmış olmasını izah edemez.

**Burnet'e itirazlar:** Belirsiz bir şimik antijene karşı, nasıl önceden bir hücre tahsis edilmesi ihtimali vardır? DNA zincirinde her antijene karşı nasıl bir kod hazırlanmış olur. Halen en revaçta olan teori Burnet'in teorisidir.



Şekil I: Kime seçimi (Clonal Selection)

Daha evvel Erhlich'in yaptığı deneylerde, konağın kendi yapıtaşlarına karşı immün cevap oluşturmadığını saptadı ve bu durumu "Horror Autotoxicus" deyimini ile ifade etmiştir. İmmün mekanizmanın bozulması ve konağın kendi yapıtaşlarına karşı immün cevabın çıkması olayına "Otoimmünite" denmiştir.

1956 da E. WITEBSKY ve arkadaşları, bir hastalığın otoimmünizasyondan ilerlediğini önerebilmek için birtakım kriterlerin olması gerektiğini önermişlerdir:

- 1-Histolojiksels bulgularda esaslı benzerlik,
- 2-Taze doku ile tam bir antijenite gösteren ve tipik hastalık oluşturan, taze doku ile superimpoze doz-cevap eğrisi verebilen homojen bir saf antijen,
- 3-Antijen ile vücut ısısında tepkime veren, hücrenel veya dolaylı karşıntenler oluştuğunun direkt gösterilmesi,
- 4-Antijene karşı hayvanlarda antikor elde edilebilmesi,
- 5-Hayvana zerkle insandakine benzer lezyonlar oluşturulması ve patolojiksels değişiklikler yapması,
- 6-Arık antijen ile, deneysel lezyonlar ile bulunan eşik üstü karşıntenler veya eşik üstü geciken tipte duyarlılık (deri testi) arasında bire bir korelasyon gereklidir (3).

1959 yılında, R. PORTER, G. EDELMAN, A. NISONOFF antikor molekülünü çeşitli enzimlerle parçalayarak, ağır ve hafif diye adlandırılan dört polipeptit zincirinden oluştuğunu göstermişlerdir. Antikorların tümüne bugün immünoglobulin adı verilmekte, kimyasal ve fiziksels özelliklerine göre beş sınıfa (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) ayrılmaktadır. Ayrıca her sınıfta kalıtsal olarak farklı bireysel tiplerde bulunmuştur. İmmünoglobulin polipeptit zincirlerinin aminoasit sayı ve dizilişi bugün kesin olarak bilinmesine rağmen, çeşitli immünoglobulinlerin immünolojiks fonksiyonlarındaki farklılıkların oluş mekanizmasını henüz bilmiyoruz (2).

1957 de B. GLICK ve T. S. CHANG, yeni doğan civcivlerin kalın barsak sonlarında bulunan, Bursa of Fabricius kesesini, çabuk büyüme üzerine etkisini ince-

lemek üzere çıkardığında, civcivlerin salmonella antijenlerine karşı hümorale cevap vermediği, salmonella antikorlarının oluşmadığını saptamıştır(2).

Aynı yıl PREHN ve MAINE, farelerde, tümör-spesifik immünolojik reaksiyonun varlığını gösterdiler. Bu immünolojik reaksiyonu başlatan etkenin tümör hücresi üzerinde bulunan "spesifik" antijenler olduğu anlaşıldı(9).

1958 de PAYNE, ROLFS ve VAN ROOD, birkaç kez gebe kalmış kadınların serumunda lokositlere karşı antikor tesbit etmişlerdir. Lokositlerde var olan bu antijenlerin daha sonra diğer dokularda da bulunduğu göz önüne alınarak, bunlara doku uygunluk veya transplantasyon antijenleri adı verilmiştir(2).

1961 de J.F. MILLER, yeni doğan farelerin timuslarını çıkarmıştır. Bu farelerin farklı fare suşlarından alınan deri yamalarına karşı atılım reaksiyonu getirmediği, hatta bazı antijenlere (koyun alyuvarları gibi) karşı antikor cevabında zayıfladığını tesbit etmiştir. Bu deneylerle, lenfositlerin immün cevapta en önemli hücreler olduğunu ve çeşitli lenfositlerin çeşitli immün cevaplarda rol oynadığını göstermiştir(2).

1965 de GOLD ve FREDMAN, kolon kanserlerinde, Karsinoembriyonik antijeni, 1967 de ABELEV, hepatomalarda alfa-fetoprotein antijeni, 1968 de HELSTROM'ler; nöroblastom antijenlerini, 1970 de MORTON ve JOHN, melanom antijenini tesbit ettiklerini bildirmişlerdir(14).

## BAĞIŞIKLIĞIN BİYOLOJİSİ

İmmünoloji, bulaşık bir dış dünya ile çevrelenen vücudun, kendi iç ortamının değişmezliğini, yabancı organizmlerin saldırısına, mutantların veya istenmeyen hücrelerin ve bunların ürünlerinin kendi içinde oluşmasına karşı savunmak ve muhafaza etmek için cereyan eden olayları inceleyen bilim dalıdır.

İmmünoloji, bir yandan çok sayıda enfeksiyöz, mikrobik ve paraziter hastalıklara karşı aşı hazırlamak için uğraşırken, diğer yandan aşırı duyarlılık halleri, bağ dokusu hastalıkları, otoimmün hastalıklar, immünyetersizlik halleri ile kanser hastalıklarının patogenezi, tanımlama ve tedavilerinin açıklık kazanmasına yararlı olmakta ve böylece genişlik kazanmaktadır. Son olarak immünolojide gelişmeler, hasta organların yerine sağlıklı olanların transplantasyonu imkânını sağlamıştır.

Aşılamalarla, vücudun enfeksiyöz hastalıklara karşı savunmasını güçlendirmek için yapılan girişimler, immün sistemin bütün fonksiyonlarının araştırılmasına yol açmıştır. Bu çalışmalar bir yandan enfeksiyona ve kansere karşı immün cevabın artırılması, diğer yandan aşırı duyarlılık hallerinde istenmeyen immün cevabın baskılanması veya transplantasyonların gerçekleştirilmesi doğrultusunda olmuştur(6).

## BAĞIŞIKLIĞIN ÇEŞİTLERİ

Bağışıklık iki temel tipe ayrılmıştır:

A-Doğal bağışıklık (Özgül olmayan bağışıklık)

B-Özgül bağışıklık

1-Aktif bağışıklık: a) Doğal bağışıklık b) Kazanılmış bağışıklık

2-Pasif bağışıklık: a) Doğal bağışıklık b) Kazanılmış bağışıklık

### DOĞAL BAĞIŞIKLIK(Özgül olmayan bağışıklık)

Bu tip bağışıklıkta,yabancı antijenin özgül olarak tanınması bulunmaz, bu bağışıklığın işleme metodları şöyledir:Belirli patojenlere karşı türsel veya genetik duyarsızlık vardır.Örneğin insan,tavuk çiçeğine yakalanmaz;köpeklere kı-zamık verilemez,Enfeksiyona karşı fiziksel engel olarak deri,müköz zarlar iş gö-rür.Biyosimik engel olarak lizozimler,mide asidi,kompleman sistemi ve benzerleri iş görürler.Örneğin,Amerika'lı Kızılderililerle zenciler,tuberküloza karşı beyaz-lardan daha duyarlıdırlar.Bununla beraber Batı Afrikalılar ve Amerikalı Zenciler P.Vivax Malaryasına karşı Amerikalı beyazlardan daha dirençlidirler.Halbuki,Ame-rikalı zenciler birçok kuşaklardan beri bu parazitile temas etmemişlerdir(2,6)

Yaş ve sıvısal durumda bu tip bağışıklığı etkiler.Örneğin;çocuklarda larinks papillomaları ergenlik çağında kendiliklerinden kaybolurlar.Yabancı bir etkenin patojenliği de aynı derecede önemlidir.Spontan mutasyon,bir organizmin virülanslığını değiştirebilir,patojen haline gelme imkânı daima vardır.

### ÖZGÜL BAĞIŞIKLIK

Çevremizdeki mikroorganizmalar ile temas sonucu bireyde oluşan humoral ve hücreyel immün cevap ile ilgilidir.Bu tür bağışıklık özgüldür.Doğal olarak mikroorganizmalar ile bir enfeksiyon sonucu veya mikroorganizmaların kendisi veya ürünleri ile hazırlanan antijenlerin şırıngasıyla elde edilir.Buna,aktif bağışıklık denir.Daha önceden başka kişilerde veya hayvanlardakhazırlanmış öz-gül antikorlar veya duyarlı lenfoid hücrelerin nakledilmesi ile elde edilen ba-ğışıklığada pasif bağışıklık denir.Doğal pasif bağışıklık,anneden çocuğa,plasen-ta yolu ile geçebilir.Bu bağışıklık,yapay olarak tetanoz,difteri,gazlı gangren gibi hastalıklarla,yılan sokması ve immünyetersizlik durumlarında olduğu üzere terapötik amaçla çeşitli antitoksin veya gammaglobulinlerle aktarılabilir.Anti-korların pasif olarak aktarılması inkansızdır.Bağışıklık ancak duyarlaşmış hü-crelerle geçirilebilir.Tüberkülöz buna bir örnektir.Her ne şekilde olursa olsun

pasif bağışıklık transfer edilen antikorların veya hücrelerin alıcı vücutundaki yaşam süresine bağlı olmak üzere, kısa bir süre devam eder. Bir kez kaybolduktan sonra, konakçı tekrar hastalığa duyarlı hale gelir(6).

Aktif bağışıklığın üç temel özelliği vardır:

1-TANIMA

2-ÖZGÜLLÜK

3-BELLEK

### T A N I M A

Bir antijen, bağışıklık cevabı uyaran ve bunun sonucu olarak oluşan antikorlarla veya hücrelerle reaksiyon veren bir maddedir. Bununla beraber, hapten olarak bilinen bazı maddeler, konağa sokulduklarında, daha büyük bir taşıyıcı moleküle konjuge edilmedikleri takdirde, kendiliklerinden birincil cevap uyandırmaya yetenekli değildirler. Ancak bir kere bu başlangıç cevap uyandırıldıktan sonra hapten, oluşan antikorlarla veya duyarlı hücrelerle yalnız başına reaksiyon verme yeteneğine sahiptir.

Bir antijen veya (haptent+taşıyıcı) immünojenliği yahut bağışık cevap çıkarma yeteneği, moleküler boyutlarına, kimyasa yapısına, optik konfigürasyonuna ve biçimsel ayrıntılarına bağlıdır. Vücutta giriş yeri ve yıkılma oranında immünojenlikte etkilidir. Proteinler kuvvetli immünojendirler. Buna karşılık karbonhidratlar bu bakımdan zayıftırlar. Lipidler ise, protein veya karbonhidratlara bağlı olmadıkları takdirde, tamamen non-immünojendirler.

Vücut hücrelerinden antijeni tanıyanlar küçük lenfositlerdir. Bu nedenle bunlara "immünocompetant" hücreler denir. Bu hücreler çok hareketlidirler. Fakat fagositer değildirler. Bunlar dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin %35-40 ını teşkil ederler. Ancak lenfoid dokularda daha büyük miktarda bulunurlar(6).

### T-LENFOSİTLER

Lenfositler çıkışlarına kemik iliği ana hücrelerinden alırlar. Bundan sonra bu hücrelerin tek kaynağı,



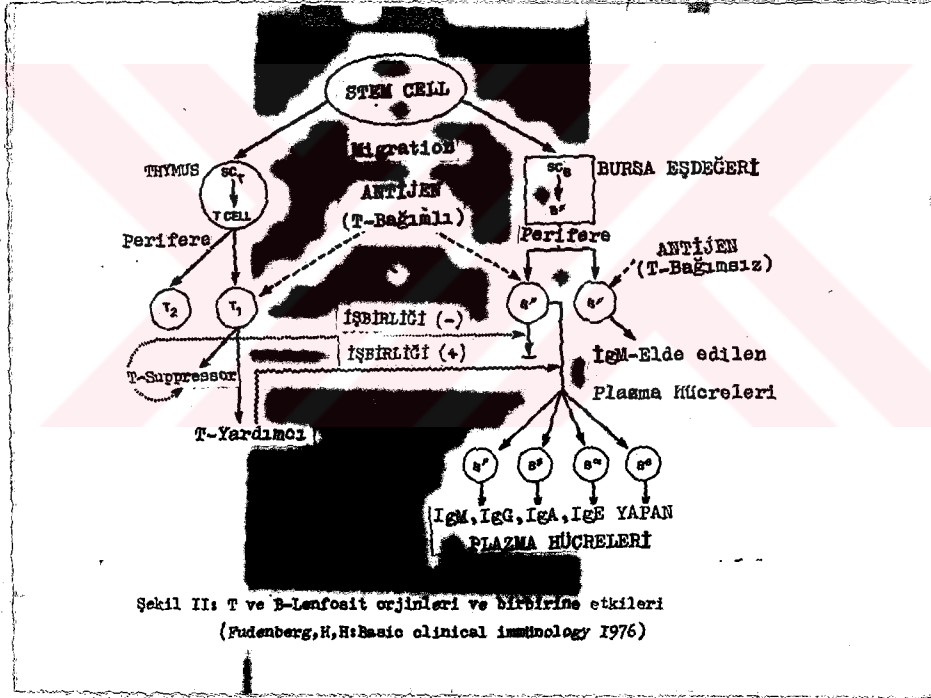
sonra ana hücrelerin tek kaynağı, dölütte, yeni doğmuşta, çocukta ve yetişkinde kemik iliğidir. Doğum sıralarında, hemopoietik ana hücrelerden çıkışını alan bir miktar lenfoid ana hücreleri, kemik iliğinden timusa göç ederler. Burada geniş çapta çoğalırlar. İmmunocompetant T veya timus çıkışlı küçük lenfositlere dönüşen hücreleri meydana getirirler. Bu T-hücreleri, devamlı olarak kanda ve çevresel lenfoid organlarda dolaşmak üzere timusu terkederler (Şekil II).

Timusa yapılan bu hücre göçü olayı ve timustaki oluşumlar, insanlarda dölet yaşamında başlar. Erken çocukluk çağında oldukça aktiftir, bundan sonra zayıflar. Bununla beraber bu iş, hayvanlarda, örneğin farelerde doğumdan önce başlamaz. Buda bize hücre çalışmaları için yararlı bir model sağlar. Farelerde doğum sırasında yapılacak timus çıkartılması, devamlı bir T-lenfosit eksikliği, hücre sel bağışıklık ve greft atılım yeteneğinin bozulması sonucunu verir (2, 4).

### B-LENFOSİTLER

Kemik iliğindeki hemopoietik ana hücrelerden oluşan bir diğer lenfoid ana hücre gurubu, memeli hayvanlarda hâlâ bilinmeyen fakat kuşlarda Fabricius kesesi (Bursa of Fabricius) olduğu bilinen yerde bir çoğalma ve farklılaşma işlemi geçirir. Kemiricilerden elde edilen bazı kanıtlara göre, bu hücre türü, memelilerde de çıkışını kemik iliğinden aldığı gibi burada çoğalabilir. Bu hücreler B-Bursa veya kemik iliği çıkışlı lenfositler olarak bilinmektedir. B-hücreler sıvısal (hümorale) antikorlar aracılığıyla oluşan bağışıklıktan sorumludurlar; fakat çoğu biyolojik antijenlere cevap vermek için T-Hücrelerinin işbirliğine gereksinme gösterirler. Bununla beraber birkaç antijenik madde, örneğin; pnömokok polisakkarıdleri, gram negatif basillerin endotoksinleri ve dekstran T-hücrelerinin yardımı olmadan da B-hücrelerini uyarabilir (6).

Humoral bağışıklık bağışık olmayan bir konakçıya, pasif olarak serumla transfer edilebilir. Hücre sel bağışıklık ise, lenfositlerin veya bunların bir özütünün transferine gereksinme gösterir (Tablo I).



Şekil II: T ve B-Lenfosit orjinleri ve birbirine etkileri  
(Fudenberg, H., H: Basic clinical immunology 1976)

Şekil II.

T ve B Lenfositlerin özellikleri arasındaki farklar	T	B
Periferik kanda bulunma oranları %	80	20
Dalakta bulunma oranları %	65	35
Membranda bulunan antijen ve reseptörler		
Beyin antijeni ile çapraz reaksiyon	+	-
Theta antijen(fare)	+	-
MSTA(Mouse species thymus antigen) e uyan isoantijen	+	-
IgG ve IgM reseptörleri	Çok az(IgM)	Çok
Diğer yüzeyel reseptörleri C'3	-	+
Antikor sentez ve salgılanması	-	+
Hücre sel cevap etkisi	+	-
ALG(antilenfosit globulin)ile inaktive olması	+	-
X ışınlamasına duyarlılığı	-	+
Yaşama süresi genellikle uzun	(ay ve yıl)	(gün,Hf)
PHA(Phytohemaglutinin ve Con A ile uyarım	+	-
Pokeweed-ve endotoksinler ile uyarım	-	+
Koyun eritrositleri ile direkt rozet yapımı	+	-
Fc ve C'3 ile örtülmüş indirekt rozet yapımı	-	+
GvH(Graft versus Host)reaksiyonunda etkinliği	+	-
Homograft atılım reaksiyonunda etkinliği	+	-

Tablo I : T ve B Lenfositlerin özelliklerinin karşılaştırılması

## LENFOİD DOKULAR

Lenfoİd dokular, fonksiyonel olarak, primer veya merkez lenfoİd dokular; ve sekonder veya çevresel lenfoİd dokular olarak ayrılırlar. Tıymus ve Bursa primer lenfoİd organlardır. Bunlarda, herhangi bir antijenik uyarı olmaksızın, bağımsız olarak lenfopoiesis oluşur. Dalak, lenf düğümleri, yutak ve barsak lenfoİd dokuları ve kemik iliğı sekonder lenfoİd organlardır. Buralarda ise, normal halde yalnız özgül antijenik uyarılara cevap olarak lenfositlerin çoğalması meydana gelir. T ve B lenfositler, devamlı olarak kan ve ikincil lenfoİd organlar arasında dolaşırlar. Ancak bir antijen yönünden uyarılınca sekonder lenfoİd organlara veya diğere dokulara yerleşirler(2,6).

T ve B hücreler, sekonder lenfoİd dokularda değişik bölgeler işgal ederler. B-hücreler, lenf düğümlerinin ve dalağın lenfoİd foliküllerinin germinal merkezlerinin içinde ve çevrelerinde yerleştikleri halde, T-hücreler lenf düğümlerinin parakortikal veya derin parakortikal bölgelerini ve dalak folliküllerinin (Malpighi cisimcikleri) periarterioller bölgelerini işgal ederler. Neonatal olarak Timusları çıkartılmış farelerde ve bazı immün yetersizlik hallerinde, insanda, bu bölgelerde T-hücrelerinin bulunmadığı, bunların yerine bu bölgelerin makrofajlar tarafından işgal edilmiş olduğu görülür. Antijenik uyarı ile B-hücrelerince meydana getirilen plazma hücreleri, lenf düğümlerinin medulla kordonlarının iç yüzünü kaplamış olarak ve dalağın kırmızı pulpasında bulunurlar(6).

### ANTIJENİN TANINMASI

Organizmaya antijen adı verilen yabancı maddelerin girmesi ile oluşan reaksiyonlar üç safhada toplanır:

1-Afferent faz: Yabancı maddelerin tanınması.

2-Santral faz: İmmünospesifik maddenin sentezi ile ilgili biyokimyasal olaylar.

3-Efferent faz: İmmünolojik maddenin oluşmasından sonra meydana gelen

imm

immün reaksiyonlarla ilgili mekanizmalar.

Her iki tip lenfosit, yüzeylerindeki özgül membran reseptörleri aracılığı ile antijenleri tanır. B-hücrelerinde bu reseptörlerin immünoglobulin olduğu biliniyor fakat T-hücrelerinde bunların yapısı şimdilik belirgin değildir(2).

#### MAKROFAJİN ROLÜ:

Anatomik olarak lenf organlarında, lenfositlerin yakınında bulunan makrofajlar, lenfositlerin antijenik uyarılmasında önemli rol oynarlar. Antijeni fagosite ederler ve çoğunu parçalarlar. Antijenin bir kısmı ise immün cevabı uyarmak üzere ve muhtemel olarak yoğun bir durumda makrofajın yüzeyine gelir. Şirinega edilmiş antijen ihtiva eden makrofajlardan izole edilen RNA, kuvvetli immünojen bulunmuştur(2,6).

#### ÖZGÜLLÜK

Antijenin tanınmasının ilk dönemi oldukça özgül olduğu için, sonuç olarak meydana getirilen hücreler veya antikorlarda, doğal olarak özgüldürler. Özgülük, antijenin özgül bölgelerinin üç boyutlu konfigürasyonunun tümü ile belirlenir. Böylece, antijen antikor reaksiyonu bir kilit ile bir anahtarın birbirine uyması gibidir. Fakat nasılki yalnız özel bir kilit için yapılan bir anahtar az bir uyumsuzlukla diğer benzer bir kiliti açabilirse, bunun gibi yüzeyel tanıma bölgeleri arasında yeteri kadar kısmi benzerlikler bulunan antijen ve antikorlar arasında, çapraz reaksiyonlar meydana gelebilir. Çapraz bir reaksiyonun kuvveti ve böyle bir reaksiyonda antijenle antikor arasındaki bağlayıcı kuvvet, tamamen özgül bir reaksiyonunkinden daha zayıftır(6).

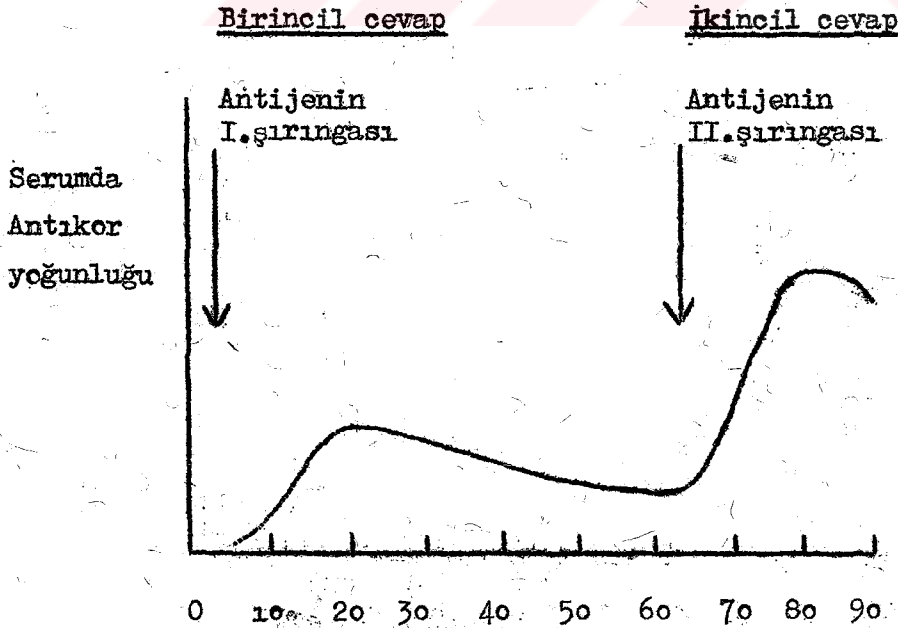
#### BELLEK

B-hücreleri cevabi halinde, bu fenomenin gelişmesi, tekrarlanan antijen uyarılarına karşı bir süre sonra meydana gelen antikor miktarlarının ölçülmesi

ile kolayca gösterilebilir.

İlk cevapta, antikorlar ilk uyarının ancak beşinci gününde aranabilir. En yüksek cevap 14.günde oluşur. Bundan sonra antikor seviyesi düşmeye başlar. Bir veya iki ay içinde azalır yada tesbit edilemeyecek seviyeye iner. Tekrarlanan bir şırınga yapıldığı zaman, konak daha büyük bir özgül bellek hücresi klonu ile hazırlıklı olarak, daha çabuk, daha kuvvetli ve daha devamlı bir immün cevap verir. 48-72 saat içinde çok daha yüksek düzeylerde antikor meydana çıkar ve çok daha uzun süre kalır. Bu antikorların niteliği daha özgündür, diğer antijenlerle çapraz reaksiyon vermesi ihtimali daha azdır. Antijen antikor birleşmesi ilk cevaptakine göre daha kuvvetlidir (Şekil III).

Hücre sel cevapta oluşan bellek olayı, benzer bir olaydır. Buradaki hücreler, ilk cevaptaki bellek hücreleridir. Bunların küçük lenfositler olduğu transfer çalışmaları ile kanıtlanmıştır (6).



Şekil III.

## İMMÜN SİSTEMİN FONKSİYONLARI

Eksojen bir antijenle uyarılan organizma, buna bir reaksiyonla cevap verir. Bu cevabın fazlalığı allerjiyi, azlığı immünite yetersizliği sendromlarını ortaya çıkarır.

Antikorların bir kısmı, antijenlere karşı canlı vücudunu koruma özelliği olmasına karşı, diğer bir kısmının böyle bir özelliği bulunmamaktadır. Daha önce geçirilmiş bir hastalık veya aşılama dolayısıyla, vücuda sokulan antijenlere karşı meydana gelip kan dolaşımında bulunan antikorlar, aynı antijenin tekrar vücuda girmesi ile onu yakalayıp nötralize edebilmekte veya özel doku kısımlarında meydana gelmiş olan antikor yapma yeteneği uyarılarak süratle yapıma geçilmekte ve zarar verecek olan antijenin yakalanıp nötralize edilmesine çalışılmaktadır. Görülüyor ki, bu durum, canlının yararınadır. Halbuki, diğer taraftan allerji veya hipersensitivite veya aşırı duyarlılık dediğimiz hallerde, olayın esası aynı olmasına, yani bir antijen-antikor birleşmesi olmasına rağmen sonuç canlının yararına değil zararınadır. Buradada hümorale antikorlar ve bir hücre sel hiperaktivite vardır. Fakat sonuçta bir direnç yerine bir hastalık tablosu oluşur. Bu bir immünopatoloji olayı olup enfeksiyonların patojenezinde ve klinik gidişinde önemli bir rol oynamakta ve evvelce idiyopatik denen birçok akut veya kronik hastalığın izahına yaramaktadır(2,7).

Aşırı duyarlılığın oluşmasında, antijenik stimulusun tekrarlanması gerek mekle beraber, şahısta genetik olarak aşırı hassaslaşmak kapasitesinde bulunması gerekmektedir.

Bazı hallerde, eksojen antijen yada endojen antijen durumunu almış maddeler, örneğin; hücre artıkları, ortadan kaldırılmak istendiğinde vücuda yabancı yeni antijenler oluştururlar ki, bunlar otoimmün dediğimiz hastalıkların doğuşuna neden olurlar(2).

Eğer organizmada, endojen veya eksojen uyarılar mutasyon sonucu yeni hücreler oluştururlarsa, bunların denetimi ve yok edilmesi görevi immünite sistemi düşer. Denetimin bozulduğu yerde yeni dokular gelişir (tümörler).

Fonksiyon	İmmünolojik sitimulus	Örnek	Normalden sapma Hyper	Hypo
Müdafaa	Eksojen	Mikroorganizm	Allerji	İmmünolojik yeter- sizlik sendromları.
Homeostasis	Endojen veya eksojen	Hücre artıklarının eliminasyonu.	Otoimmün Hast.	-
Denetim	Endojen veya eksojen	Mutant hücrelerinin eliminasyonu	-	Malign hastalıklar.

Tablo II: İmmün sistem fonksiyonları.



## TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

Kanser, biçim ve görev yönünden atipik bir hücredir. Kanser hücresinde antijenik değişikliğin olması beklenen bir bulgudur.

Tümör immünolojisi var diyebilmek için, tümör hücresinin kendisine özgül antijenleri olması gereklidir.

İmmün mekanizma ile tümör arasındaki ilişki, temel immünoloji konularında elde edilen bilgiler sonucu kurulmuştur. Bu bilgiler şöylece sıralanabilir:

1-Tümör hücrelerinde normal doku antijenlerinden farklı, tümöre özgül veya tümöre bağlı transplantasyon antijenlerinin ayırd edilmesi,

2-Tümöre bağlı antijenlerin transplantasyon antijenleri özelliğinde olması ve allograft atılım reaksiyonu meydana getirmesi,

3-Tümör dokusuna karşı direnç ve allograft atılım duyarlılığında hücre sel immün cevabın etkin olduğunun anlaşılması,

4-Tümöre özgül antijenlere karşı bağışıklık denemelerinde, normal doku transplantasyon antijenleri ile karışmasını temin eden eş kalıtsal yapıda hayvan soyları yetiştirilmesi,

5-Şimdiye kadar kanser tedavisinde uygulanan cerrahi, kimyasal ve fiziksel yöntemler, sürekli ve kesin sonuçlar vermemiştir. İmmünolojik yöntemler ile yapılacak tedavi, konağın kendi savunma yolları ile olacağından, daha kesin sonuç alınacağı ümit edilmiştir(2).

Tümör immüncesinin ilk ip ucları, dikkatli klinik gözlemlerden elde edilmiştir. Değişik bireylerde kanserin klinik seyri nin değişik olması, burada konağa bağlı etkenlerin önemine dikkatı çekmiştir. Nasıl çeşitli mikroorganizmalar ile savaşmada, çeşitli immün cevaplar oluşuyor ve sonunda bedene giren yabancı organizmanın yitirilmesi, atılması veya konağın ölümü ile sonuçlanıyor ise, hücre sel elementler içinde aynı immün cevap mekanizması çalışmakta ve bu

hücrelerin yitirilip atılması veya bu aktarılan hücreler tümör türünden ise çoğalarak konağın ölümü ile sonuçlanmaktadır.

### TÜMÖRLERLE İLGİLİ ANTİJENLER

İlk defa 1941 yılında GROSS, 1953 yılında Foley ve 1957 de PPrehn ve Maine(8), farelerde, tümör spesifik immünolojik reaksiyonun varlığını gösterdiler. Bu immünolojik reaksiyonu başlatan etkenin tümör hücresi üzerinde bulunan spesifik antijenler olduğu anlaşıldı. Bu antijenlerin varlığı, deney hayvanlarında, tümörlerden singeneik alıcılara yapılan transplantasyonların red olayına (rejection) neden olması ile anlaşılır. Diğer transplantasyon antijenleri gibi bu antijenlerde tümör hücresinin zarı üzerinde bulunur (4,8,9). İlk zamanlarda bu antijenlere tümör spesifik antijenler denilmişse de, memelilerin -genome-unda bulunan strüktürel genlerin sayısının birkaç milyonu bulduğu göz önüne alındığında, bu antijenlerin tümör-spesifik olduklarını isbat etmenin güçlüğü anlaşılır. Bu sebepten tümör-assosiyasyon antijenleri (TATA) terimi daha doğru gibi görülmektedir. Tümörlerle ilgili transplantasyon antijenleri bakımından viral kökenli tümörlerle; kimyasal, fiziksel, karsinojen kökenli tümörler arasında kesin ve önemli bir fark vardır. Kimyasal ve fiziksel karsinojenlerin oluşturdukları tümörlerin herbirinde değişik ve kendine özgü antijenleri bulunur. Aynı karsinojen madde singeneik deney hayvanlarında, ayrı antijen özelliği taşıyan tümörler hüsüle getirir. Aynı deney hayvanında aynı morfolojik karakteri gösteren tümörler arasında dahi çapraz immünizasyon nadirdir (2,9).

Diğer taraftan, aynı virusun aynı deney hayvanının ayrı bireylerinde veya ayrı deney hayvanlarında oluşturduğu tümörlerin tümü, aynı TATA nini taşır. Ayrı virüslerin aynı tür saf kan deney hayvanlarında oluşturdukları tümörler, farklı TATA ni taşır. Bu antijenler arasında çapraz bağışıklık vermez (8,9).

Hayvan deneylerinden sonra, birçok insan tümörlerinde, antijenik özellik-

leri araştırılmış ve bunların hücrelerin yüzünde olduğu saptanmıştır. Örneğin; keriokarsinomada ve Burkitt Lenfomasında, tümör dokusunda transplantasyon tipi tümöre özgül antijenler bulunmuştur. Bu iki tümörde, bu antijenlere karşı immün cevabın gelişmesi ile, bu tümörlerde spontan gerileme ve immün tedaviye olumlu cevap tesbit edilmiştir. Bugün, bütün tümörler için spesifik antijenler tesbit edilememiştir. Yalnız, tümör hücrelerinin buldukları organizma için farklı yüzeysel antijene sahip oldukları bilinmektedir(4,9).

Deney hayvanı ve insan tümörlerinde, TATA lerine ek olarak bazı embriyonik antijenlerinde bulunduğu gösterilmiştir. 1970 de BRAWN, normal saf kan gebe farelerde, lenf bezi hücrelerinin, aynı tür farede 3-Methylcholantrene(3-MCA) kökenli sarkoma hücrelerine karşı sitotoksik olduğunu gösterdi. COGKIN ve ANDERSON deney hayvanlarınının 40 değişik tümör cinsinde, fetal antijenlerin bulunduğunu saptadılar. Bu tümörlerin tümünde fetal antijenler, TATA leriyle beraber bulunuyordu. Hayvan deneylerinde, fetal antijenler kullanılarak birçok değişik tip tümörlere karşı, immünizasyon sağlandığı gibi, fetal antijenlere karşı; anlamlı, güvenilir hücre sel cevabın varlığında doğrulanmıştır(9). (Tablo III).

Bu bulgulara dayanarak, araştırmacılar şu teoriyi ileri sürmüşlerdir: kanserogenler, gen programlanmasına etkileyerek bazı biosentetik değişikliklere neden olur. Tümör hücre zarında, fetal hücre zarlarının özellikleri, fetal antijenler belirir. Bu suretle tümörlerde tolere edilen bir fetus gibi konakta gelişir(9).

Tümör antijenleri, organizmada immün mekanizmayı harekete geçirir. Hücre sel ve humoral immün cevap harekete geçer. Duyarlı lenfositlerin antijen taşıyan hedef hücrelerine direkt sitotoksik etki yaptığı gösterilmiştir(4). (Şekil IV).

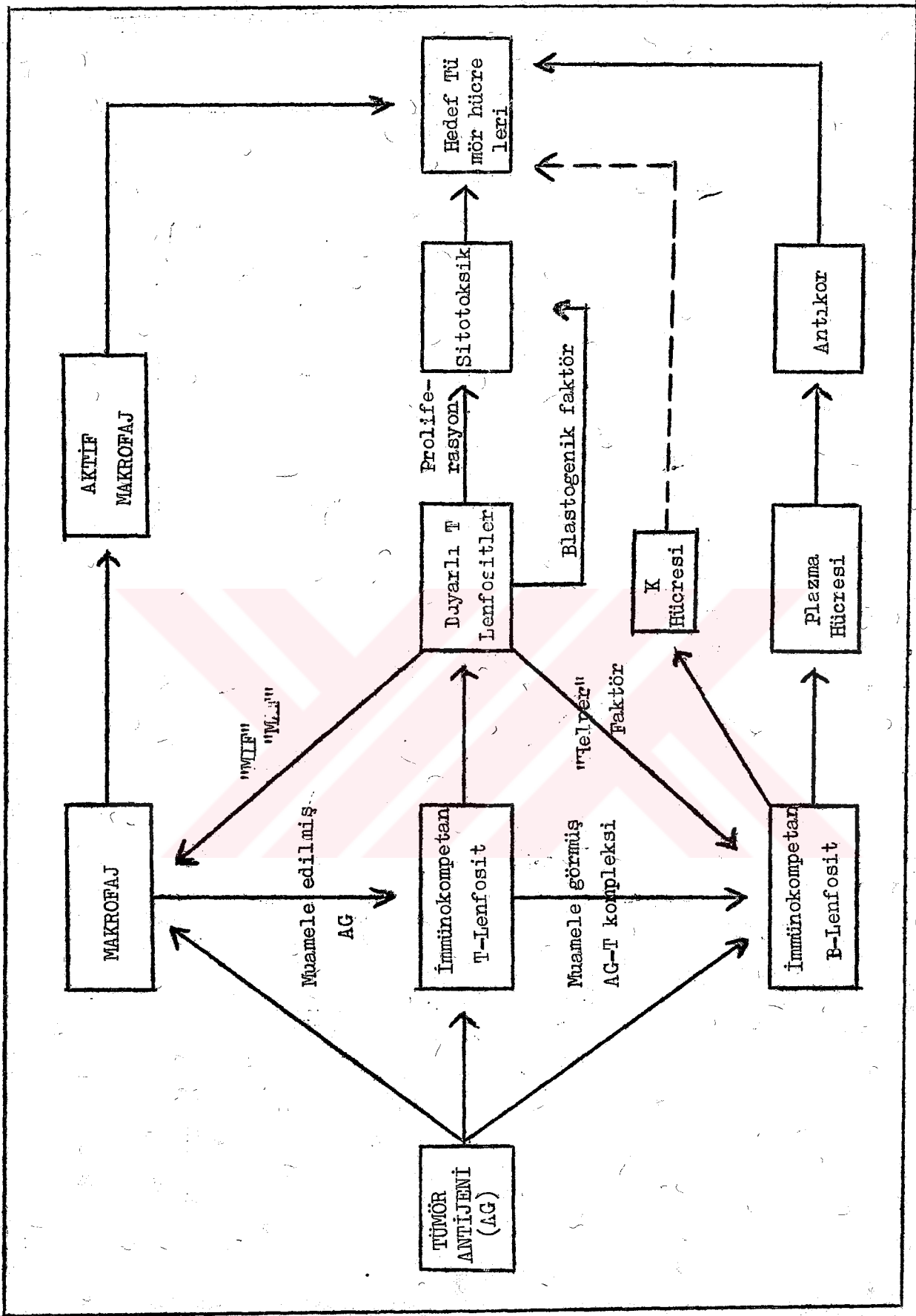
TÜMÖR	ANTİJEN	ÖZGÜLLÜK
Sindirim sisteminin adenokarsinomaları	Karsinoembrionik antijen(CEA)	%100
Hepatomalar (Fare ve insan)	Alfa <sub>1</sub> -Fetoprotein	Testiküler teratoma da da %10 bulunur
Çocukların habis tümörleri	Alfa <sub>2</sub> H-Fetoprotein	%81(Kanser dışı hastalıklarda %8)
Muhtelif habis tümörler	Plasental alkalin fosfataz(Reagen enzimleri)	%4-5
Mide Kanseri	Fetal sulfoglikoprotein	%96(Normallerde ve diğer mide hst.%10)
Muhtelif habis tümörler	Heterofil fetal antijen	Selim tümörlerin %5 inde pozitif.

Tablo III :Tümörlerle ilişkili embriyonik antijenler.

### TÜMÖR OLUŞUMUNDA DENETİM

Her canlının bedeninde,hergün bir veya bir kaç mutasyone hücre oluşmaktadır.Çoğalan hücrede  $10^{-6}$  oranında mutasyon ihtimali vardır.Diğer bir deyim ile canlıda farklı hücre gelişmektedir.Bu farklı hücreleri ayıklayıcı bir mekanizma olmasa idi,herhalde 400 milyon yıllık biyolojik gelişim bugüne dek gelemezdi.İmmünolojik sistemin böyle bir denetim görevi olduğu veya olmadığı hakkında oldukça kanıtlar vardır(2,8).

İlk olarak THOMAS şuna işaret etmiştir: "Multisellüler organizmalar için hücre tiplerinin uniform olmasını sağlamak evrensel bir gereksinimdir.Homograft atılması fenomeni,neoplazmalara karşı doğal bir savunma mekanizmasının ortaya çıkmasını sağlayacaktır".



Şekil IV.

çıkmasını sağlayacaktır". Bu ilk fikirden sonra Burnett, kavramı dersler ve yazılarla genişletip popüler hale getirdi. "Büyük, uzun ömürlü hayvanlarda; örneğin sıcak kanlı omurgalılarda, somatik hücrelerde soya bağlı genetik değişiklikler olur. Bu değişikliklerin bir kısmı maligniteye yönelik bir adım ortaya çıkarabilir. Bu kuvvetle tehlikeli hücrelerin elimine edilmesi veya inaktive edilmesi evrimsel bir zorunluluktur. Bunu sağlayan mekanizma immünolojik karakter olabilir(16).

İmmün sistemin böyle bir denetim görevi olduğunu destekleyen bulguları şöylece sıralayabiliriz:

1-Primer immün yetmezlik hastalıklarında, bazı kanser türlerine normallere göre daha sık rastlanmaktadır.

2-İmmün cevabın baskılanması ile kanser sıklığının, özellikle hücresel immün cevabın zayıfladığı dönemlerde olduğuna dair diğer bir kanıt, yeni doğan ve yaşlılık dönemlerinde; gerek deney hayvanlarında, gerekse insanlarda diğer dönemlere göre kanserin daha sık görülmesidir.

3-İnsan ve deney hayvanlarında, uzun süre immün sistemi baskılayan ilaçların kullanılması (X ışınlaması, antilenfositik serum, kortikosteroid, immün cevabı baskılayan ilaçlar) kanser oluşumunu artırmaktadır.

4-Gerek normal doku, gerekse tümör dokusu nakillerinde immün sistemi baskılayıcı ilaç, antilenfosit serum ve X ışınlaması kullanıldığında nakledilen doku, daha iyi bir gelişme göstermektedir.

5-Doku aktarımlarında, allograft atılımını önlemek için kullanılan ALS, X ışınlaması gibi immün sistemi baskılayan yöntemler kaldırıldığında kanser oluşumu durmakta veya gerileme olmaktadır.

6-Özellikle hücresel immün cevabın kuvvetlenmesine yol açan uygulamalar (BCG, Boğmaca, çiçek aşısı, uygulamaları ve transfer faktör aktarımı gibi) kanserde geçici gerilemeler meydana getirmektedir.

7-Bazı fare türlerinde kanserojen etki yapan maddeler aynı zamanda immün cevabı baskılar. Tür farkı dolayısıyla immün cevapta baskı yapmayan aynı maddeler o türde kanserojen etkide göstermemektedir.

8-Belirli fare türlerinde, timus çıkartılması, belirli kanserlerin oluşumu ve aktarıldığında çoğalmasını etkilemektedir.

9-İmmün sistemde baskılama yapan kanserojen maddeler gibi, Moloney ve Shope Papilloma virüslerinin tümör çıkartan etkisinin yanında hücrel cevapta baskılama yaptığı görülmüştür.

10-Gerek tümöre bağlı özgül antijenler veya virüs antijenleri ile yapılan aktif aşılama denemeleri, aynı tümör hücresi nakline karşı konakta direnç yaratmıştır(2,8).

Bütün bunlara karşın, immün sistemin tümör oluşumunda kesin denetim görevine uymayan bazı bulgular da mevcuttur:

1-Kanserli hastaların çoğunda, gerek hümorale gerekse hücrel immün cevap tesbit edilmiştir. Bu konanın immün cevabının baskılanmadığını göstermektedir.

2-Belirli fare tümörlerinde timus çıkartılması, timustan başlayan lösemiler ve meme adenokarsinomaları gibi tümörlerin gelişmesinde önleyici etki yapmaktadır. Bu tümörlerin gelişmesi için timusun varlığı gerekmektedir.

3-Prime immün yetmezlik hallerinde, lenfodüküler doku karsinomaları ve lösemilerde artma olmasına karşın, noroblastoma, Wilms Tümörü ve retinoblastoma gibi çocukluk yaşlarında sık rastlanan kanser türlerinde artma yoktur(8).

#### İMMÜN DENETİMDEN KAÇIŞ YOLLARI

Gerek bağışık lenfositlerin veya yüzeyinde özgül antikor taşıyan K lenfositleri veyahutta kompleman bağlayan özgül antikorların bu etkilerinin gösterilmesi, tümör hücrelerinin beden içerisinde üreyebilmesinde bazı kaçış mekanizmaları olduğunu düşündürmüştür. İmmün denetimden kaçış yolları şöyle sıralanabilir:

1-Primer veya sekonder immün yetmezlik hallerinde,ayrıca tümör virüsleri ve kanserojen maddelerin immün cevabı baskıladığı biliniyor.Tümör hücrelerinin immün denetiminden kaçışında ilk mekanizma olarak,doğuştan veya sonradan olan immün yetmezlikler rol oynayabilir.Bu immün cevapsızlık durumu devamlı veya geçici de olabilir(Bazı virüs enfeksiyonları veya bazı ilaçların kullanımı süresince).

2-Konağın immün cevap mekanizmasının baskılanması,tümör antijenlerinin oluşturduğu özgül bir immünolojik paralizi veya tolerans sonucu olabilir.Bu paralizi durumu,belki tümör kitlesi büyüdüktan sonra olabilir.Bazı hastalarda,ameliyat sonucu büyük tümör kitlesi çıkarıldıktan sonra immün cevap canlanarak iyileşme görülmektedir.

3-Kanser oluşumunun başlangıç safhasında,yeterli bir immün cevap meydana gelmemesi,kanser hücrelerinin hızla gelişmesi,kanser hücresi ile immün cevap arasında kritik bir denge olduğu intibasını vermektedir.Deneysel olarak az sayıda verilen tümör hücrelerinin,çok sayıda verilen tümör hücrelerine karşı daha çabuk konakta geliştiği gösterilmiştir.Belki,az sayıda hücre yeterli immün cevap çıkaramadığı için tümör gelişimi olmaktadır.Fazla antijen olduğu zamanda,tümörün immünolojik olarak önlenme safhası atlanmıştır.

4-Diğer bir mekanizma,gene Hellström'un önerdiği artırgan veya bloke edici antikorlardır.Burada tümör hücrelerine karşı özgül antikorlar gelişmektedir.IgG sınıfından olan bu antikorlar tümör hücrelerine belkide kompleman aktive edemediği için tümör hücresine zarar vermemektedir.Burada sebep,hücre yüzeyinde ki antijeninseyrekliğinde olabilir.Bunun yerine,tümör hücresi yüzeyindeki özgül antijen reseptörlerini örterek,hücre sel bağışıklığın oluşması önlenmekte veyahutta oluşmuş duyarlı lenfositin etkisinden korunarak,tümör hücresinin gelişmesine sebep olmaktadır.Burada bu türden bloke edici antikor yapımına



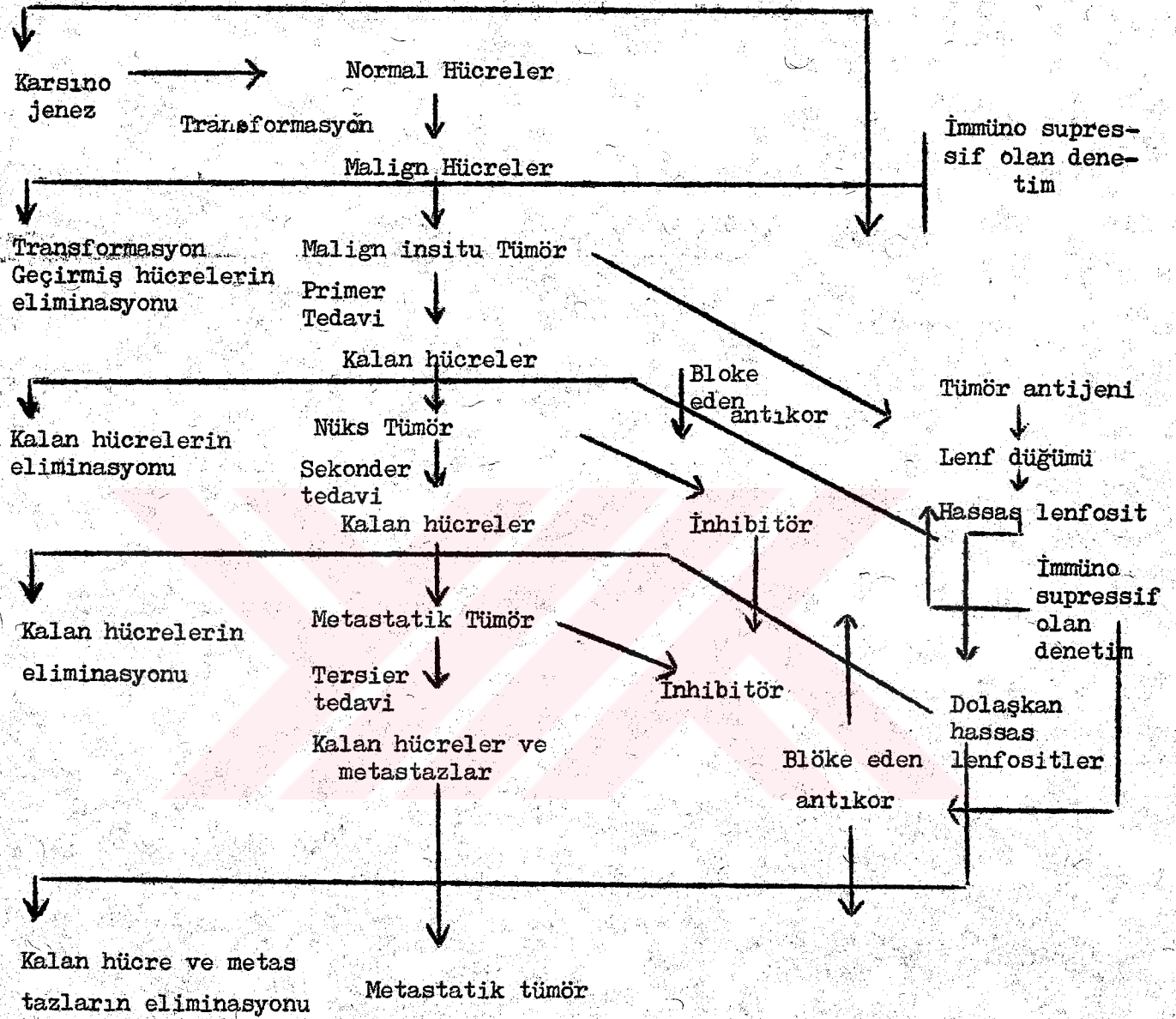
yol açan mekanizma nedir? Bu sorunun cevabı direkt olarak bizi immün cevabın çeşitliliğini etkileyen faktörlerin ne olduğuna götürmektedir. Hellstrom, bu tümör hücrelerini duyarlı lenfositlerin sitotoksik etkisinden koruyan aracının bir antikor olmayıp, tümöre özgül antijen ile buna karşı oluşan antijen-antikor kompleksi olduğunu iddia etmiştir. Ayrıca sadece tümör dokusunda salınan tümör antijenlerinin de, yüzeyinde özgül antikor algaçları taşıyan K lenfositlerini inhibe edebileceği önerilmiştir. İyileşen tümör vakalarında bloke eden antikorların etkisini kaldıran "unblocking" antikorların meydana geldiği gene Hellstrom tarafından iddia edilmiştir(2,4,8,14).

5-Diğer bir kaçış mekanizması, tümöre özgül antijenin niteliksel ve niceliksel değişimi ile ilgili olabilir:

a Tümör hücresi bölünüp, çoğaldıkça antijen yoğunluğu gittikçe azalabilir. Antijen adeta sulandırılmış olur ve immün cevap çıkması azalabilir.

b-Veyahutta, başlangıçta tümör birtak hücreden oluşmayıp çeşitli antijenitede hücrelerden ibarettir. Kuvvetli immün cevap çıkaranlar elimine olurlar. En az immünite çıkartanlar gelişerek, çoğalırlar(İmmüno selection).

c-Tümöre bağlı antijenlerinde influenza virüsü antijenlerindeki değişmeye benzer bir antijen değişmesi olabileceği önerilmiştir. Özgül antikor varlığında, çoğalan hücrelerde, o antijenleri kaybolup yeni antijenlerin çıkması gibi (8).(Şekil V).



Şekil V: Tumor oluşumunda immün sistemin denetim mekanizması.

## İMMÜNÖLOJİK YÖNTEMLERİN KANSER İLE SAVAŞTA UYGULANMASI

Kanserin, profilaksi, teşhis ve tedavisinde, immünolojik yöntemlerden yararlanmak uzun süredir düşünülmektedir.

Profilaktik olarak; aşı uygulayabilmek için, kanser etkenleri hakkında kesin bilgilere sahip olmamız gereklidir.

Kanserin erken tanısı ve epidemiyolojik araştırmalar için, uygulanan yöntemler bugün için sınırlıdır.

Tedavide, bugün diğer yöntemlerden daha fazla kullanılmaktadır(2,10).

İnsanlarda immünitenin değerlendirilmesi veya kanser immünitesinin değerlendirilmesi için birçok çalışmalar yapılmış, bir kısmı oldukça standardize edilmiş, bir kısmı ise yeterince açıklığa kavuşturulamamıştır. Standardize edilmiş ve klinik kanser immünolojisi ile, kanserli olgulardaki immün durumun değerlendirilmesinde yararlı olduğu onaylanmış bir grup test vardır. Bugün için bu testlerin en önemlileri şunlardır:

1-Birincil gecikmiş aşırı duyarlık cevaplarının invivo değerlendirilmesi,

2-Anımsanan antijenlere karşı gecikmiş aşırı duyarlık cevaplarının invivo değerlendirilmesi.

3-Karma lenfosit kültüründeki(MLC) ve mitojenlere karşı olan invitro lenfosit blastojenik cevaplarının ölçülmesi.

4-T ve B-lenfositleri periferik kan düzeylerinin saptanması.

İmmünitenin tayininde kullanılan testlerin bir kısmı konakçı savunması ile bir kısmı da tümöre özgül immünite ile ilgilidir(10).

## İNSAN KONAKÇI SAVUNMASININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE

## KULLANILAN TESTLER

## I-FAGOSİTE EŞLİK EDEN:

## a-Granulosite eşlik eden:

Periferik kandaki granulosit düzeyleri.

Fagositoz ve hücre içi öldürme.

Akut iltihabı cevap.

## b-Monosite eşlik eden:

Periferik kandaki monosit düzeyleri.

Fagositoz ve hücre içi öldürme.

Hedef hücrelerine karşı makrofaj sitotoksitesi.

Kronik iltihabı cevap

RES tarafından periferik kandan partikül klirensi.

## 2-LENFOSİTE EŞLİK EDEN:

## a-T-Hücrelerine eşlik eden:

Periferik kandaki T-hücreleri düzeyleri.

Lenfosit blastogenezi ve mediatör üretimi.

Lenfosit üzerinden hedef hücre öldürülmesi.

Gecikmiş tipte aşırı duyarlık cevapları( $1^0 - 2^0$ )

Organ veya doku grefti reddi.

## b-B-hücrelerine eşlik eden:

Periferik kandaki B-hücreleri düzeyleri.

Serum immunoglobulin düzeyleri.

Serum izoantikor titreleri.

Antikor cevapları( $1^0 - 2^0$ )

Lenfosit blastogenezi ve mediatör üretimi.

Antikora bağımlı hücrel sitotoksiste.

3-DİĞER FAKTÖRLER: Serum kompleman düzeyleri, serum interferon düzeyleri ve interferon cevapları(10).

### ÖZGÜL TÜMÖR İMMÜNİTESİ VE TÜMÖRE EŞLİK EDEN ANTİJENLERLE

#### İLGİLİ TESTLER

##### 1-FAGOSİTE EŞLİK EDEN:

Hedef tümör hücrelerine karşı makrofaj sitotoksitesi.

##### 2-LENFOSİTE EŞLİK EDEN:

###### a-T hücrelerine eşlik eden:

Tümör hücreleri veya tümör antijenlerine karşı lenfosit blastojenik cevapları ve/veya mediyatör üretim cevapları.

Lenfositler üzerinden tümör hücrelerinin öldürülmesi veya gelişmesinin inhibisyonu.

Tümör hücreleri veya tümör antijenlerine karşı gecikmiş aşırı duyarlık cevapları.

###### b-B hücrelerine eşlik eden:

Yukarıda anlatıldığı gibi lenfosit blastojenik cevabı.

Tümör hücrelerine karşı antikora bağımlı hücrel sitotoksiste.

Antitümör antikor düzeyleri.

##### 3-TÜMÖR ANTİJEN ARANMASI:

Carcino-embriyonik-antijen(CEA), Alfa-fetoprotein, Blok yapıcı faktörler, Antikor-antijen kompleksleri, Uygunsuz hormon(10).

İmmünolojik test	Kullanılan miyar	Kanser in stage'i veya prognozu ile uyum	Klinik uygulama ya uygunluk	Özel laboratuvar gereği
Birincil gecikmiş asırı duyarlık	DNCB, KLH, BCG	Mükemmel	iyi	yok
Yerleşik gecikmiş asırı duyarlık	Dermatofitin, Candida varidaz, kaba duşak	Mükemmel	Mükemmel	yok
Deri allogreft reddi	Allojenik deri	Elinmiyor(muhtemelen iyi)	Kötü	yok
Kan lenfosit düzeyi	yok	iyi	iyi	yok
Kan T-lenfosit düzeyi	sığır eritrositleri	muhtemelen iyi	orta	var
Serum immünoglobulin	İmmünoplaklar	Myelomda CCL de mükemmel	Mükemmel	yok
Birincil antikor cvp.	KLH, Glajellin	Lenfoidlerde iyi	orta	var
İkincil antikor cvpl.	Difteri, tetanoz v.s.	Lenfoidlerde iyi	orta	var
Kan B-lenfosit düzeyi	Fluoresseinle işaret zahirek. iyi anti IGG, M, A, D	iyi	orta	var
Lenfosit blastojenezi ve mediator üretimi	PHA, PWM, Con-A, SLC Allojenik lenfositler iyi	iyi	orta	var
Lokal iltihabı cevap	Lamel örtüler	orta, illeri tetkik gerekir	kötü	yok
Kandan RES partikül klerensi	I <sup>125</sup> veya Te <sup>99</sup> ile işaretli IGC	Bilinmiyor	orta	var

Tablo IV: İnsan kanserinde non-tümör özgül immün yetenek değerlendirilmesi.

### HÜCRESEL İMMÜNİTENİN TAYİNİNDE KULLANILAN DERİ TESTLERİ

Çeşitli enfeksiyon etkenlerinin veya çeşitli antijenler, konakçı organizmada antijenik uyarı sonucu deride aşırı duyarlılık oluşturur. Deride görülen reaksiyonların tümü geç tip aşırı duyarlılıkla ilgili deyildir. Bazı tahriş edici kimyasal maddeler deride bu tür reaksiyon oluştururlar. Fakat bazı tahriş edici olmayan hapten tabiatında maddeler hücrenel immün cevap oluşturarak temas dermatiti belirtileri çıkartır. Hapten yapısındaki maddelerin deri proteinleri ile birleşerek antijen özelliği kazandığı sanılıyor(2,3)

Pozitif deri testi, her zaman teşhise yardımcı olmaz. Çünkü olumlu deri testi, antijen ile daha önceden temasa geldiğini gösterir. Olumsuz olan deri testi, olumluya dönerse önemli bir bulgu olabilir. Bazı enfeksiyonların son safhalarında, sarkoidozis, Hodgkin, kızamık, çok miktarda kortikosteroid alanlarda deri testleri genellikle olumsuzlaşmaktadır(14).

Deri testlerinde güvenilir sonuç alabilmek için, saf antijenler kullanılmalı ve aynı zamanda uygun kontroller kullanılmalıdır.

Deri testlerinde genellikle 0,1 ml. hacimde solüsyon intrakutan olarak kullanılır. Test 48 saatte okunmalı, 24-72 saatlerde kontrol edilmelidir. Test okunmasında sadece kızarıklık bir anlam ifade etmez, birlikte kabarıklık, endürasyon olmalıdır(2).

### GECİKEN TİPTE ALLERJİ HASTALIĞI ESASINA DAYANAN TESTLER

I-ANİMSANAN ANTİJENLER: PPD (Tuberkülinin saflaştırılmış protein ürünleri), kabakulak antijeni, streptokinaz-streptodornaz (SK-SD), kandida ekstrelere, trikofiton, histoplazmin, koksidioidin gibi antijenler ile yapılan testler kısmen standartlaştırılmıştır. Bu antijenlerden bir veya birden fazlasına alınan cevap hücrenel immün cevap verirliliğinin bir göstergesi olarak kabul edilir(11,12,13).

Normal populyasyonda:PPD %70,Kabakulak,%90;streptokinaz,%70;olumlu olarak tarif edilmiştir(13).

2-BİRİNCİL ANTİJENLER:DNCB(1-chloro-2,4-dinitrobenzene),KLH (Keyhole Limpet Hemocyanın),BCG gibi antijenler.

DNCB:Önceden karşılaşılmamış antijene karşı,gecikmiş aşırı hassasiyet yeteneğini ölçmek için geniş olarak kullanılan organik,kimyasal,kuvvetli bir antijendir.

Deneyssel olarak DNCB,labaratuvar hayvanlarında temas dermatitinin ve gecikmiş aşırı duyarlık cevaplarının mekanizmalarının kovuşturulmasında kullanılmıştır(15).

İnsanda deneyssel duyarlaştırma,1935 de WEDROFF Ve DOLGOFF tarafından bildirildi.İlk geniş çalışma çoğunluk normal kişilerin DNCB ye duyarlılaştırılabileceklerini gösteren ROSTENBERG ve KANOF tarafından bildirildi.Duyarlı kişilerin lenfositleri ile DNCB duyarlılığının pasif aktarımı EPSTEİN ve KLIKMAN tarafından gösterildi.DNCB,hastanın duyarlaştırılması ve gecikmiş aşırı duyarlılık yanıtı göstermesi yeteneklerinin,birlikte ölçümünde kullanılır.0 nedenle,immün yanıtın getirici,merkez ve götürücü olmak üzere üç safhasının yeteneğini gerektirir.Yalnızca,yanıtın götürücü kolunun ölçülebildiği anımsanan antijenlere,belirgin üstünlüğü vardır.DNCB nin etki mekanizması:hapten olarak hareket eder,immünojen olmak için taşıyıcı bir proteinle birleşir.Deriye uygulandığı zaman,taşıyıcı normal derinin bir bölümüdür,diye düşünülür(11,15).



### MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda materyalimizi, Genel Cerrahi kliniğinde yatan değişik malign proçesli hastalar oluşturmıştır.

25 kanserli ve 12 kontrol üzerinde çalışma yapılmıştır.

Vakalarımızı, 9 mide ca, 7 Kolorektal ca, 4 meme ca, 2 dâri ca ve 1 böbrek tümörü oluşturur.

Kontrol gurubu, malign proçesi olmayan rastgele seçilen hastalardır.

Kanserli vakaların yaş sınırı: 19-65; ortalama yaş, 45,2 dir. Kadın erkek oranı 10/15; kadınların yaş ortalaması 48,4, erkeklerin yaş ortalaması 49,7 dir.

Hastaların 15 i iyi, 8 i kötü beslenmişti. 9 hasta, daha evvel kanser dışında hastalık geçirmiş, 15 i hiçbir hastalık geçirmemişti. Hastalığın ortalama başlama süresi 10,6 ay olarak saptandı.

Çalışma süresinde, 2 hasta 5-FU, 1 hasta steroid, 1 hasta MOOP, 4 hasta şua tedavisi görüyordu.

Vakaların teşhisi, operasyon esnasında konulmuş ve histopatolojik sonuçlarla teyid edilmiştir.

19 hastada klinik veya histopatolojik metastaz saptandı. 6 vakada metastaz saptanamadı.

Kontrol gurubunun yaş sınırı, 23-64; ortalama yaş 45,6; kadın erkek oranı 1/11 idi.

### İMMÜNOLOJİK ÇALIŞMALAR

#### HÜCRESEL İMMÜNİTENİN İNCELENMESİ:

Çalışmamızda, deri testi için, birincil antijenlerden Dinitroklorobenzen(DNCB); anımsanan antijenlerden, PPD kullanılmıştır.

PPD:(Purified Protein Derivate,Refik Saydam Merkez Hıfssihha Enstitüsü,RT 23 TW 80) c,1 cc/2TU.

PPD,1 ml.lik dereceli tüberkülin şiringası ile,ön kolun üst ön dış kısmına,antijen solusyonundan deri içine,0,5 cm.endurasyon oluncaya kadar(0,1 ml.)verildi.İğne her enjeksiyondan önce alevden geçirildi.

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	(-)
Endurasyon 5-10 mm.ise sonuç	(+)
Endurasyon 10-15 mm.ise sonuç	(++)
Endurasyon 15-20 mm.ise sonuç	(+++)
Endurasyon 20 mm. den çok ise sonuç	(++++) olarak değerlendirildi.

DNCB:(Pro analysi,Art.2427 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol Zur Analyse  $C_6H_3CLN_2O_4$ ,IVa,MERCK,100 mg).

Test için kullanılan araçlar:1 ml.lik 3 adet pipet,2 cm çaplı cam halka ve 10 ml.lik üç değişik konsantrasyonda DNCB solusyonu bulunan koyu renkli cam şişeler(Resim I).

#### DNCB TEST SOLUSYONUNUN HAZIRLANMASI

DNCB,asetonda %2(2000 mikrogram/0,1ml.) lik eriyik verecek oranda eritilerek depo solusyonu hazırlandı.Depo solusyonundan ayrı ayrı,%0,1(100 mikrogram/0,1 ml.)ve %0,05(50 mikrogram/0,1ml.) lik solusyonlar hazırlandı. üç ayrı konsantrasyondaki DNCB solusyonları,ayrı ayrı 10 cc lik,ağzı kapalı koyu cam şişelerde depo edildi.+4 derecelik buzdolabında saklandı.Üç haftada bir taze eriyikler hazırlandı.

#### TEST TEKNİĞİ

Test,duyarlaştırma dozu,karşılaştırma dozu ve tekrar karşılaştırma

dozu olarak üç şekilde uygulandı. Kolun ön yüz derisi asetonla silindi. %2 lik solusyondan 1ml.lik pipete 0,1 ml. çekilerek, çapı 2 cm. olan cam halkanın sınırladığı kolun ön yüz derisine uygulandı. Asetonun buharlaşması beklendi. Test yeri üçe katlanmış gazlı bezle kapatılarak 24 saat sonra açılmak kaydıyla kenarlarından flasterlendi.

Karşılaştırma dozu, duyarlaştırma dozu ile birlikte, aynı anda ön kolun ön yüzüne, %0,1lik 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 ve %0,05 lik solusyondan ayrı ayrı "tekrar karşılaştırma dozu" uygulandı. 48 saat sonra okundu. 24 ve 72 saat sonra kontrol edildi.

Solusyon şişelerinden mümkün olduğu kadar seri şekilde solusyon pipete çekildi. Asetonun buharlaşıp konsantrasyon değişikliği yapması önlenmeye çalışıldı.

#### DEĞERLENDİRME

Duyarlaştırma ve karşılaştırma sahasında spontan alevlenme	(+++)
Sadece duyarlaştırma sahasında spontan alevlenme varsa	(+++)
Tekrar karşılaştırma sahasında bariz cevap varsa	(++)
Tekrar karşılaştırmada şüpheli cevap varsa	(+)

olarak Catalona Metoduna benzer şekilde değerlendirildi.

BULGULAR

## PPD TEST BULGULARI:

Hastalara öncelikle PPD testi yapıldı.25 vakanın 23 üne uygulandı. Olumsuz olanlara ikinci kez test yapılmadı.23 testten 12 si olumlu,9 u olumsuz bulundu.Kontrol vakalarının tümüne test yapıldı.9 u olumlu,3 ü olumsuz olarak saptandı.

Yapılan testlerin 24 ve 48 saatlerdeki,eritem ve endurasyon milimetrik ölçümleri(kontrol gurubunun Tablo V,kanserli hasta gurubunun Tablo VI da) gösterilmiştir.72 saatlik gözlemler önemli değişiklik göstermediğinden tablo da gösterilmemiştir(Tablo V ve VI da üçer hastanın oluşturduğu guruplarda; I.hasta I.sütünde,II.hasta II.sütünde III.hasta III.sütünde değerlendirilmiştir)

## DNCB TEST BULGULARI:

Duyarlaştırma,karşılaştırma ve tekrar karşılaştırma sahalalarında gözlenen bulgular;tablo V (kontroller) ve VI da (Kanserli vakalar) kaydedilmiştir.

Tüm sahalardaki reaksiyon bulguları,tablo VII ve VIII de gösterilmiştir.

Duyarlaştırma sahası:Tüm kontrollerde iritativ reaksiyon saptandı. 23/25 kanserli vakada,iritativ reaksiyon oluştu,iki hastada saptanamadı.Has- talardan biri duyarlaştırma esnasında steroid kullanıyordu,diğeri aşırı de- recede kaşektik idi.(Resim 2)

Karşılaştırma sahası:Kontrollerde 2/12,kanserli vakalarda 3/25 ora- nında saptandı.(resim 2)

Tekrar karşılaştırma sahasında:(Resim 3)

% 0,1 lik solusyon kullanılan sahada:7/25 vakada barız reaksiyon

3/25 vakada şüpheli reaksiyon

9/12 kontrollerde barız reaksiyon.

1/12 kontrollerde şüpheli reaksiyon.

%0,05 lik solusyon uygulanan sahada: 4/25 vakada barız reaksiyon

1/25 vakada şüpheli reaksiyon

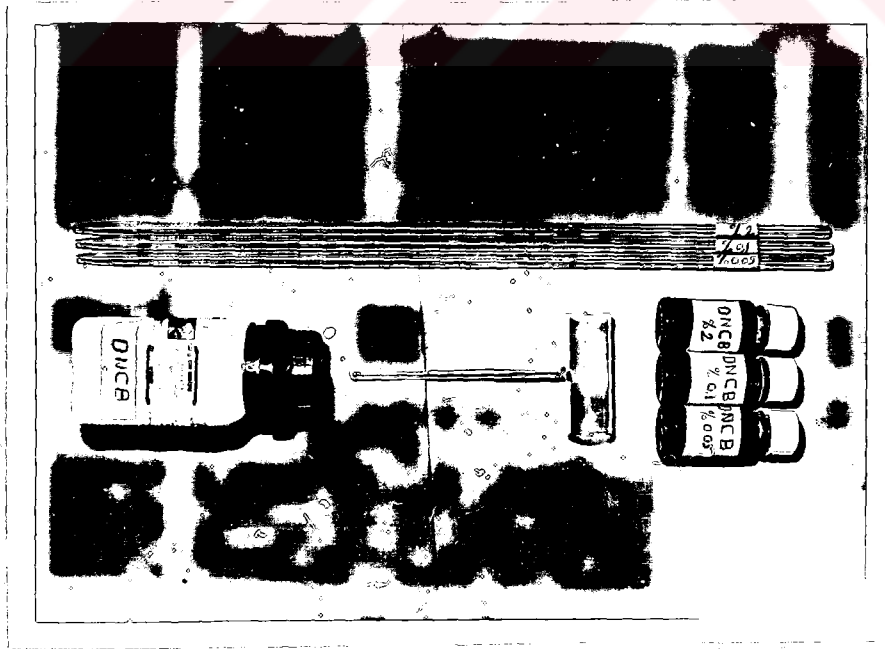
7/12 kontrollerde barız reaksiyon

Kontrollerde şüpheli reaksiyon yok.

10-14.gün Spontan alevlenme:(Resim 3)

Duyarlaştırma yerinde:Kanserli vakalarda 4/25;kontrollerde 7/12.

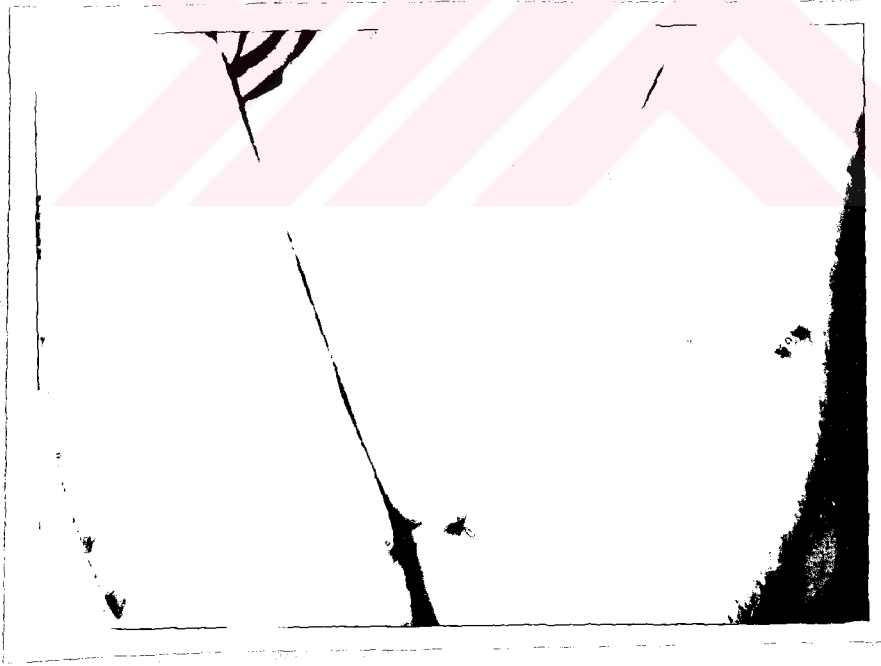
Karşılaştırma yerinde:Kanserli vakalarda 1/25;Kontrollerde yok.



Resim I:DNCB testi için kullanılan araçlar.



Resim 2: Kol:Duyarlaştırma dozu sahasında 48 saat sonra eritem.  
Ön kol:Karşılaştırma dozu sahasında reaksiyon yok(okla işaretli)



Resim 3: Kol:Duyarlaştırma dozu sahasında 14.gün bariz spontan alevlenme(Endurasyon).Ön kol:Tekrar karşılaştırma sahasında:%0,1 lik saha(eritem+endurasyon);%0,05 lik saha(Reaksiyon yok).

		I. TEST		II. Test		I. TEST		II. TEST		I. TEST		II. TEST	
		24 s	48 s	24 s	48 s	24 s	48 s	24 s	48 s	24 s	48 s	24 s	48 s
H	M	E	i	E	i	E	i	E	i	E	i	E	i
MÖ	PPD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	12
MÇ	%2	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
AD	%0,1	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
	%0,05					+	+	+	+	-	-	-	-
AB	PPD	15	15	22	22					20	20	20	20
AE	%2	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
	%0,1	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
CM	%0,05					+	+	+	+	-	-	-	-
HE	PPD	15	15	22	22	5	5	10	10	-	11	-	11
HÖ	%2	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
	%0,1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-
MT	%0,05					+	+	+	+	-	-	-	-
ME	PPD	-	-	-	-	-	-	15	15	15	15	22	22
ND	%2	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
	%0,1	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
MA	%0,05					-	-	+	+	+	+	+	+

Tablo V:PPD ve DNCB ile yapılan testlerin gözlenen bulgularının saptanması.

Açıklama:H:Hastalar;M:Kullanılan miyar

(+):Test yapılan yerde reaksiyon var.

(-):Test yapılan yerde reaksiyon yok.

(%):DNCB nin kullanılan konsantrasyonlarını gösteriyor.





İH	PPD	DNCB				
		Duyarlaştırma (%2)	Karşılaştırma (%0,1)	Spontan Alevlenme	Tekrar karşılaştırma %0,1      %0,05	
MÖ	-	+	-	+	+	+
MC	-	+	-	+	-	-
AD	++	+	-	+	+	+
AB	+++	+	-	-	+	+
AE	+	+	-	+	+	-
CM	++	+	+	-	-	-
HE	++	+	-	-	+	+
HÖ	+	+	+	-	+	-
MT	++	+	-	-	+	-
ME	-	+	-	+	+	+
ND	++	+	-	+	+	+
MA	++	+	-	+	+	+

Table VII:Değerlendirilen PPD ve DNCB test dozu sonuçlarının karşılaştırılması(Kontrol vakalarında).

H	PPD	DNCB				
		Duyarlaştırma (%2)	Karşılaştırma (%0,1)	Spontan alevlenme	Tekrar karşılaştırma %0,1      %0,05	
ME	-	+	+	-	+	-
MK	-	+	-	-	-	-
IA	+	+	-	-	+	-
AE	+	+	-	+	+	-
ZS	+++	+	-	-	-	-
HA	Yok	+	-	-	-	-
AA	+	+	-	-	+	+
CS	-	+	-	-	-	-
MY	-	+	-	-	-	-
MT	-	+	+	+	+	+
EK	++	-	-	-	+	+
NA	-	+	+	-	+	+
AD	+	+	-	-	-	-
NS	++	-	-	-	-	-
YO	-	+	-	-	-	-
MY	++	+	-	-	-	-
HT	-	+	-	+	+	+
KB	++	+	-	-	-	-
EÖ	+	+	-	-	-	-
CK	-	+	-	-	-	-
AU	+	+	-	-	-	-
HYs	++	+	-	-	+	-
KY	-	+	-	-	+	-
IL	Yok	+	-	-	-	-
MA	-	+	-	+	-	-

Tablo VIII:Değerlendirilen PPD ve DNCB test dozu sonuçlarının karşılaştırılması(Kanserli vakalarda).

H	Proto kol	Yaş	Sex	Bes-lenme	Şikayetlerin süresi.(ay)	Kemoterapi, şua, vs	Metastaz	Test devresi (Preop-postop)
ME	2931	58	E	iyi	18	5-FU	var	Postop(I-II)
MK		51	E	iyi	24	5-FU	var	Postop(I-II)
İA	2909	55	E	iyi	12	-	var	I preop II post
ZS	2796	37	K	iyi	6	-	var	I preop II post
AE	3027	46	E	Kötü	3	-	var	I preop II post
HA	2873	65	K	Kötü	6	-	var	Preop(I-II)
AA	2955	60	E	iyi	6	-	yok	I preop II post
CS	3011	42	E	iyi	3	-	var	I Preop II post
MY	3148	45	E	Kötü	7(yıl)	-	var	Preop(I-II)
MT	808	37	E	iyi	4	-	yok	Postop(I-II)
EK	2752	58	K	iyi	12	Steroid	var	Postop(I-II)
NA	337	53	K	iyi	2	-	yok	Postop(I-II)
AD	2683	61	E	Kötü	6	-	var	Postop(I-II)
NS	2745	39	K	Kötü	5	-	var	I preop II post
YO	2951	65	E	iyi	12	-	yok	Postop(I-II)
MY	3110	56	E	kötü	6	-	var	I Preop II post
HT	2656	40	K	iyi	20	Şua	var	Postop(I-II)
KB	2762	45	K	kötü	12	-	var	Postop(I-II)
EO	3133	52	K	iyi	24	şua	var	Preop(I-II)
CK	3122	40	K	iyi	7	şua	var	preop(I-II)
AU	2584	50	E	iyi	12	şua	yok	Postop(I-II)
HY	2810	55	K	iyi	12	-	yok	I preop II post
KY	2773	44	E	kötü	24	-	var	Preop(I-II)
İL	2862	19	E	iyi	8	MOOP	var	Postop(I-II)
MA	335	57	E	iyi	12	-	var	Postop(I-II)

Tablo IX:Test sonuçlarını etkileyebilecek faktörler.

H	PPD	DNCB
ME	-	+
MK	-	-
İA	+	++
AE	+	+++
ZS	+++	-
HA	yok	-
AA	+	+
CS	-	-
MY	-	-
MT	-	++++
EK	++	++
NA	-	++
AD	+	-
NS	++	-
YO	-	-
MY	++	-
HT	-	++
KB	++	-
EÖ	+	-
CK	-	-
AU	+	-
HY	++	+
KY	-	+
İL	yok	-
MA	-	+++

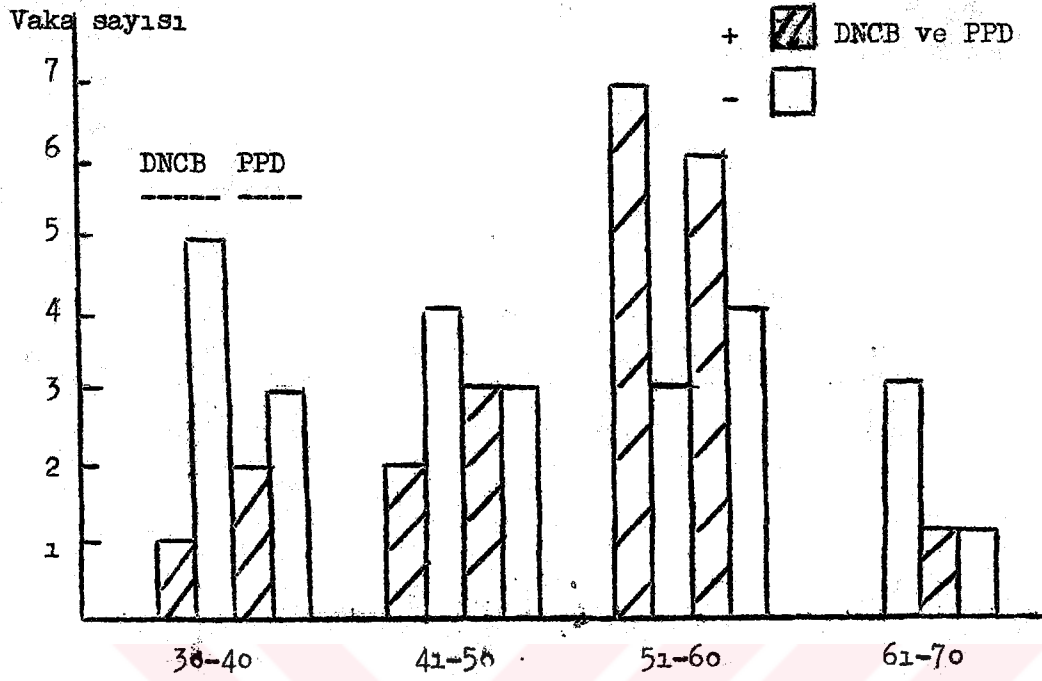
Tablo X: PPD ve DNCB test sonuçlarının karşılaştırılması (Kanser)

	MÖ	MC	AO	AB	AE	CM	HE	HÖ	MT	ME	ND	MA
PPD	-	-	++	+++	+	++	++	+	++	-	++	++
DNCB	+++	++	+++	++	+++	-	++	+	++	+++	+++	+++

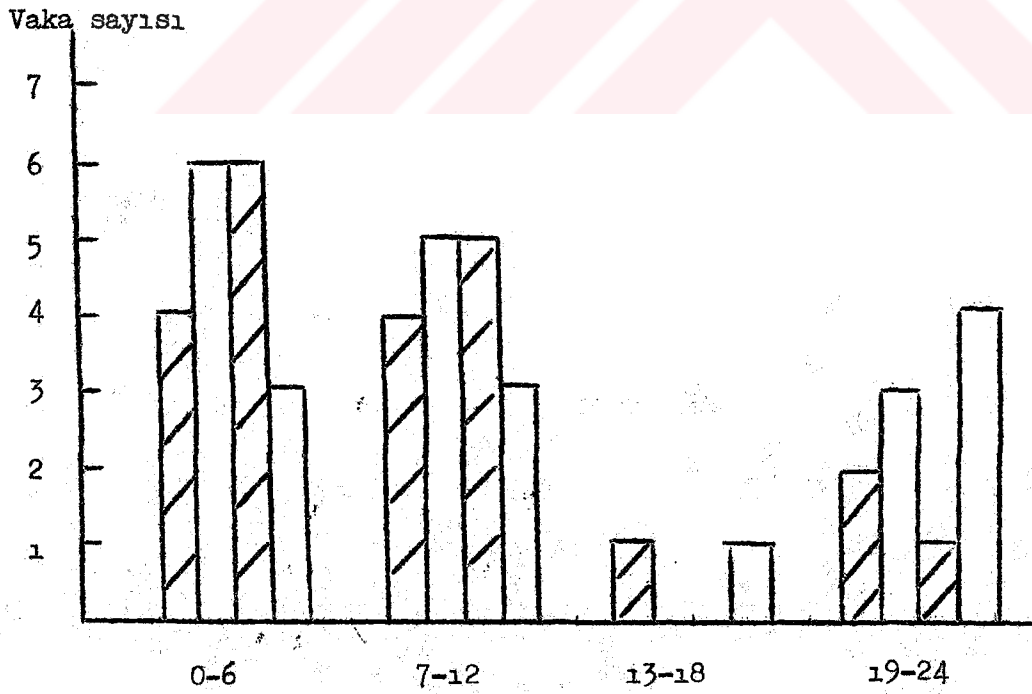
Tablo XI: PPD ve DNCB sonuçlarının karşılaştırılması (Kontrollerde)

Hastalık gurubu	Sayı	Ortalama yaş	Yaş sınırı	sex		Metastaz var yok		Gecikmiş aşırı duyarlık			
				K	E	İNTAKT		DEFEKT			
						DNCB	PPD	DNCB	PPD		
Mide ca.	9	51	42-65	2	7	8	1	4	4	5	4
Kolon ve Rektum ca	7	52,7	37-65	3	4	4	3	3	4	4	3
Meme ca	4	44,25	40-52	4	-	4	-	1	2	3	2
Deri ca	2	52,5	50-55	1	1	-	2	1	2	1	-
Sarkom	2	31,5	19-44	-	2	2	-	1	-	1	1
Böbrek tümörü	1	57	57	-	1	1	-	1	-	-	1
TOPLAM	25	45,2	19-65	10	15	19	6	11 (%44)	12 (%52,17)	14 (%56)	11 (%47,6)
KONTROL	12	45,6	23-64	1	11	-	-	11 (%91,6)	9 (%75)	1 (%8,4)	3 (%25)

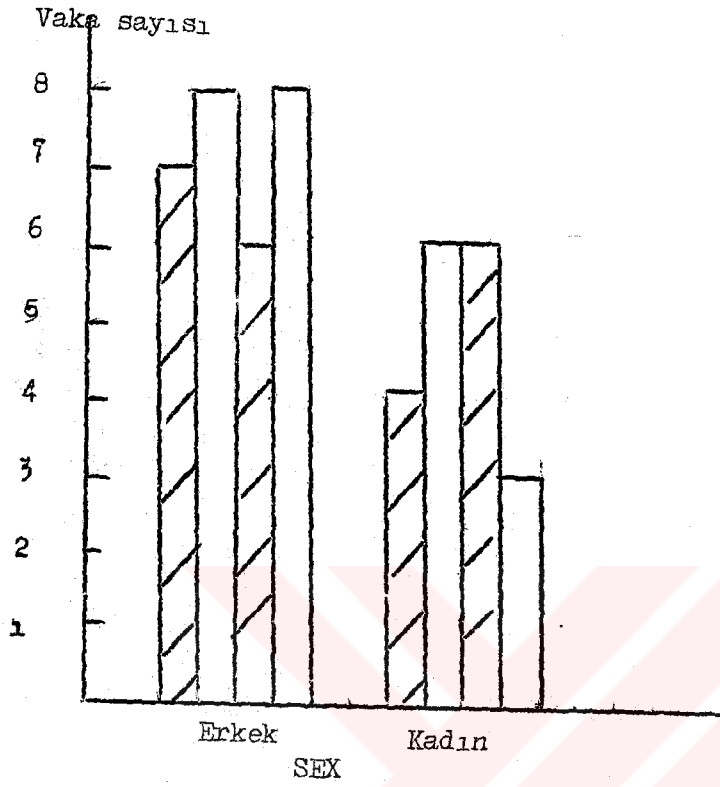
Tablo XII : Kanserli vakaların buldukları yere göre değerlendirilmesi.



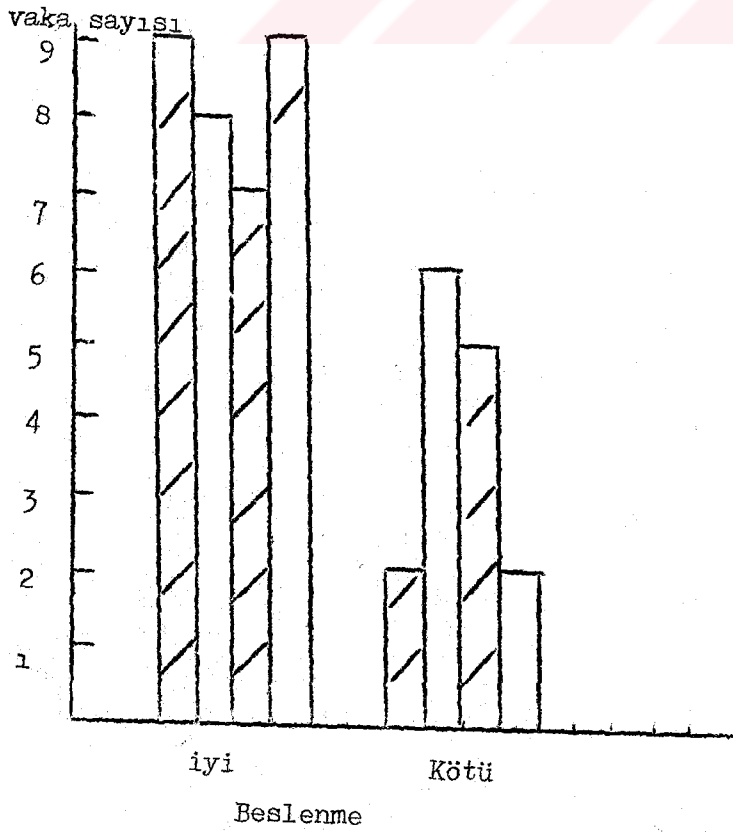
Şekil IV : Test sonuçlarının yaşla ilişkisi.



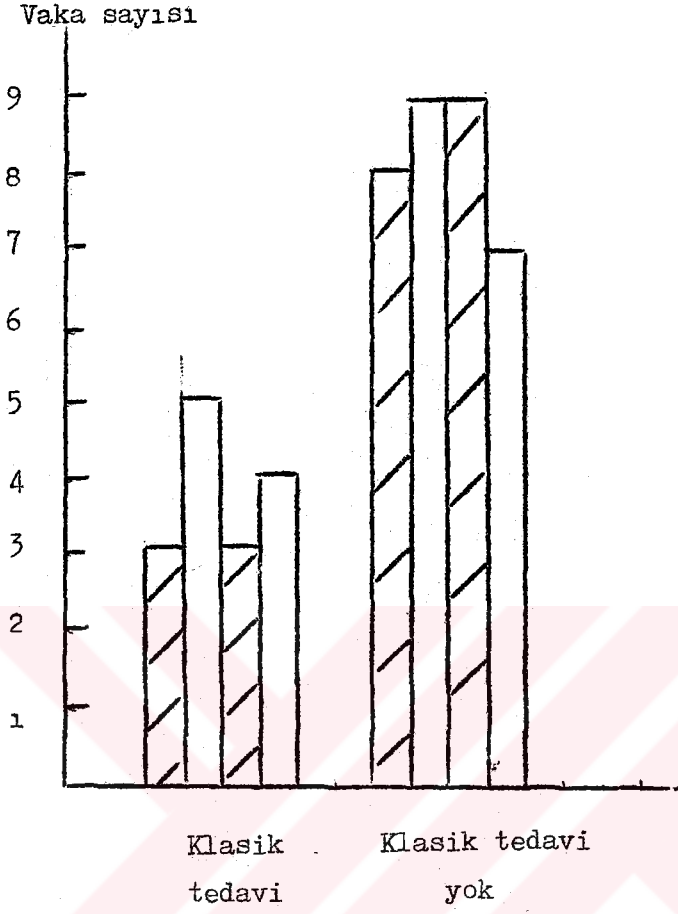
Şekil V : Test sonuçlarının şikayetlerin sonuçları ile ilişkisi.



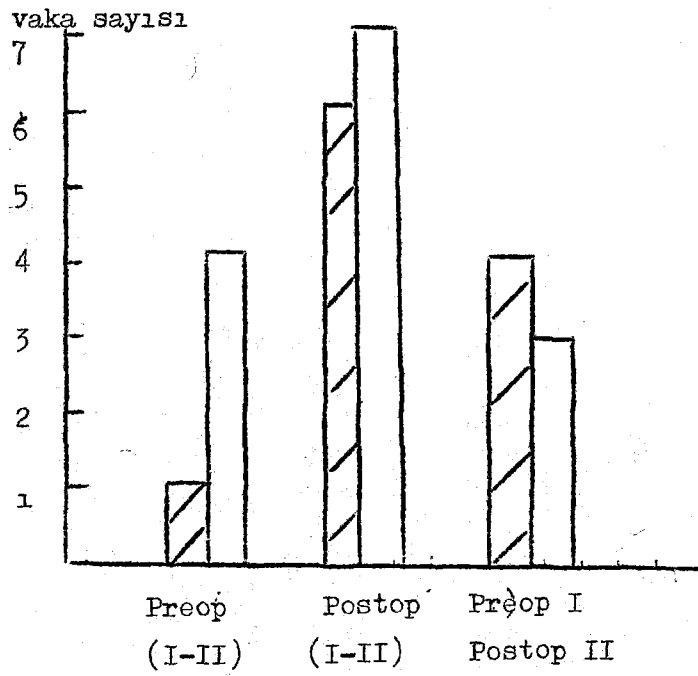
ŞEKİL-VI: Test sonuçlarının cinsle ilişkisi.



ŞEKİL-VII: Test sonuçlarının beslenme ile ilişkisi.

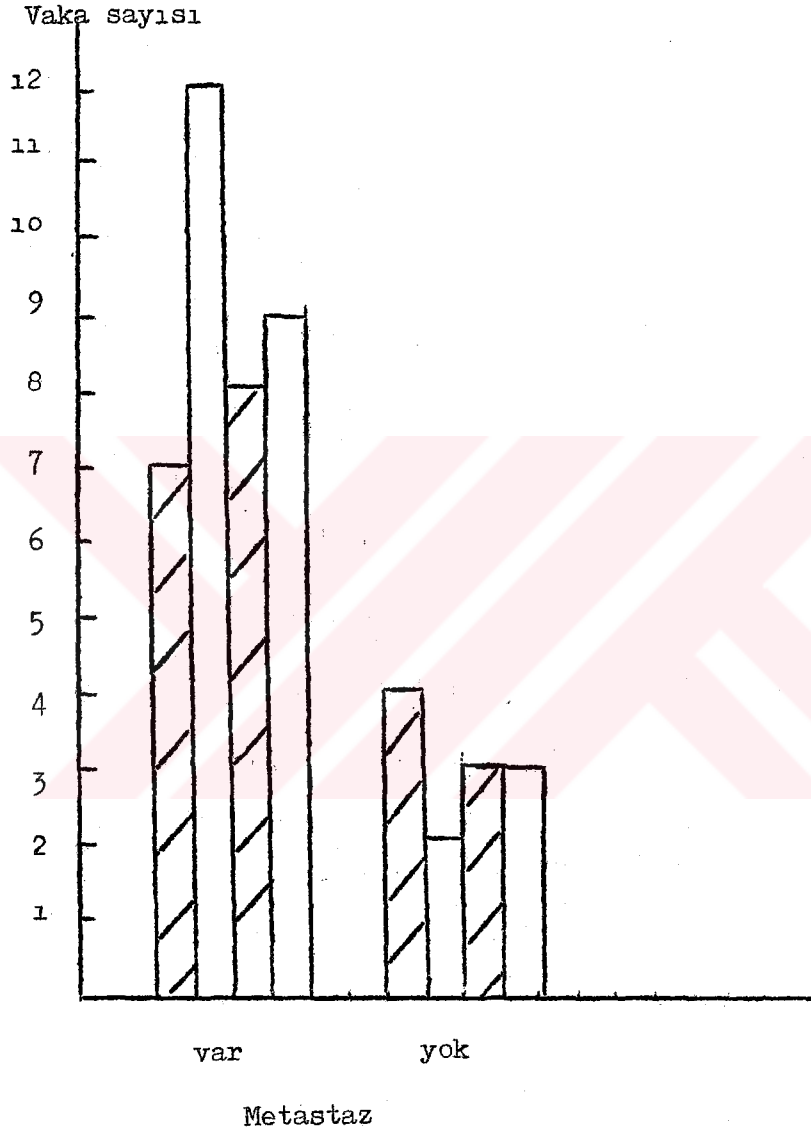


ŞEKİL VIII : Test sonuçlarının klasik tedavi ile ilişkisi.



ŞEKİL IX : Test sonuçlarının pre ve postoperatif devreyle ilişkisi.





ŞEKİL X :Test sonuçlarının metastazla ilişkisi.

## T A R T I Ő M A

Kanserli hastalarda,immünolojik yetmezlik malign olayın en önemli özelliklerinden biridir.(10,12,16,17,18,19,20,21,22,23).

İmmünolojik yetmezlik,kanserin,etyoloji,patogenez ve doğal hikayesinin her basamağına katılır.İmmünoterapotik girişimlerde en önemli hedeflerden biridir.(10,16,18,24,25,26,27,28,29,30).

Eğer,ilerde immünoterapi kanser tedavisinde önemli sayılan bir yöntem olabilecekse,öncelikle yoğun immünolojik değerlendirme düzeyleri ile beraber yürütülmesi gerekir(10,16).

Bugün için,çok çeşitli immünolojik testler olup,bunlardan bir kısmı uygulanma kolaylığı ve klinik düzeyde rahatça değerlendirilme yönünden,bir ölçüde standardize edilmiştir(10,11,15,17,19,31).

Hücreesel immün yeteneğın değerlendirilmesi sonucu gözlenen değişikliklerle,klinik durumdaki değişiklikler arasında,oldukça paralellik olduğunu saptayan araştırmacılar gün geçtikçe artmaktadır(11,15,17,19,32,33).

İmmünolojik bozukluk en çok HODGKIN hastalığında incelenmiştir.Bu konuda ilk gözlemlerden biri,bu hastalığı taşıyan hastaların mantar ve tüberküloz enfeksiyonlarına spesifik olarak hassas olduklarının fark edilmesidir.Bu hastalarda hücreesel bağışıklık bozukluğu bulunabileceğı şüphesi,yüksek tüberküloz insidanslarından doğmuştur(16).

AİSENBERG ve arkadaşları,Hodgkin hastalıklı şahıslarda,DNCB gibi sensitize edici bir antijene karşı gecikmiş hipersensibilite oluşturmak yeteneklerinde bir düşüş olduğunu gösterdi.Bu fenomen aktif hastalık sırasında daha belirgin,inaktif hale geçmiş hastalıkta daha az belirgindi.Daha önce tedavi gören Hodgkin hastalarının 37 sinde DNCB uygulanmıştır.Olumsuz olan 25 hastada,aktif hastalık olduğu düşünülmüştür.12 inaktif hastadan 11 i olumludur.10 kontrol vaka-

sının 9 u olumludur(17).

ROSTENBERG ve arkadaşları,DNCB testini ilk defa,lösemili ve lenfomalı hastalarda uyguladılar.Çeşitli lenfoblastomlu 31 hastadan yalnız birini duyarlandırdırbildiler.Kontrollerde yüksek doza bile düşük olumlu hız saptadılar(34).

WANEBO ve çalışma arkadaşları,patolojik durumları ve risk kategorilerine göre 89 meme kanserli vakayı ayırarak DNCB testi uyguladılar.71 vakada olumlu sonuç aldılar(%84).Benign lezyonlu 11 hastanın 10 unda olumlu DNCB saptadılar(19).

STJERNWARD ve LEVIN,gecikmiş hipersensitivitenin,insan neoplazmalarının gerilemesine yol açabileceği izlenimini uyandıran çalışmalarında,21 kanserli vakanın 20 sinde hassaslaşma saptadılar.Duyarlaştırıcı dozu,normal deri ve tümör üzerine ayrı ayrı uyguladılar.Tümör üzerine yapılan uygulama daha şiddetli reaksiyon verdi(19 hastanın 12 sinde).21 vakanın 13 ünde,testten sonra tümörde gerileme saptadılar.DNCB uygulanmasından sonraki reaksiyonun,histolojik kesitinde hücreler etrafında yuvarlak hücre infiltrasyonu vardı.Kesitin normal deri karakterinde olduğu görülmüştü.Tümör hücrelerine rastlanmamıştı.DNCB oluşturduğu gecikmiş hipersensitiviteyi takiben,sadece deri tümörlerinde değil,tüm diğer tip tümörlerde gerileme olmaktadır(11-18).Tümör etrafında yuvarlak hücre infiltrasyonu,tümörün gerilemesine neden oluyorsa bu çok önemli bir bulgudur.Tümör nodulleri gerileyince,yerlerini normal deriye terk etmeleri önemlidir.Bu bulgular,araştırmalarda gecikmiş hipersensitivitenin,lenfoid infiltrasyona yol açarak tümör nodullerini geriletebileceği kanısını uyandırmıştır.

WANEBO ve arkadaşları,109 normal ve 20 benign torasik lezyonlu,154 primer akciğer kanserli hastada yaptıkları detaylı immün cevap çalışmalarını sonunda 20 benign lezyonlu vakanın 20 sini,131 çeşitli safhalardaki primer akciğer kanserli hastaların 95 ini DNCB olumlu(%73) buldular.Teste cevabın,stage ve histolojik yapı ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler(35).

PNSKY ve arkadaşları, 180 kanserli hastayı, DNCB ve anımsanan antijenlerle test ettiler. Tüm hastaların %65 inde cevap olumlu idi. Bilinen metastazı olmayan hastaların %84 ünde, regional metastazlı %67 hastada, uzak metastazlı %47 hastada DNCB olumlu bulundu. Sonuç hastalığın yaygınlığının tepki göstermede diğer faktörlerden daha önemli olduğunu göstermektedir(36).

CHANG ve arkadaşları, yaygın Hodgkin hastalıklı 64 hastayı, DNCB ve anımsanan antijenlerle test ettiler. Test sırasında kemoterapotik ajanlar kullanıldı. Tedavi öncesi 0/7, kesif tedavi esnasında 2/13, idame tedavisi esnasında 2/7, tedavi kesildikten sonra 1/4 ünde DNCB yi olumlu buldular. Altı tür anımsanan antijenle yapılan cilt testi sonucunda, bir veya daha fazla olumlu cilt testi: tedaviden önce %53, yoğun kemoterapi esnasında %55, idame tedavisi esnasında %79, tedavilerin kesilmesinden sonra %100 olumlu buldular. Bu sonuçları, tedavi ve tedaviden önce, antijenlere cilt testi cevabı, Hodgkin hastalığının prognozundan ziyade aktivitesine karar verdireceği şeklinde yorumladılar(32).

Küratif radyoterapi ile tedavi edilen 112 kanserli hastada, BOSWORTH ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 84(%75) ünü olumlu, 28(%25) ini olumsuz olarak buldular. Olumlu olanların %84 ü radyasyona mükemmel cevap vermesine karşın, olumsuzların %48 i aynı cevabı vermiştir(20). Lokal ışınlamayı takiben ışınlanmış dokulara karşı oluşmuş antikorların varlığını göstermişlerdir. Hodgkin hastalığının farklı stage'lerinde gecikmiş hipersensitivitenin, hassaslaşma için kullanılan antijen dozuna bağlı olduğunu göstermişlerdir.

GANN, kanser hastalarında PHA(phytohemaglutinin) deri testi ve DNCB ye gecikmiş hipersensitivite arasındaki korelasyonun araştırılmasına yönelik çalışmasında, 45 kanserli hastanın 18 inde DNCB olumlu, 27 sinde olumsuz olarak bulundu. Hem PHA hemde DNCB ye olumlu cevaplar 17(%37,8) vakada, her ikisine olumsuz cevaplarda 20(%94,4) vakada bulundu. Böylece her iki test arasında 45 kanser vakasında %82,2 lik bir korelasyon gözlemlendi. Bu sonuçlar hücrel immüitenin PHA deri testi

ile gösterilebileceğini belirtir(33).

BROSMAN ve arkadaşları 31 böbrek üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaları safhalarına göre ayırarak; DNCB ve anımsanan antijenler ve Crotan oil uygulayarak test yaptılar. DNCB testinde, CATALONA yöntemi kullanıldı. DNCB ve anımsanan antijenlere karşı cevaplar göstermiş tirki, ilerlemiş hastalığı olanlarda, lokalize hastalığı olanlara veya kontrol gurubuna göre daha az olumlu reaksiyon göstermişlerdir(31).

Baş ve boyun bölgesinde bulunan squamoz kanserli hastalarda, DNCB testi ile çalışan MONDEL ve KIEHN, 56 hastaya deri testi uyguladılar. Sonucu 26 hastada olumlu buldular. Testin reaktifliği ile tümörün büyüklüğü, stage'i, yaşı, nüks gelişimi, hasta yaşamı arasında ilğ kuruldu(37).

HOGE ve arkadaşları, meme ca.li hastalarda, endokrin cerrahı ile birlikte DNCB test çalışması yapmışlardır. 6 normal hastanın 6 sında olumlu cevaba karşın hiçbir rezidüel bulgu göstermeyen 6 postmastektomili hastadan 5 inde olumlu yanıtlar saptadılar. Endokrin cerrahiye izleyen remisyondaki 7 hastadan 7 sinde, aktif hastalıklı 9 hastadan 3 ünde olumlu yanıt saptadılar. Bu bulguların ışığında, endokrin tedaviye iyi cevap iyi immunolojik kabiliyetle ilişkili olduğu, cevapta olumsuzluk immünolojik yetmezlikle birlikte olduğu kanısı nyanmıştır(38)

BOLTON'un yaptığı detaylı çalışmada, primer tümör bölgelerine dayalı homojen guruplar üzerinde(174 meme ca., 40 kolon ca., 39 mide ca.), DNCB ve PPD test çalışması yaptı. Her kanser tipine uygun kontrollerde de test yapıldı. Tablo XIII deki sonuçlar bulundu.

Sonuçlar, hastalık yayılmadan, meme kanserli vakalarda gecikmiş aşırı duyarlıkta büyük bir bozukluk olmadığını, DNCB negatif yanıtli hastaların hastalığı yayılmış olduğunu, olumsuz hastaların klinik görünümünün kötü olduğunu belirtir nitelikte idi. Kolon ca.larda, sonuçlar dahada yüksek oranda olumsuz bu-

lundu. Safhalar arasında hiçbir önemli ayrılık yoktu. Bu sonuç esas bozukluğun, yaygın hastalıkta belirgin olduğu, meme ca.lı hastalardaki sonuçla çeliştiğini gösteriyor. Bu bulgu, lezyonun lokalize olabilmesine karşın, kolon ca.lı hastalarda büyük ölçüde sistemik bozukluklara bağlı olabilir. Bu görüşe destek, iyi hastalar olan meme hastaları gurubunda, hasta olan kolon kontrol gurubuna, karşın, daha iyi DNCB yanıtları alınması ile sağlandı. Mide ca.lı olgularda, yanıtlarda safhalar arasındaki fark önemli deyildi.

	Hasta	PPD(% olumlu)	DNCB(%olumlu)
Meme(kontrol)	34	67	91
Meme ca	174	56	81
GIT(kontrol)	47	64	81
Kolon ca	40	27,5	40
Mide ca	45	42	41

Tablo X111.

Bolton, geniş çalışmasından şu sonuçları çıkardı:

1) DNCB yanıtı, hücre sel bağışıklık tayininde güven veren yararlı bir yöntemdir.

2) DNCB dozu ile ilgili yanıtın safhalandırılması, basit olumlu olumsuz analize yeğ tutulur.

3- Uygulama yerindeki baraj zamanı gibi teknik faktörler yanıt kuvvetini etkiler

4- Beslenme durumu ve hastalığın derecesi gibi nonspesifik faktörler yanıtı etkiler. Bu faktörler, benign hastalıklı hastalardaki yanıtta önemli ayrılıklarla sonlanabilir. O halde kanserli hastaların DNCB yanıt çalışmalarında, kontrol guruplarında, kanserli hastalarla karşılaştırılabilir sistemik bir bozukluk olmalıdır.

5-Olumsuz DNCB yanıtı, genellikle kötü bir prognozla birlikte dir. Fakat bunun tersi her zaman doğru değildir. Uzun süre izleme çalışmaları, testin prognostik değerini tayin için gerekli olacaktır(13,15).

Bizim sonuçlarımız 5.madde dışında diğerleriyle uyumlu görünmektedir.

Birçok araştırmacı, anımsanan antijenlerden PPD ile tek başına veya diğerleriyle birlikte çalışmışlar ve hücre sel immünitenin durumunu değerlendirmişlerdir(3,5,14,15,9). PPD testinin olumsuz olması, sadece immün lenfosit yetersizliğini değil, daha önce Tbc. basili ile karşılaşmamış olan şahısları da gösterir. Bu nedenle olumsuz sonuçlar, immün lenfosit yetmezliğini göstermesi bakımından anlamlı değildir(14). PPD ile yapılan bir çalışmada, kolon ve mide ca lı hastaların kontrollerle yapılan karşılaştırılmalarından anlamlı sonuçlar alındı(13).

Wanebo, göğüs ca lı hastalarda, intradermal antijenlerle yaptığı çalışmada, cevaplar normal hudutlara yakın bulundu. Antijenler arasında önemli bir cevap farkı yoktu(19).

Hodgkin hastalığında yapılan bir çalışmada, tedavi öncesi 10/55 hastada PPD, 20/51 hastada kabakulak, 6/35 vakada varidase, 8/32 hastada Monilia, 3/27 hastada trikofiton antijenlerine karşı olumlu sonuç alındı(32). Böbrek kanserli vakalarda, anımsanan antijenlerle yapılan test sonuçları, ilerlemiş hastalığı olanlarda, lokalize olanlara veya kontrol gurubuna karşı daha az olumlu cevap alındı(31). Mikrobik antijenlere, özellikle PPD ye karşı oluşan mücadele tepkisinin antitümör etkileri, DNCB gibi antijenlerin oluşturduğu antitümör etkilerine benzediği veya aynı etkiyi yaptığı saptanmıştır. Neoplastik bölgelerdeki anımsanan antijenlere karşı tepkime, normal deridekinden daha şiddetlidir. I4 meme ca lı vakanın 7 sinde PPD uygulamakla lezyonda gerileme olmuştur. Kaposi sarkomu bulunan 6 hastada, PPD veya diğer mikrobik antijenlere orta veya yüksek şiddette cevap veren vakalar, antijenin lezyon içi kullanımına cevap ver-

mekte ve lezyonlar gerilemektedir(11).Bu gözlemler,hücresel immün sistemin farklı yapıtaşları,lezyon içi ve lezyon çevresi uygulamalarını takiben tümörlerde gerilemeler oluşturur ve bu malign hastalıklara karşı konakçının savunmasında ortak faktörler bulunduğunu belirler.

Akciğer kanseri vakalarında,organizmanın genel immünolojik durumunu araştırmak için,219 vakalık bir gurupta,anımsanan antijenlerle yapılan test çalışmasında,hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda reaksiyonlar zayıf;squamos ve glanduler tiplerde,indiferansiye olanlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır.Araştırmacılar,bu testlerle hastalığın progresyonunu izlemenin mümkün olabileceğini bildirmektedirler(39).KRANT,bronş kanserlerinde PPD ile yaptığı testlerde tümörlerde %23,kontrollerde %68 olumlu cevap gözlediğini bildiriyor(40).

A.Ü.Tıp fakültesi Göğüs hastalıkları kliniğinde,akciğer kanserli hastalarda PPD ile alınan sonuçlar,38 vakalık gurubun 14 ünde,46 vakalık gurubun 13 ünde olumsuz olarak saptandı.Yaşlı vakalara uygulama yapılmadı(14).

Malign tümürlü hastalarda,kötü prognozun DNCB olumsuzluğuyla paralel gittiğini birçok araştırmacının bulguları doğrulamaktadır.Yapılan testlerde devamlı olumsuzluk,kötü prognozla birlikte olduğu,tersinin her zaman doğru olmadığı,testin preoperatif uygulanmasıyla prognostik bilgiyi sağlayabileceği görüşü ileri sürülmüştür(15,20,36,37,41).

PNSKY'nın çalışmasında,73 hastada definitif cerrahi uygulandı.Bunların 39 u, 6 ay ve daha uzun süre izlendi.DNCB olumlu olan 29 hastanın birinde hastalığın nüks ettiği gözlemlendi.39hastanın 31 inde deri testleri yapıldı.Olumsuz olan 17 hastanın 6 sında nüks izlendi.En az bir deri testi olumlu olan 14 hastanın hiçbirisinde nüks görülmedi(36).

Küratif radyoterapi ile tedavi edilen 112 hasta üzerinde BOSWORTH, başlangıçta DNCB olumlu olan vakaların %90 ı operabl olduğu ve 6 ayda belirti görülmediğini,DNCB olumsuz olan,%97 hastanın inoperabl yada 6 ayda tekrar be-



lirti verdiğini bildirdi(20).

Küratif cerrahi girişimlerden önce yapılan bir çalışmada,hastalar DNCB ile immünize edildi.DNCB cevapları postoperatif prognozla karşılaştırıldı.Bir yıl boyunca tümörün nüks etmediği vakaların %90 ı sensitize edilmiş olanlardandı.Bir yıl içinde nüksün görüldüğü hastaların sadece %10 u DNCB ile sensitize edilmişlerdi(16).Bu bulgular immünolojik eksikliğin kötü prognozla eşlik ettiğini gösteriyordu.Hastanın cerrahi olarak tümörden kurtarılmış olması sonuca etkili olmuyordu.

EVANS,bronş kanserli hastalarda,PPD olumluların,olumsuzlardan daha uzun süreli bir ortalama yaşama süresi olduğunu,DNCB nin bu konuda en güvenilir test olduğunu,prognozla DNCB olumsuzluğunun birlikte gittiğini bildirdi(41).

Bütün bu gözlemler,seri immünolojik testlerin,muhtemelen bireysel hastaların prognozu hakkında erken ve faydalı bilgiler verebileceğini kanıtlıyor.

Test bozukluk derecesinin tümörün tipi,safhası,histolojik yapısı ile ilgili olabileceği hakkında çeşitli görüşler ileri sürülmüştür.Bu ilişkinin tümörün tipiyle(15,32),safhasıyla(10,15,17,32,35,36,37),histolojik yapısıyla(10,15,35,36,37) paralel olabileceği ortak düşüncedir.Erken ve gelişmiş vakalarda tepkime farkı olduğu(15,20,31) veya olmadığı(17) arasında görüşler farklıdır.

DNCB reaktifliğinin beslenme ile ilgisini anımsatan gözlemler vardır.SMYTHE'nin,malnutrisyonlu 17 hasta ve iyi beslenmiş 19 çocuk üzerinde DNCB ile yaptığı çalışmada,malnutrisyonlu grupta, 12 hastada(%70) reaksiyon yoktu,5 vada zayıf reaksiyon vardı.Kontrollerde veya iyi beslenmişlerde cevapsızlık saptanmadı(15,42):

GROSS,Yaşın DNCB ye yanıtı etkileyebileceğini önerdi.70 yaşlarında 37 hastanın %62 sinde kuvvetli olumlu yanıt elde etti.13-17 yaş arası 30 hastada testi %90 olumlu buldu.GROSS azalan yanıt oranını ileri yaşa yordu.Fakat yaşlı hastalar belirlenemiyen yapıda kronik inaktif hastalardı(43).Diğer buna benzer

çalışmalarda, non-neoplastik gastroentestinal hastalığı olan hastalarda, yaşla ilgili farklılıklar gözlenmedi (10, 12, 15, 37).

Literatürde, birçok araştırmacının DNCB ve PPD ile çalışarak buldukları gecikmiş aşırı duyarlılık sonuçları birbirine çok yakındır (Tablo XIV). Kanserli hastalarda, olumlu DNCB yanıt sınırı %4-81 olarak gözlemlendi. Lenfoma gurubu vakalarının sonuçları alt sınırı doğrular niteliktedir. Alt sınır vakalarının lenfoblastomlu oluşu, diğer lenfoma guruplarının da bu orana yaklaşması, hücre sel immünitenin lenfoid dokuyu tutan neoplazmlarda en çok bloke olduğu izlenimini uyandırmaktadır. Üst sınırı oluşturan %81 oranı meme kanserli vakalardır. Bu tür neoplazmlar literatürde en yüksek oranda olumlu cevap veren vakalardır. Araştırmacıların kanserli vakalarda, ortalama DNCB yanıt oranları %47,5 (çeşitli malign vakalarda) dur. Bu oran, kontrol vakalarında ortalama %89,2 dir.

Bizim çalışmamızda, olumlu yanıt oranı kanserli vakalarda, %44; kontrol vakalarında %91,6 dir.

Literatürde, hücre sel immü nitelyi değerlendirmek için kullanılan DNCB antijenini, doza bağlı, reaksiyonun şiddetine bağlı, yanıt kuvvetine bağlı veya basit olumlu olumsuz şeklinde değerlendirmeler yapılmıştır (15, 17, 18, 20, 44, 45, 46).

Biz çalışmamızda, Catalona metodunu kullandık. Bazı araştırmacılar tarafından önerilen doz yanıtlarına bağlı safhalandırmaya göre değerlendirme ile kullandığımız yöntem arasında önemli bir fark yoktu. Catalonaya göre değerlendirdiğimiz 25 vakanın 11 i olumlu olmasına karşın, Bolton'un önerdiği doza bağlı değerlendirmede, 10 u olumlu bulundu. Kontrol vakalarımızda bu farkın bulunmaması, bizde, yöntemler arasında önemsenecek bir değişikliğin olabileceği kanısını uyandırmadı.

Bütün bunlara karşın, Catalona yönteminde, spontan alevlenme reaksiyonunun yanlış değerlendirilme ihtimali vardır. Çünkü, genellikle ikinci karşılaştırma dozu uygulanmadan spontan alevlenme sönük gözlenmekte; ikinci dozdan son-

ARAŞTIRICI	HASTA (H) KONTROL (K)	HASTA SAYISI	DNCB YE OLUMLU CEVAP
AISENBERG <sup>17</sup>	H	37	11(%32,4)
	K	10	9(%90)
ROSTENBERG <sup>34</sup>	H	31	1(%4)
WANEBO <sup>19</sup>	H	89	71(%77,8)
	K	11	10(91%)
WANEBO <sup>35</sup>	H	131	95(%72,6)
	K	20	20(%100)
PNSKY <sup>36</sup>	H	180	117(%65)
BOSWORTH <sup>20</sup>	H	112	84(%75)
GANN <sup>33</sup>	H	45	18(%40)
MORTON <sup>15</sup>	H	83	52(%62,7)
	K	20	19(%95)
MONDEL <sup>37</sup>	H	56	26(%46,5)
BOLTON <sup>15</sup>	H	174	141(%81)
	K	34	31(%91)
BOLTON <sup>15</sup>	H	40	16(%40)
	H	45	19(%41)
	K	47	38(%81)
	K	47	38(%81)
GROSS <sup>15</sup>	H	14	2(%14,3)
TOPLAM(Ortalama)	H		( %47,5)
	K		(%89,2)
BİZİM	H	25	11(%44)
SONUÇLARIMIZ	K	12	11(%91,6)

Tablo XIV.

ARAŞTIRICI	HASTA(H) KONTROL(K)	HASTA SAYISI	PPD TEST SONUÇLARI (OLUMLU)
BOLTON <sup>15</sup>	H	174	%56
	K	34	%67
	H	40	%27,5
	H	45	%42
	K	47	%64
CHANG <sup>32</sup>	H	55	%18
KRANT	H		%23
	K		%68
ÇOBANLI <sup>14</sup>	H	38	%63,2
	H	46	%71,8
TOPLAM(ortalama)	H		%43
	K		%66,4
BİZİM SONUÇLARIMIZ	H	23	%52,17
	K	12	%75

Tablo XV :PPD test sonuçlarının karşılaştırılması.

ra alevlenme şiddetlenmeye başlamaktadır.İki yöntem arasında,değerlendirmede çelişki olabilir.Bizim böbrek tümörlü vakamızda,şiddetli alevlenme reaksiyonuna karşın,ikinci karşılaştırma dozuna yanıt gözlenmedi.

spontan alevlenme reaksiyonu,kontrollerde %96,5 olmasına karşın, kanserli vakalarda %41 dir(45).Bizim kontrol vakalarımızda spontan kızarıklık 12 vakanın 7 sinde saptandı(%58,3).Kanserli vakalarımızda 4 vakada gözledik(%16). Spontan alevlenmenin oluşmadığı durumlarda,ikinci karşılaştırma dozuna olumlu yanıtın görülmesi değerlendirilmede yanılmayı artırdığı gibi,spontan alevlenmeye göre değerlendirmenin gereksizliğininide düşündürmektedir.Bu nedenle bizde,değerlendirmeyi,tekrar karşılaştırma dozuna verilen yanıtı göre yapmanın daha ideal

olabileceği kanısı uyanmıştır.

DNCB, lenfosit fonksiyonunu ölçmeye yarayan bir antijendir. Duyarlandırma dozu ile, lenfositler fonksiyon yapabilecek durumda ise, konakta hipersensitivite oluşmaktadır. Oluşan aşırı duyarlılığı, biz tekrar karşılaştırma dozu ile yanıt elde ederek kanıtlamaktayız. Spontan alevlenme olan vakalarımızda, iki vaka dışında, tekrar karşılaştırma dozuna yanıt oluştu.

Vakalarımızda, 100 mikrograma yanıt verenlerin tümünün 50 mikrograma yanıt vermemeleri, doza göre değerlendirmeyi avantajlı gösterebilir. Tekrar karşılaştırma dozunun miktarı, lenfositlerin hiper veya hipofonksiyonunun derecesini ölçmekte gösterge olabilir. Tekrar karşılaştırma dozuna alınan yanıtların, karşılaştırma dozuyla her vakada alınmış olmaması, lenfositlerin hassaslaşınca hücrel immünite de bir alevlenme olduğunun kanıtıdır.

Catalona'nın normal şahıslarda, 2000 mikrogram DNCB dozunun %95 olumlu reaksiyon göstermesi, bizim kontrol vakalarımızda %100 bulundu. Kanserli vakalarımızda, iki vakada reaksiyon gözlenmedi. Bu vakalarda diğer dozlarada reaksiyon yoktu. Catalona'nın bu tür vakaları anormal tanımlaması iki vakamızla ilişkili görüldü. Tekrar karşılaştırma dozlarının amacı, anormal kişileri daha fazla ayırmak olduğunu, normalı anormalden ayırmak olmadığını açıklayan görüşünü, bulgularımız doğrulamaktadır (45).

Bulgularımızda, yaşla gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları arasında ilişki kuruldu (Şekil IV). 50-70 yaş gurubunda, DNCB test yanıtları arasında önemli bir fark yoktu. İleri yaşlarda, immün cevap mekanizmasında zayıflamaya karşın, kanserli vakalar olduğu halde, bulgularımızda düşük bulunmadı. PPD nin ileri yaşlarda olumlu cevap eğiliminin yüksek olmasını, 51-60 yaş guruplarındaki vakalarımız doğrulamaktadır. 30-50 yaş arasında olumsuz cevaplar dikkati çekicidir. Orta yaşlardaki hastalarda, lenfosit cevabının düşük düzeyde olduğunu düşündürebilir. Bu durum, genç yaşlarda kanserin, hücrel immüniteyi daha şiddetli inhi-

be edebileceği açısından yorumlanabilir.

Vakalarımızın şikayetlerinin başlama süresi 3-24 ay arasında değişiyordu.4 ayrı gruba ayırarak,şikayetlerin başlama süresi ile gecikmiş hipersensitivite arasındaki ilişkiyi inceledik.DNCB nin üç grupta da olumsuz yanıt oranı dikkat çekici değildi.PPD,tersine,ilk iki grupta olumsuzluk oranı düşüktü. Buna karşın son grupta önemli derecede PPD olumsuzluk oranı yüksekti(Şekil V).

Literatürde,cins farkını önemseyen araştırmacıya rastlamadık.Vakalarımızda sex yönünden DNCB yanıtı farklı önemsizdi.PPD cevabında,kadınlarda olumlu cevap erkeklere oranla yüksekti.Bu sonuç,kadın hastaların genç yaş grubunda ve iyi beslenmiş olmalarıyla ilişkili olabilir(Şekil VI).

Beslenme,immünolojik çalışmalarda,üzerinde önemle durulan faktörlerden biridir.Bizim vakalarımız,genellikle iyi beslenmiş gruptandı.17 vaka iyi,8 vaka kötü beslenmişti.İki grup arasında,DNCB yanıtları arasında önemli sayılabilecek fark vardı(Şekil VII). İyi beslenmiş grupta,17 hastanın 9 u olumlu cevap verirken,kötü beslenmiş grupta 8 hastanın 2 si olumlu cevap verdi(DNOB). PPD,kötü beslenen grupta bu sonucu doğrulamıyordu.

Çalışmamız esnasında,şua ve kemoterapi gören 8 hastamızın,tedavi görmeyen diğer hastalarımızla karşılaştırdık.4 şua tedavisi gören iyi beslenmiş vakalardan 3 ü olumsuz yanıt verdi.Steroid tedavisi gören bir vakada tedavi kesildikten 5 gün sonra DNCB nin tekrar karşılaştırma dozu yanıt verdi.Steroidlerin bilinen,immüniteyi inhibe edici etkisi yanında şua tedavisininde hücrel immüniteyi bloke etme eğiliminde olduğunu göstermektedir(Şekil VIII).

Lokal olarak başlayan kanserin,sistemik bir düzeye geçmesi nedeniyle konağı tümüyle etkilemektedir.İmmün sistemin,konakta yaygın oluşu;eğer kanserle ilişkisi var sayılıyorsa,olayın yaygınlağıyla paralel gitmesi beklenir.Lenfoid dokunun malign hastalıklarında,immünokompetansın ileri derecede düşük olması lenfoid dokunun,lenfosit bölümünün bloke edilmesine bağlı olabilir.Buda gide-

rek hücresele immünitede lenfositin fonksiyon kaybına neden olur. Metastazlı vakalarda, lenfoid fonksiyonunu yansıtan hücresele immünite ölçümleri düşük seviyede olumlu cevap verecektir. Çalışmamızda, 19 metastazlı, inop vakanın 7 sinde olumlu DNCB yanıtı saptandı. Buna karşın, 6 lokalize vakanın 4 ü olumlu yanıt verdi. (Şekil X).

Ameliyat travmasının, immünite üzerinde azaltıcı etkisi var sayılırsa, preoperatif lenfosit fonksiyonu, postoperatif devreden daha aktif olması gerekir. Bizim 5 vakamızda, preoperatif test sonucu 4 olumsuz, 1 olumlu DNCB yanıtı alındı. Postoperatif bir fark görülmedi. Ameliyat travmasının ve anestezi ajanlarının immün reaksiyonu muhtemel inhibisyonları yanında, bazı vakalarda tümörün çıkarılmasıyla hücresele immün reaksiyonun tümör baskısından kurtarılması, postoperatif bakım ve beslenmenin durumu, enfeksiyon gibi faktörler, ameliyat sonrası test sonuçlarının yorumlanmasını engellemektedir. Diğer yandan bir kısım hastalarda, uygulanan testlerin bir kısmının ameliyat öncesi, bir kısmının ameliyat sonrası yapıp değerlendirilmeside, bu yönden, her iki devrede daha selektif çalışıp iyi sonuçlar alınabileceğini göstermektedir (Şekil IX).

Tüm vakalarda, hücresele immünitenin olumsuz bulunmayışı, immün yetersizliğin etyolojisinin, değişik faktörlere bağlı olduğunu gösterir. Bu faktörler, beslenme, yaş, genetik hassasiyet, stres ile birlikte tümörün salgıladığı maddeler olabilir.

İmmün yetersizlik hastalığına yol açan genetik kusurun, malign transformasyona yol açan duyarlılığın artışında neden olabileceği ileri sürülebilir. Malign olayın ilerlemiş olduğu vakalarda, lokalize olanlara karşın, hücresele immünitenin daha düşük oranda olumlu saptanması, hastalığın seyrini çalıştığımız yöntemle izlemenin mümkün olabileceğini düşündürmektedir. Tümörün yerleşik olduğu bölgede, önce bölgesel, sonra distal ve giderek periferik kan lenfositleri duyarlanmaktadır. Bu açıdan düşünülürse, lokalize tümörlerde daha çok sayıda lenfosit

in hassas oluşu, hücre sel cevap ölçümünde daha yüksek düzeyde saptanacaktır. Aksine yaygın vakalarda düşük olacaktır. Tümör ilerledikçe lenfosit reaktivitesi azalmakta, buda gelişimi tümör lehine hızlandırmaktadır. Büyüyen ve yaygınlaşan tümördeki antijen fazlalığının immüno supresyon yapma oranında artırmaktadır. Lenfoid dokunun neoplazmalarında daha düşük cevap verirlilik, bu önerileri doğrulamaktadır. Lenfopeninin cevapla birlikte gitmesi bir başka kanıttır.

Bu önerilerin geçerliliği var sayılırsa, cerrahı girişimlerin genişlik düzeyi; immün cevap verirliliğin seviyesini değerlendirdikten sonra saptanması, zorunluluk doğuracaktır. Diğer yandan, bölgesel lenf dokusunun çıkarılması, şua tedavisiyle lenf dokusunun blokajı bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hassas lenfositlerin tümör gerilemesinde etkili faktör olduğu bilindiğine göre, tümörün buna karşı ilerlemeye devam edişi, Hallsrom'un iddialarına haklılık kazandırır. İmmüno supresyon yapan şua, kemoterapi, cerrahı girişim kanser tedavisinde immün mekanizma ile ters düşen yaklaşımlardır. Kemoterapi veya şua tedavisinden bir süre sonra, düşük hücre sel immün reaksiyon hızlanabilir. İmmün potansiyelin yüksek düzeyde olduğu dönemlerde, klasik kanser tedavisi uygulamanın sonuç yönünden daha başarılı olabileceği düşünülebilir.

Lokal olarak uygulanan DNCB ile oluşturulan gecikmiş aşırı duyarlığın tümör bölgelerinde daha şiddetli reaksiyon verdiği ve tümörde gerilemeye neden olduğu biliniyor. Geniş sınırlı tümör türlerinde, aynı etkinin görülmesi, etkinin tümör antijeninin rolünden çok hassaslaşan lenfositlerin etkisini gösterir. Tümör dokusunda reaksiyonun daha şiddetli oluşunun mekanizması bilinmiyor. Buna karşın, normal deride değil de, tümörlerde gerilemenin oluşu, tümoral bir faktörün lenfositleri aktive edici etki yaptığını düşündürüyor. Gecikmiş aşırı duyarlılık cevabının, derideki ile karşılaştırılarak nüks ihtimali saptanabilir.

Klasik kanser tedavisi, tümör hücrelerini ortadan kaldırırken immüno supresyonu artırmaktadır. Tedaviden kaçan tümör hücreleri, immün denetim barajının



yıkılması nedeniyle, daha etkili bir kapasite kazanacaklardır. Bu yüzden, immün mekanizma hakkındaki bilgimizin bu aşamasında, klasik tedaviden önce, konağın immün değerlendirilmesi gerekli görülmüştür.

T-Lenfosit kapasitesi, tümör gelişimiyle büyük ölçüde paralelsede, bazı vakalarda ters durum, bloke edici ve hızlandırıcı antikorlarla ilişkiye bağlanabilir.

Bütün bunlara karşın, kanserle immün cevabın yakın ilişkisi var görünüyor. Çalışmalarda hastanın sellüler immün cevabının araştırılması yanında, humoral immün durumun ve spesifik sellüler immüniteyi önleyici faktörlerin araştırılmasına devam edilecektir.

## S O N U Ç

Kliniğimizde 1976-1977 yıllarında yatan kanserli hastaların, hücre-  
sel immün reaksiyonlarını saptamak için, PPD ve DNCB antijenleri ile gecikmiş  
aşırı duyarlık reaksiyonları oluşturarak değerlendirme yapıldı.

25 kanserli vakanın 11 inde (%44), 12 kontrol vakasının 11 inde (%91,6)  
DNCB olumlu bulundu. Bu oran, literatürde kanserli vakalarda, ortalama %47,5; kont-  
rollerde %89,2 dir. PPD, 23 kanserli vakanın 12 sinde (%52,17), 12 kontrol vakasının  
9 unda (%75) olumlu bulundu. Bu oran, literatürde, kanserli vakalarda ortalama %43,  
kontrol vakalarında %66,4 dir. DNCB ve PPD nin test sonuçlarında uygunluk oran-  
ları, kanserli vakalarda %43,4; kontrollerde %66,6 dir.

Kanserli hastalarda, gecikmiş aşırı duyarlık önemli derecede düşük  
saptanmıştır. Deri testleri ile hücre sel immünitenin değerlendirilmesinde; DNCB,  
PPD den immunolojik durumu izlemek için daha güvenilir bir yöntemdir.

DNCB testini değerlendirme tekniğinde, çeşitli araştırmacıların öner-  
dikleri uygulamalarda sonuç olarak önemli fark yoktur. Bizce değerlendirmenin  
"tekrar karşılaştırma dozu" sonuçlarına göre yapılması daha pratik ve akla uy-  
gun görülmektedir.

Genç yaşlarda, gecikmiş aşırı duyarlık cevapları, daha yüksek oranda  
düşük bulunmuştur. Bu sonuç kanserin, hücre sel immüniteyi gençlerde daha şiddetli  
olarak süprese ettiğini düşündürüyor.

Kanserle hücre sel immün reaksiyon ilişkisinde, sex faktörünün etkili  
olmadığı, beslenmenin immün cevap verirlkte önemli faktör olduğu, Radyoterapi-  
nin immün reaksiyonu süprese ettiği kanısındayız.

Gecikmiş aşırı duyarlık, yaygın vakalarda, lokalize vakalardan önemli  
ölçüde yüksek oranda etkilenmektedir.

Kanserle immün cevabın yakın ilişkisi vardır.Çalışmalarda,hastanın sellüler immün cevabının yanında,hümorale immün durumunun ve spesifik sellüler immüniteyi önleyici faktörlerin bulunup bulunmayacağı araştırılmalıdır.Vaka seçimlerinde daha homojen çalışmalarla,daha uyarıcı bilgilerin sağlanabileceği kanısındayız.



## L İ T E R A T Ü R

1. GRABAR, P.; The Historical Background of immunology. Basic Clinical Immunology, Chapter I, 1976.
2. GÜLMEZOĞLU, E.; Bağışıklığın Temelleri. H.Ü. Tıp Fak. Yayınlarından, 1975.
3. PAYZIN, S.; Genel Mikrobiyoloji. A.Ü. Tıp Fak. yayınlarından, 1965.
4. BYERS, V.S.; LEVIN, A.S.; Tümör Immunology. Basic Clinical Immunology, Chapter 21, 1976.
5. TERR, İ.A.; Allergic Diseases. Basic Clinical Immunology, Chapter 29, 1976.
6. BOWRY, T.; Bağışıklığın Biyolojik yönleri. Mikrobiyoloji Bülteni, Tercüme: Doç. Dr. Hakkı Atun, sayı 3, 1976.
7. GÜLDAL, M.; Kronik böbrek yetmezliklerinde sellüler ve humoral immünite. Uzmanlık tezi, A.Ü. Tıp Fak. Dahiliye, 1977.
8. GÜLMEZOĞLU, E.; Kansere karşı immünolojik denetim ve bundan kaçış. I. Ulusal Kanser Kongresi, Türk Kanser Araştırma ve Savaş kurumu yayınları. 1976.
9. MÜFTÜOĞLU, A.Ü.; Tümörlerle ilgili antijenler. I. Ulusal Kanser Kongresi, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, 1976.
10. HERSH, E.M., MAVLIGIT, G.M., GUTTERMAN, J.U.; Immunodeficiency incancer and the importance of immunoevaluation of the cancer patient. The Med. Clin. of N. Amer. 60, 626, 1976.
11. KLEIN, E., et AL : Immunotherapy for accesible Tumors utilizing delayed Hypersensitivity reactions and separated components of the immune system. The Med. Clin. Of N. Amer. 59, 327, 1975.

12. MEAKINS, J.L.: Sepsisin patofizyolojik ögeleri ve önceden tahmini. Surg. Clin. N. Amer. Tercüme: Dr. Ömer Aran, Dr. Rifat Tokyay. 56, 777, 1976.
13. HUGHES, L.E., WHITESHEAD, R.H.: The Assessment of immune status. Immunology for Surgeons, Chapter 4, 1976.
14. ÇOBANLI, B.: Kanseri immünolojisi ve teşhis açısından değeri. Akciğer Kanseri simpozyumu, 1975.
15. BOLTON, P.M.: DNCB sensitivity in cancer patients. From Clinical Oncology 60-69, 1975.
16. HERSH, E.M., GUTTERMAN, J.U., MAVLIGIT, G., THOMAS, C.C.: Immunotherapy of cancer in man, 1973.
17. AISENBERG, A. C.: Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's Disease. the J. of Clin. Invest. 41; 1964, 1962.
18. STJERNSWARD, J., LEWIN, A.: Delayed Hypersensitivity induced regression of human neoplasms. Cancer, 28: 628-640, 1971.
19. WANEBO, H.J., ROSEN, P.P., URBAN, J.A., OETTGEN, H.F.: Immunobiology of operable Breast cancer, Annals of Surgery, 184: 258, 1976.
20. BOSWORTH, J.L., GHOSSEIN, N.A., BROOKS, T.L.: Delayed Hypersensitivity in patients treated by curative radiotherapy its relation to tumor response and short-term survival. Cancer, 36: 353, 1975.
21. AISENBERG, A.C.: Manifestations of immunologic unresponsiveness in Hodgkin's disease, cancer, 26: 51-52, 1966.
22. GROSS, L.: Immunologic defect in aged population and its relation to cancer. Cancer, 18: 201, 1965.

23. MAVLIGIT, G.M., HERSH, E.M., Mc BRIDE, C.M.: Lymphocyte blastogenesis induced by autochthonous human solid tumor cells: relationship to stage of disease and serum factors. *Cancer*, 34:1712, 1974.
24. OETTIGEN, H.F., PINSKY, C.M., DELMONTE, L.: Treatment of cancer With immunomodulators. *the Med. Clin. of N. Amer.* 60:511, 1976.
25. ROSENBERG, S.A., RAPP, H.J.: Intralesional immunotherapy of melanoma with BCG *the Med. Clin. of N. Amer.* 60:419, 1976.
26. MORTON, D.L. et AL.: Malign Melanoma cerrahiye sistemik bir ek olarak BCG immünotedavisi. *Tercüme: Güven kitabevi. The Med. Clin. of N. Amer.* 60, 421, 1976.
27. GUTTERMAN, J.U., MAVLIGIT, G.M., HERSH, E.M.: Chemoimmunotherapy of human solid tumors. *The Med. Clin. of N. Amer.* 60:441, 1976.
28. WEISS, W.D.: Mer and other myobacterial fractions in the immunotherapy of cancer. *The Med. Clin. of N. Amer.* 60:473, 1976
29. PILCH, Y.H., FRITZE, D., KERN, D.H.: Immune RNA in the immunotherapy of cancer. *the Med. Clin. of N. Amer.* 60:567, 1976.
30. GOLDSTEIN, A.L., et AL: Use of thymosin in the treatment of primary immunodeficiency diseases and cancer. *The Med. Clin. of N. Amer.* 60:591, 1976.
31. BROSMAN, S., HAUSMAN, M., SHACKS, S.J.: Studies on the immune status of patients with renal adenocarcinoma: *the J. of Urology.* 114:375, 1975.
32. CHANG, T.C., STUZMAN, I., SOKAL, J.E.: Correlation of delayed responses with chemotherapeutic results in advanced Hodgkin's Disease. *Cancer.* 36:950, 1975.
33. SONE, S., YATA, K., TSUBURA, E.: Corelation between phytohemagglutinin skin test and delayed cutaneous Hypersensitivity to DNCB in cancer patients, *Gann,* 67:621-622, 1976.

34. ROSTENBERG, A., Mc CRANEY, H. C., BLUEFARB, S. M.: Immunologic studies in the lymphomas. 1. the ability to develop an eczematous sensitization to a simple chemical and the ability to accept passive transfer antibody. J. of invest. Dermatology 26:209, 1956 (Kaynak 15 den naklen).
35. WANEBO, et AL: Immune reactivity in primary carcinoma of the lung and its relation to prognosis. J. of Thoracic and cardiovascular surg. 72:339, 1976.
36. PINSKY, C. M., OETTGEN, H. F.: Delayed hypersensitivity reactions in patients with cancer. Proce. of the Amer. Assoc. For cancer research. 12:100, 1971.
37. MANDEL, M. A., KIEHN, C.: Cutaneous reactivity in patients with cancer of the head and neck region. surgical forum. 24:534, 1973.
38. HOGE, A. F., HARTSUCK, S., KOLMORGEN, G. M., SCHILLING, J. A.: Endocrine and immunologic studies in breast cancer. The Amer. J. of Surg. 126:722-728, 1973.
39. BRUGAROLAS, A., TAKITA, H.: Immunology status in lung cancer, Chest. 64:4, 1973.
40. KRANT, M. J., MANSKOPE, G.: Immunologic alteration in bronchogenic cancer. cancer, 21:623, 1968.
41. EVANS, D. A. P.: Immunology of bronchial carcinoma. Thorax. 31:493, 1976.
42. SMYTHE, P. M. et AL: Thymolympathic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. Lancet, 30:10, 1971.
43. GROSS, L.: Immunological defect in aged population and its relationship to cancer. Cancer, 18:201, 1965.
44. JEVEL, W. R. et AL: Critical analysis of treatment of stage II and stage III Melanoma Patients with immunotherapy. Anals of surg. 183:543, 1976.
45. SADOFF, L. et AL: DNCB test in cancer patients. N. Engl. J. Med. 287, 47, 1972.
46. CATALONA, W. S., TAYLOR, P. T., RABSON, A. S.: A method for Dinitrochlorobenzene contact sensitization: clinicopathological study. N. Engl. J. Med. 286:399, 1972.