

Akciğer Kanserlerinde Serum İmmünglobulin A ve Kompleman C3-C4 Düzeyleri

Tülin ÇAĞATAY¹, Çiğdem PAPILA², Halil YANARDAĞ¹, Rabia PİŞİRICİLER³, Mustafa ÜNAL⁴,
Günseli GÜNGEN⁴, Penbe ÇAĞATAY⁵, Ziya GÜLBARAN², Firuz ÇELİKOĞLU²

ÖZET

İmmün komplekslerin serum seviyelerinin ölçülmesi ile tümörle ilgili antijenler ve persiste eden immün sistemi baskılanması indirekt olarak değerlendirilmiş olmaktadır. Daha önce bildirilen çalışmalarda çeşitli tipteki solid tümörler ile yüksek immün kompleks seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Aynı zamanda neoplastik hastalıklara serum ve tükürükte yükselmiş İmmünglobulin A (IgA) düzeyi eşlik etmektedir. Biz bu çalışmamızda; serumda immün kompleks düzeylerini direkt olarak tespit edemediğimiz için IgA ve kompleman (C3,C4) düzeylerini ölçerek bu komplekslerin varlığını indirekt olarak araştırdık. Yaş ortalaması 53.4 ± 12.25 olan 2'si kadın 18'i erkek 20 olguda IgA, C3, C4 düzeylerini periferik venöz kanda değerlendirdik. IgA düzeyleri normal değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). C3, C4 ve IgA düzeyleri ise evrelere göre ayrılarak (evre3, evre4) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05).

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, İmmünglobulin A, C3-C4

SUMMARY

IMMUNGLOBULIN A AND COMPLEMENT (C3-C4) LEVELS IN LUNG CANCER

Measurement of immune complexes and specific antigens related to tumor give an indirect evaluation for the persisting immune system suppression. Recent studies show that there is correlation between different solid tumors and high levels of immune complexes this result is found together with that of risen levels of immunglobulin A in the serum and saliva. In our study we investigated immunoglobulin A and complement (C3-C4) levels. We evaluated immune globulin A, C3 and C4 levels in peripheric venous blood at 2 female and 18 male patients who have 53.4 ± 12.25 median age by immunglobulin A levels are found to be arisen significantly (p<0.001) but the arise in C3-C4 according to tumor stage (3,4) has no meaning value (p>0.05).

Key words: Lung cancer, Immunglobulin A, C3-C4

Dolaşımdaki immün kompleksler son 15 yıldan bu yana belirlenebilmiş, birçok hastalıkta (glomerulonefrit, lupus, romatoid artirit, kronik aktif hepatit v.b) yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca fizyolojik bazı durumlarda dolaşımda immün kompleksler oluşabilmektedir. Örneğin yemek sonrası, gebelik v.b gibi (1). Çeşitli tip solid

tümörlerde dolaşımda immün kompleks düzeyleri artmaktadır. Bu komplekslerin prototiplerinin araştırılması yönünde çalışmalar başlamış ve ilk tanımlanıp ölçülen IgG içeren immün kompleksler olmuştur (2). Bazı araştırmacılar baş boyun tümürlü olgularda serum ve tükürükte yükselmiş IgA düzeyleri tespit etmişler ve hastanın tedavisinden

¹ Yard. Doç. Dr., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Bronkopnöoloji B.D. İSTANBUL

² Doç. Dr., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Bronkopnöoloji, Onkoloji B.D. İSTANBUL

³ Biolog, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Bronkopnöoloji, Hematol. B.D. İSTANBUL

⁴ Asistan Dr., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Toraks Cerrahisi A.B.D. İSTANBUL

⁵ M.Sc., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik B.D. İSTANBUL

sonra bile düzeylerin yüksek kaldığını gözlemlemişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda bu bulguların tümörlü hastaların prognozunu takip etmede bir indeks teşkil ettiği saptanmıştır (2,3). Respiratuar sistem tümörlerinde immün komplekslerin konak savunması ile ilgili immün sistem regulasyonunda önemli rol oynadığı tedavi öncesi ve sonrası serumda IgA düzeyinin yüksek kaldığı bildirilmiştir (3,4). Bukh ve ark (5); Akciğer kanserli olgularında periferik venden alınan kan ile tümör bulunan tarafın pulmoner veninden alınan kan serumundaki immün kompleks seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamadığını bildirmişlerdir (54 olgunun 6'sında pulmoner ven kanında yükseklik).

Birçok sensitiv metod ile immün komplekslerin biyolojik özellikleri tespit edilip çeşitli malign tümörlerde bu kompleksler bulunmuş ve kanserli hastalarda hücrel immüniteye karşı bloke edici bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Malign hücre transformasyonunun biyolojik kontrolü yoktur. Immün kompleks veya serbest tümör antijenleri (tümöre karşı hücrel cevapta rolü olan antijenler) tümoral hücrelerin gelişmesi ile bozulan normal komşu dokudan salgılanır veya tümöre maruz kalan konakta enfeksiyon sonucu viral ve bakteriyel antijenler tarafından salınır. Antijen ve antikor kompleksini ayırıcı metod henüz yoktur (6).

MATERYAL VE METOD

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bronkopnömoloji ve Onkoloji kliniğine başvuran 2'si kadın 18'i erkek 20 akciğer kanserli olgu çalışmaya alındı. Olguların seçimi hiçbir tedavi uygulanmadan henüz tanı sürecinde olmasına dikkat edilerek yapıldı. Serumda;immünglobulin A ve kompleman düzeyleri (C3,C4) incelendi. IgA, C3, C4 olguların serumunda aynı yöntemle bakıldı. Difüzyon plaklarındaki (kallestad plak) kuyucuklara 5 æl serum konularak radyal immün difüzyon yöntemi ile değerlendirildi. Serum örnekleri kuyucuklara konulduktan sonra oda ısısında 72 saat inkübe edildi ve presipitasyon çapları okunup cetvellerden mg/dl olarak değerlendirildi. Sonuçların istatistik değerlendirilmesinde student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

2'si kadın 18'i erkek olan toplam 20 olgunun yaş sınırları 18-67 yaş ortalaması 53.4 ± 12.25 dir. Olguların tümünde IgA düzeyleri normal değerlerin maksimum sınırı olan 203 değerine göre karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu

TABLO I. Evrelere göre IgA C3 C4 değerleri

Olgu	Cins	Yaş	Evre	C3 mg/dl	C4 mg/dl	IgA mg/dl
1	E	60	3	90	37.0	210
2	E	62	4	370	92.4	397
3	E	41	2	284	54.9	365
4	E	50	3	173	43.3	453
5	E	55	4	180	43.3	323
6	E	58	2	138	71.6	163
7	E	57	4	200	34.1	501
8	K	67	3	200	58.5	203
9	E	58	3	206	48.1	477
10	E	58	3	158	28.5	397
11	E	48	4	200	34.1	294
12	E	40	2	129	23.3	275
13	K	50	4	173	79.7	97
14	E	62	4	99	38.0	440
15	E	18	4	253	43.3	537
16	E	64	3	110	45.0	420
17	E	72	2	217	43.3	537
18	E	46	3	97	58.0	477
19	E	63	3	98	144.0	195
20	E	40	4	108	41.0	362

($t=5.22$ $p<0.001$). Olgular tümör evresine göre evre 3 ve evre 4 olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunamadı (Mann-Whitney U testi $p>0.05$).

C3 düzeyleri; (Normali:100-138mg/dl) değerlerine göre 8 olgu haricinde normalin üzerinde bulundu. Olgular tümör evresine göre ayrılarak (evre 3, evre 4) karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunamadı (Mann-Whitney U testi $p>0.05$). C4 düzeyleri; (Normali:31-41mg/dl) değerlerine göre 7 olgu haricinde normalin üzerinde bulundu. Olgular tümör evresine göre ayrılarak (evre3,evre4) karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunamadı (Mann-Whitney U testi $p>0.05$). Olguların özellikleri tablo I'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Tüm tümörlerde dolaşımdaki immün kompleks düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu değerler immünglobulin düzeyleri ile karşılaştırılarak tümörün prognozunu takip etmede bir indeks olarak kullanılmıştır (2). Larsson ve Ark (7);Akciğer kanserli olgularda dolaşımda C4 ihtiva eden immün kompleks düzeylerini normallere göre oldukça yüksek bulduklarını bildirmişlerdir.Bu bilgilere ve diğer çalışmacıların sonuçlarına göre immün komplekslerin varlığında serumda C4 düzeylerinin düşük olması beklenen bir sonuç olmaktadır. Ancak biz olgularımızda C4 düzeylerini sadece 7 olguda normal sınırlarda diğer olgularda ise normalden yüksek bulduk. Aynı şekilde 8 olgu dışında C3 düzeylerini de yüksek bulduk. C3, C4 düzeylerini evrelere göre kıyasladığımızda ise anlamlı bir fark bulamadık. Biz bu durumu dolaşımdaki immün

komplekslerin hastalıkların aktif dönemlerinde artması (1,8).ve yine o dönemlerde C3, C4 düzeylerinin düşük olmasına bağlı olabilir diye düşündük. Akciğer kanserlerinde çok erken dönemde hastayı tespit etmek mümkün olamamaktadır (8).bu sebepten dolayı C3,C4 düzeylerini düşük bulmamız gerekirken yüksek bulduk.

Veltri ve Ark (9); baş, boyun kanserli hastaların serumunda tedavi öncesi alfa-1-asit glukoprotein total kompleman ve IgA düzeylerini belirgin şekilde yüksek bulmuşlar tedavi sonrası alfa-1-asit glukoprotein ve total kompleman düzeyleri normale döndüğü halde IgA'nın yüksek düzeyde kaldığını bildirmişlerdir. Diğer malignansilerde de aynı durumun olduğunu bildirmişlerdir. Bizim bulgularımız bu çalışma ile uyumludur.

Olgularımızın IgA düzeyleri anlamlı derecede diğer çalışmalarla uyumlu olarak yüksek bulunmuş, fakat evrelere göre fark bulunamamıştır. Mannick ve Ark (10);yaptığı çalışmalarda serum immün komplekslerinin direkt immünozitlere bağlanarak immün regülasyonu bozduğunu tespit etmişler ve bu komplekslerin hücre sel bağışıklığı baskı altına alıp T4 (Yardımcı lenfosit) ve NK (Doğal hücre öldürücü) aktivitesini düşürerek konağın tümöre karşı savunma mekanizmasını bozduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgilerin ışığında ileriye yönelik çalışmalarda C3, C4 ve IgA seviyeleri ile birlikte T4, T8 (Baskılayıcı lenfosit) ve NK aktivite arasındaki ilişkiler incelenebilirse bu bizler için daha aydınlatıcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Brostoff J, Scadding GK, Male D, Roitt IM. Immune complex and complement. *Clinical Immunology*. Gower Medical Publishing London. 30:12-30. 14,1991.
2. Baseler MW, Maxim P, Veltri RW. Circulating IgA immune complexes in head and neck cancer, nasopharyngeal carcinoma, lung cancer and colon cancer. *Cancer*. 59:1727 - 1731,1987.
3. Brown AM, Lally ET, Frankel A, Harwick R, Davis LW, Rominger CJ. The association of IgA levels of serum and whole saliva with the progression of oral cancer. *Cancer*. 35:1154-1162,1975.
4. Katz AE, Yoo T, Nysather JO, Harker L. Major immunoglobulin ratios in carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 87:412-416,1978.
5. Bukh A, Kimose H, Aguado MT, Linnet L, Moller NP. Human lung cancer a comparative study of the levels of circulating immune complexes in pulmonary blood draining the tumor area and peripheral venous blood. *Int J. Cancer*. 43:837-840,1989.
6. Yamanaka N, HIMI T, Harbuchu Y, Hoki K, Kataura A. Soluble immune complexes and squamous cell carcinoma related antigens in patients with head and neck. *Cancer*. 62:1932-38,1988.
7. Larsson A, Suoquist J. Quantification of circulating immune complexes by chicken anti-C4 micro elisa. *J. Clin Lab. Immunol* 27:39-43,1988.
8. Fishman AP. Immune defenses of the lung. *Pulmonary Diseases and Disorders Second Edition*. 1:589-597,611-612,1991.
9. Veltri RW, Rodman S, Maxim PE, Baseler MW, Sprinkle PM. Immune complexes, serum proteins, cell mediated immunity, and immune regulation in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 57:2295-2308,1986.
10. Mannick JA, Constantion M, Pardridge D, Saporoschetz I, Badger A. Improvement of phytohemagglutinin responsiveness of lymphocytes from cancer patients after washing invitro. *Cancer Research*. 37:3066-9,1977.