

**MESANE KANSERİNDE SERUM İMMÜNOGLOBULİN (IgA, IgE, IgG, IgM),
KOMPLEMAN (C3, C4) VE C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYİ
DEĞERLENDİRMESİ: KONTROLLÜ PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA**
*EVALUATION OF SERUM LEVELS OF IMMUNOGLOBULINS (IgA, IgE, IgG, IgM),
COMPLEMENTS (C3, C4) AND C-REACTIVE PROTEIN IN BLADDER CANCER: A
CONTROLLED PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL*

Süleyman KILIÇ*, Mehmet BAYRAKTAR**, Nihayet BAYRAKTAR***, Hüseyin ERGİN****,
Ali BEYTUR*, Mücahit EĞRİ*****

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Üroloji Anabilim Dalı, MALATYA

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Anabilim Dalı, MALATYA

**** Diyarbakır Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, DİYARBAKIR

***** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, MALATYA

ABSTRACT

Introduction: During the management of a patient with bladder cancer, the aim of a clinician is to diagnose the tumor with a most sensitive and least invasive method. Cystoscopy and urine cytology are standard practice in following these patients; however, cystoscopy is invasive, and urine cytology has low sensitivity. Therefore, this study aims to evaluate the diagnostic and prognostic value of the humoral immunity in the bladder cancer patients by means of measuring serum levels of immunoglobulins, complements and C-reactive protein pre and postoperatively compared with controls.

Materials and Methods: Blood and urine samples were taken from both tumor and control patients preoperatively and from only tumor patients at postoperative 1 and 3 months. Urine samples were examined immediately for microscopic examination and culturing. Serum samples were stored at -80°C in a deep freeze till processing and assessed blindly by same person at the end of the study. Patients who preoperatively received intravesical BCG instillation therapy, radiotherapy or chemotherapy for their bladder carcinoma diseases were not included in tumor group. Patients who underwent a transurethral procedure for a non-neoplastic genitourinary disease and did not have any documented cancer, served as controls.

Results: Mean ages of tumor (20 pts; 1 female, 19 males) and control (41 pts; 3 females, 38 males) patients were 64.2±9.9 and 63.7±8.9, respectively (p=0.846). All tumor patients completed 3 months of follow-up. There was no statistical difference in urinary infection incidences between tumor and control groups. Serum IgA, IgE, IgG, C3 and CRP levels were statistically significantly higher in tumor group than in control group, while lower C4 and indifferently IgM levels were present in tumor group compared to control. However following tumor resection, all of them decreased very significantly. All serum levels, except C4, of 6 patients with visible tumor in their bladders at postoperative 3rd month were similar to those of tumor-negative patients. Although preoperative high levels of IgA, IgE, IgG, C3 and CRP appeared as sensitive, specific and predictive in primary bladder tumor diagnosis, post-treatment levels of any of those above were not found as useful in follow-up, suggesting that these were not diagnostic and prognostic parameters for bladder tumor. No correlation was established between infection and serum levels in both groups since there were not statistically significant differences in serum immunoglobulins, complements and CRP levels between the patients with and without urinary infection in each group. Pathologic stage and grade of the tumor did not correlate with immunoglobulin and C4 levels. However, there was a significant positive correlation between stage and C3 or CRP. There were no differences between the 3rd month serum levels of patients who took no therapy (6 pts) or chemotherapy (5 pts) or intravesical BCG (9 pts) after resections, except C4 which was higher in patients who took chemotherapy than in those who took BCG.

Conclusion: Although serum immunoglobulins, complements and CRP appear to be nondiagnostic for primary bladder carcinoma, wider studies with longer follow-up and higher patient population are necessary for more definitive conclusions.

Key words: Primary bladder carcinoma, immunoglobulins, complement, C-reactive protein

Dergiyeye Geliş Tarihi: 07.04.2005

Yayına Kabul Tarihi: 20.09.2005 (Düzeltilmiş hali ile)

ÖZET

Bu çalışmamızda mesane tümörlü hastaları serum immünoglobulin, kompleman ve C-reaktif protein düzeyleri açısından kontrollü değerlendirilmesini amaçladık.

Kan ve idrar örnekleri ameliyat öncesinde hem kontrol hem de tümör hastalarından ve ameliyat sonrası 1. ve 3. aylarda sadece tümör hastalarından alındı.

Tümör (20 hasta) ve kontrol (41 hasta) hastalarında ortalama yaş sırasıyla 64.2±9.9 ve 63.7±8.9 idi. Gruplar arasında üriner enfeksiyon insidansında istatistiksel farklılık yoktu. Tümör grubundaki IgA-E-G-C3 ve CRP düzeyleri kontrol grubundan belirgin yüksek, C4 düzeyi düşük ve IgM düzeyi kontrolden farksızdı. Ancak rezeksiyonu takiben hepsi çok belirgin olarak azaldı. Üçüncü ayda mesanesinde tümör olan 6 hastanın C4 dışında bütün serum düzeyleri tümör negatiflerle benzerdi. IgA-E-G-C3 ve CRP'nin tedavi öncesi serum değerleri primer tümörün tanısında özgül, duyarlı, ve prediktif gibi görünse de, bunların hiçbirisinin hastaların takibinde faydalı bulunmaması, tümörde tanısız olmadıklarını ortaya koymaktadır. İki grupta da enfeksiyon ile serum düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi. Tümörün patolojik evresi ve farklılaşma derecesi ile immünoglobulin ve C4 düzeyleri arasında ilişki yoktu. Ancak evre ile C3 ve CRP arasında pozitif ilişki mevcuttu. Rezeksiyon sonrası sadece izlenen (6) ve kemoterapi (5) veya intravazikal BCG (9) uygulanan hastaların 3. ay serum düzeyleri arasında C4 dışında fark yoktu. Sadece C4 düzeyi kemoterapi alanlarda BCG grubundan daha yüksekti.

Serum IgA, IgG, IgE, IgM, C3, C4 ve CRP düzeylerinin belirlenmesi primer mesane kanserinin tanı ve takibinde faydasız gibi görünmektedir. Kesin sonuçlar için daha geniş kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Primer mesane kanseri, immünoglobulinler, kompleman, C-reaktif protein

GİRİŞ

Mesane kanseri erkeklerdeki tüm kanser olgularının %5.5'ini oluşturur ve prostat, akciğer, kolorektal kanserden sonra en sık 4. kanser türüdür¹. Kadınlarda ise %2.3'lük oranıyla en sık rastlanan 8. kanserdir¹. Primer mesane kanserinin %90'ı değişici epitel hücreli kanser tipindedir ve bu kanserlerin %80'i mukoza veya lamina propria sınırlı olan yüzeysel tümörlerdir². Yüzeysel tümörlerin tedavisinde temel yöntem transüretal rezeksiyon + intrakaviter tedaviler olmasına rağmen invazif tümörler daha agresif tedaviler gerektirirler. Tedavileri kolay olsa da yüzeysel tümörlerin tekrarlama oranları yüksektir (%30-85) ve bu tümörlerin yaklaşık %10-30'u ileriki dönemlerde invazif tümörlere dönüşmektedir³. Bütün tümörlerde olduğu gibi mesane tümöründe de amaç tümörün en az invazif ve en hassas yöntemle tespiti ve takibidir. Halbuki günümüzde standart olarak kullanılan sistoskopi invazif olma ve idrar sitolojisi de düşük hassasiyete sahip olma gibi dezavantajlar barındırmaktadır².

Tümörlü hastalarda genellikle hücre sel bağışlı ve salgısal immün yanıtlar baskılanmıştır. Literatürde mesane tümörlü hastalarda immünoglobulin, kompleman sistemi ve C-reaktif protein (CRP) tedavi öncesi düzeyleri ve tedavi sonrası değişimleri ile ilgili yayınlar genelde eski ve oldukça sınırlı sayıdadır. Bu nedenle bu çalışmada yeni teşhis edilmiş ve daha önce herhangi bir tedavi almamış olan mesane tümörlü hastalardaki ameliyat öncesi serum immünoglobulin (IgA-E-G-M),

C3, C4 ve CRP düzeylerini belirlemeyi, bu değerleri aynı cins ve yaş grubundaki tümör dışı bir üriner patolojisi olan hastalarinkilerle karşılaştırmayı, böylece bu serum parametrelerinin mesane tümörünün noninvazif teşhisindeki yerini ve ayrıca bu parametrelerin ameliyat sonrası değişimlerini tayin etmek suretiyle prognostik değerlerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastaların sözel onaylarının alınmasını takiben çalışma Haziran 2002-Ocak 2005 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji, Mikrobiyoloji ve Biyokimya klinikleri tarafından gerçekleştirildi.

Tümör grubu kesin tanısı rezeksiyon gereçlerinin histopatolojik değerlendirilmesiyle konulmuş 20 hastadan (1 kadın, 19 erkek) oluşturuldu. Tümörün patolojik evresi ve farklılaşma derecesi genel kabul görmüş kriterlere göre belirlendi^{4,5}. Neoplastik olmayan bir hastalık nedeniyle sistoskopi, internal üretrotomi, transüretal prostatektomi, transüretal mesane boynu rezeksiyonu, sistolitripsisi gibi bir endoskopik işlem uygulanan 41 hasta (3 kadın, 38 erkek) kontrol grubuna dahil edildi. Alerjik yapıyı düşündüren saman nezlesi, astımı ve ilaç alerjisi öyküsü olan, parazitik enfeksiyon ve eozinofili tespit edilen ve daha önce mesane tümörü nedeniyle herhangi bir tedavi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bölgesel anesteziyenin hemen önce tümör ve kontrol grubunun bütün hastalarının brakial venlerinden 10 ml kan örneği alındı. Anesteziyi takiben steril nelaton kateter vasıtasıyla alınan idrar örnekleri mikroskopik ve mikrobiyolojik inceleme için steril kaplarda biriktirildi. Ameliyat sonrası 1. ve 3. ayda aynı işlemler sadece tümör hastalarında tekrar edildi. İdrarın mikroskopik analizi ve kültürü bekletilmeksizin yapıldı. Kan örnekleri ölçüm zamanına kadar derin dondurucuda -80°C'de muhafaza edildi. Çalışmanın sonunda bütün serum düzeyi ölçümleri aynı zamanda ve aynı kişilerce kör olarak gerçekleştirildi.

Serum C3, C4, IgA, IgM ve IgG konsantrasyonları *automated analyzer system* (Behring nephelometer 100 analyzer, Dade Behring manufacturers, Messer Griesheim, Frankfurt, Germany) kullanılarak nefelometrik yöntemle g/L olarak ve CRP düzeyleri aynı sistem ve yöntemle mg/L olarak belirlendi.

Serum IgE konsantrasyonları *immulite automated analyzer* (DPC IMMULITE 2000, Diagnostic Products Corporation DPC Ltd, Los Angeles, CA 90045-5597 USA) kullanılarak iki yönlü katı faz radioimmünoassay yöntemiyle IU/mL olarak ölçüldü.

İstatistik analiz: Yazıdaki bütün veriler ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Analiz SPSS 10.0 istatistik işlemci ile yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile çalışmada elde edilen bütün verilerin normal dağıldığı gösterildiğinden istatistiksel analizler parametrik testler kullanılarak yapıldı. Kullanılan testlerin tipi yazı içinde ve tablolarda verildi. P<0.05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bütün tümör hastaları 3 aylık takibi tamamladılar. Tümör ve kontrol gruplarındaki hastaların ortalama yaşları sırasıyla 64.2±9.9 ve 63.7±8.9 idi (p=0.846, bağımsız iki örneklem T testi).

Başvuru anında 16 hastanın hematüri ve 4 hastanın da infravezikal obstrüksiyon şikayeti mevcuttu. Radyolojik incelemelerde 4 hastada tek ve 2 hastada iki taraflı tümörle ilişkili üreterohidronefroz saptandı. Ancak sadece bir hastada kan üre azotu ve kreatinin normalden yüksekti.

Tümör grubunda 8 hastada mikroskopik ve 10 hastada makroskopik hematüri belirlendi. Ameli-

yat sonrası 3. ayda sadece 3 hastada mikroskopik hematüri saptandı.

Ameliyat öncesi değerlendirmede tümör grubunda 9 (%45) ve kontrol grubunda 14 (%34.1) hastada idrar yolu enfeksiyonu saptandı, ancak gruplar arasında fark bulunamadı (p=0.414, Pearson χ^2 testi). Tümör grubunda 1. ve 3. aylarda hiçbir hastada enfeksiyon tespit edilmedi.

Tümör gereçlerinin histopatolojik incelemesi 1 hastada skuamoz hücre kanseri (pT1G2), bir hastada adenokarsinoma (pT4aG3) ve 18 hastada değişici epitel hücreli kanser (2 pTaG1, 2 pTaG2, 7 pT1G2, 1 pT2aG1, 2 pT2bG2, 3 pT2bG3, ve 1 pT4aG2) varlığını ortaya koydu. İnvazif tümörü olan 2 hasta önerilen tedaviyi kabul etmediğinden ve 4 hastada da düşük dereceli küçük yüzeysel tümörler olduğundan toplam 6 hastaya ameliyat sonrası herhangi bir tedavi verilmedi. Dokuz hastaya intravezikal BCG ve 5 hastaya MVAC kemoterapisi uygulandı.

Üçüncü ay sistoskopisinde 20 hastanın 6'sında mesanede rezidüel veya nüks tümör olduğu görüldü.

Tümör hastalarında IgA, IgE, IgG ortalamaları kontrol grubundan belirgin yüksekti ve rezeksiyon sonrası anlamlı azalarak 3. ayda kontrol grubundan anlamlı düşük seviyelere indi (Tablo 1). IgM başlangıçta kontrol ortalamasından farksız olmasına rağmen ameliyatı takiben anlamlı azalarak kontrolden belirgin düşük seviyeye indi (Tablo 1). C3 ve CRP kontrolden yüksek ve C4 kontrolden düşük olmasına rağmen üç parametre de ameliyat sonrası anlamlı olarak azaldı (Tablo 2). Ancak 3. ayda C3 hala kontrol ortalamasından belirgin yüksek, C4 kontrolden anlamlı olarak daha düşük, CRP ise kontrolden farksızdı.

İnvaziv tümör hastalarının rezeksiyon öncesi serum CRP düzeyi (1.26±0.07) yüzeysel tümörlü hastaların ortalamasından (1.19±0.06) daha yüksekti (p=0.035, bağımsız iki örneklem T testi) ve bu fark ameliyat sonrası ortadan kalktı (3. ayda p=0.478, bağımsız iki örneklem T testi). İki grup arasında diğer serum parametreleri arasında çalışmanın hiçbir döneminde anlamlı farklılık saptanmadı.

Tümör grubunda yapılan korelasyon analizinde sadece yaş ile serum C4 ve tümörün patolojik evresi ile serum C3 ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptandı (Tablo

3). Tümörün farklılaşma derecesi ile hiçbir serum parametresinin ameliyat öncesi düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Her iki grupta da serum parametrelerinin ameliyat öncesi değerleri ile idrar yolu enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 4). Aynı şekilde ameliyat sonrası tedavisiz izlem, kemoterapi ve BCG tedavilerinin serum düzeylerinde farklılığa yol açmadığı, sadece 3. ayda BCG tedavisi alanlarda serum C4 düzeyinin kemoterapi alanlardan düşük olduğu ($p=0.004$, bağımsız iki örneklem T testi) bulundu (Tablo 5). Ameliyat öncesinden farklı olarak 3. ayda tümörü mevcut olan 6 hastanın sadece C4 düzeyi mesane-

de görünür tümörü olmayan hastalardan anlamlı yüksekti, ancak diğer parametreler farksızdı (Tablo 6).

TARTIŞMA

Hem hayvanlar hem de insanlarda tümör hücrelerine karşı en önemli savunma mekanizmaları hücrenel bağımlı immün cevaplardır ve bu durum birçok kanser tipinde gösterilmiştir. Sitotoksik antikorlar belirlenmiş olsa da salgısal immün sistem genellikle engel olucu veya bloke edici olarak tarif edilmektedir⁶.

	Ig A			Ig E			Ig G			Ig M		
	Ameliyat öncesi	1. ay	3. ay	Ameliyat öncesi	1. ay	3. ay	Ameliyat öncesi	1. ay	3. ay	Ameliyat öncesi	1. ay	3. ay
Tümör grubu	3.98±0.91 (2.1-5.6)	2.39±0.64 (1.5-4.1)	1.33±0.52 (0.5-2.1)	202±100 (66-380)	90±45 (24-187)	22.2±8.5 (10-46)	27.4±4.02 (19.7-36)	15.2±2.57 (10.4-19)	5.93±3.8 (1.8-18)	2.07±0.5 (0.8-2.8)	1.71±0.6 (0.7-2.8)	1.51±0.7 (0.3-2.6)
p*	<0.0001			<0.0001			<0.0001			<0.0001		
p**		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		0.008	0.003
Kontrol grubu	1.92±0.62 (0.9-3.4)			32.7±14.9 (12-82)			12.8±4.33 (2.7-27)			2.19±0.71 (0.7-3.8)		
p***	<0.0001	0.008	0.001	<0.0001	<0.0001	0.001	<0.0001	0.022	<0.0001	0.531	0.013	0.001

Tablo 1. İmmüoglobulinlerin ameliyat öncesi ve sonrası serum ortalamaları (p*: Tümör grubunda immüoglobulinlerin ameliyat sonrası 3. aya kadar olan değişiminin istatistiksel anlamlılık derecesi (Tekrarlayan ölçümlü ANOVA testi); p**: Tümör grubunda immüoglobulinlerin 1. ve 3. ay ortalamalarının ameliyat öncesi ortalamasından farkı (Eşleştirilmiş iki örnekli T testi); p***: Tümör grubunda immüoglobulinlerin başlangıç, 1. ve 3. ay ortalamalarının kontrol grubunun ortalamalarından farkı (Bağımsız iki örneklem T testi))

	C3				C4				CRP			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p *	Başlangıç	1. ay	3. ay	p *	Başlangıç	1. ay	3. ay	p *
Tümör grubu	1.22±0.07 (1.1-1.43)	1.11±0.05 (1.02-1.2)	1.06±0.05 (0.9-1.17)	<0.0001	1.07±0.1 (0.82-1.2)	0.75±0.16 (0.4-0.97)	0.48±0.08 (0.32-0.6)	<0.0001	47.12±8.1 (32.6-61)	22.48±3.7 (13.4-28)	9.74±3.07 (3.1-17.4)	<0.0001
p**		<0.0001	<0.0001			<0.0001	<0.0001			<0.0001	<0.0001	
Kontrol grubu	0.52±0.36 (0.1-1.97)				1.42±0.74 (0.13-2.8)				8.4±4.33 (2.6-22.1)			
p***	<0.0001	<0.0001	<0.0001		0.005	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001	0.243	

Tablo 2. Ameliyat öncesi ve sonrası C3, C4 ve CRP ortalamaları (p*: Tümör grubunda başlangıçtan 3. aya kadar olan değişimin istatistiksel anlamlılığı (Tekrarlayan ölçümlü ANOVA testi); p**: Tümör grubunda 1. ve 3. ay ortalamalarının başlangıç ortalamasından farkı (Eşleştirilmiş iki örneklem testi); p***: Tümör grubu ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarından farkı (Bağımsız iki örneklem T testi))

	Yaş		Evre		Farklılaşma	
	r1	p	r2	p	r2	p
IgA	r1=-0.271	p=0.247	r2=-0.288	p=0.219	r2=0.117	p=0.624
IgE	r1=0.121	p=0.612	r2=0.166	p=0.483	r2=0.081	p=0.734
IgG	r1=-0.093	p=0.616	r2=0.071	p=0.766	r2=0.123	p=0.606
IgM	r1=-0.320	p=0.182	r2=0.175	p=0.474	r2=-0.081	p=0.743
C3	r1=-0.073	p=0.761	r2=0.584	p=0.007	r2=0.052	p=0.829
C4	r1=0.449	p=0.047	r2=-0.165	p=0.486	r2=-0.191	p=0.421
CRP	r1=0.128	p=0.590	r2=0.570	p=0.009	r2=0.221	p=0.350

Tablo 3. Yaş, tümörün patolojik evresi (stage) ve farklılaşma derecesi (grade) ile serum parametreleri arasında korelasyon analizi (r1: Pearson korelasyon katsayısı, r2: Spearman korelasyon katsayısı)

*MESANE KANSERİNDE SERUM IgA, IgE, IgG, IgM, C3, C4, CRP
(Serum Levels of IgA, IgE, IgG, IgM, C3, C4, CRP in Bladder Cancer)*

	IgA	IgE	IgG	IgM	C3	C4	CRP
Tümör grubu							
Enfeksiyon +	4.07±0.76	226.4±107.6	26.84±5.30	2.03±0.56	1.21±0.06	1.09±0.12	47.31±9.74
Enfeksiyon -	3.91±1.04	182.1±94.6	27.91±2.77	2.11±0.52	1.23±0.08	1.05±0.09	46.97±7.10
p	0.710	0.339	0.597	0.769	0.670	0.489	0.929
Kontrol grubu							
Enfeksiyon +	2.15±0.68	35.83±18.59	12.78±3.70	2.06±0.67	0.55±0.48	1.39±0.85	7.48±3.04
Enfeksiyon -	1.79±0.56	31.01±12.77	12.75±4.69	2.25±0.74	0.50±0.29	1.43±0.69	8.88±4.85
p	0.082	0.335	0.985	0.415	0.654	0.858	0.334

Tablo 4. Her iki grupta idrar yolu enfeksiyonu ile serum Ig, kompleman ve CRP düzeyleri arası ilişki (p: Bağımsız iki örneklem T testi)

	AMELİYAT SONRASI 1. AY							AMELİYAT SONRASI 3. AY						
	IgA	IgE	IgG	IgM	C3	C4	CRP	IgA	IgE	IgG	IgM	C3	C4	CRP
İzlem grubu	2.53±0.74	103±23.3	16.8±1.7	1.6±0.8	1.11±.08	0.8±0.2	23±1.2	1.51±0.36	26.5±11.8	6.1±2.8	1.4±0.7	1.1±.04	0.49±0.07	8.6±1.3
KT	2.06±0.33	58.8±18.7	13.9±2.8	1.5±0.5	1.10±.06	0.7±0.2	20±5.0	1.36±0.57	18.4±5.4	5.3±2.9	1.4±0.7	1.0±.03	0.55±0.05	8.5±3.6
BCG	2.48±0.69	98.2±58.2	14.9±2.7	1.9±0.5	1.12±.02	0.8±0.1	23±3.5	1.19±0.6	21.4±6.7	6.1±4.9	1.7±0.8	1.0±.07	0.42±0.07	11±3.1
p	0.436	0.197	0.159	0.443	0.892	0.531	0.266	0.525	0.280	0.916	0.724	0.914	0.012	0.191

Tablo 5. Tümör grubunda ameliyat sonrasında uygulanan tedavi biçimine göre serum düzeyleri arasındaki fark (p: Üç gruptaki ortalamalar arasındaki istatistiksel fark (Tek yönlü ANOVA testi))

	IgA	IgE	IgG	IgM	C3	C4	CRP
Tümör+ (no.6)	1.62±0.46	25.21±12.67	4.30±1.2	1.68±0.7	1.07±0.03	0.52±0.05	8.80±3.48
Tümör- (no.14)	1.2±0.51	20.85±6.09	6.62±4.2	1.44±0.8	1.05±0.06	0.46±0.09	10.10±2.98
p	0.095	0.451	0.217	0.521	0.496	0.044	0.439

Tablo 6. Ameliyat sonrası 3. aydaki tümör mevcudiyetine göre serum değerleri arasındaki fark (p: Bağımsız iki örneklem T testi)

Doku ve organlardaki patolojik olaylar genellikle doku hasarına ve proteinlerin dolaşıma salınmasına neden olurlar. İmmüoglobulinler bu antijenlerin inaktivasyonu ve nötralizasyonunda önemli rol oynarlar. Bu nedenle plazma hücrelerinden salgılanan immüoglobulinler kanser hastalarında salgısal immünitenin durumunu değerlendirmek için kullanılmışlardır. Eski bir çalışmada bazı değişici epitel hücreli kanserli hastaların lenfositlerinin anti-TCC lenfosit bağımlı antikor (IgG) ile kaplı olduğu ve bu antikorun üriner kansere karşı olan immünitede önemli bir faktör olabileceği yayınlanmıştır⁷.

Serumda bulunan bütün immüoglobulinler immünolojik tekniklerle tanımlanabilir ve kantitatif ve kalitatif olarak ölçülebilirler. IgG ve IgM periferik kandaki salgısal immünitede temel rolü oynarlar. Halbuki IgE ve IgA lokal reaksiyonlar, özellikle akut tip reaksiyonda önemlidirler. Serumdaki immüoglobulin düzeyleri enfeksiyöz veya neoplastik hastalığın yayılımıyla ilişkilidir. Uzun yıllardır serumdaki immüoglobulin düzeylerinin hastalığın akut veya kronik fazını gösterdiği bilin-

mektedir. Kanser hastalarında malin hastalığın klinik evresi ve/veya aktivitesi ile immüoglobulin düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Üriner sistem dışı bazı malin tümörlerde serum immüoglobulin düzeylerinin arttığı, bazı immüoglobulin tiplerinin kanser hastalarının takibinde ve nüks etmiş tümörlerin belirlenmesinde kullanılabileceği ve hastalığın evresi ve tümör yükü ile immüoglobulin düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁸⁻¹⁰.

Schmidt ve arkadaşları mesane tümürlü hastaların serum IgG, IgA, IgE ve IgM düzeylerinin tümör dışı bir genitoüriner hastalığı olan kontrol hastalarından farksız olduğunu, ancak mesane tümürlü hastalar evreye göre değerlendirildiğinde ileri evre (D1, D2) hastalarda IgE düzeyinin 0, A, B1, B2 ve C evresindeki hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve alerji öyküsü ile IgE düzeyi arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir¹¹.

Merrin ve Han'ın yedisi evre D'de 10 mesane tümürlü hasta üzerinde yaptığı çalışmada serum

protein elektroforeziyle bütün hastalarda normal salgısal immünite ve normal immüoglobulin düzeyleri ve yine tüm hastalarda orta (6) veya ağır (4) şiddette hücrel immünite depresyonu tespit edilmiştir¹². Başka bir çalışmada prostat, mesane ve böbrek kanserlilerde hücrel immünitenin depresye olduğu, ancak serum immüoglobulinlerinin arttığı, mesane ve böbrek kanserlilerde immüno-depresyon ile tümör evresi arasında korelasyon olduğu, metastaz ve nükslerin immüno-deprese kişilerde daha sık oluştuğu bildirilmiştir¹³.

Dostalova ve arkadaşları sağlıklı popülasyonda belirlenmiş üst sınırları temel alarak yaptıkları çalışmalarında mesane ve bronkojenik kanserli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer tümör tiplerine göre daha yüksek serum IgG düzeyleri bulmuşlar, ancak hiçbir tümör tipinde serum IgM düzeylerinde anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir¹⁴.

Rossel ve arkadaşları mesanenin değişici epitel tümöründe serum salgısal IgA ve serbest salgısal komponentin (SC) kontrollerden belirgin yüksek olduğu ve özellikle serum SC düzeylerinin mesanenin değişici epitel hücreli kanserin belirlenmesinde kullanılabileceği sonucuna varmıştır¹⁵.

IgG'nin farklı alt tipleri mevcuttur. Çeşitli dokuların malin hastalıklarında belirlenen karakteristik bulgulardan birisi IgG1'de selektif azalma ve IgG2'de artmadır¹⁶. IgG3 ve IgG4'de genellikle değişiklik olmaz. Bu durum Schauenstein ve arkadaşları tarafından meme, mesane, deri ve prostat kanserli hastalarda da gösterilmiştir¹⁷. Ancak bahsedilen çalışmalardan farklı olarak Pidcock ve arkadaşlarının çalışmasında bilharzial mesane kanseri olanlarda bütün IgG alt tiplerinin, dolayısıyla da serum total IgG düzeyinin normal kişilerden anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur¹⁸. Yine bu hastalarda belirgin yüksek IgE ve IgA düzeyleri gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrı olarak değerlendirilen T3-T4 evre değişici epitel kanserli 26 Avrupalı hastanın total IgG ve IgG1 ortalamaları kontrol hastalarından hafif yüksek, ancak Mısır'lı bilharzial kanserli hastalardan düşüktü. Araştırmacılar bu farklılığın şiztozomiazisten kaynaklandığını belirtmiştir.

Burada sunulan çalışmada mesane tümörü olan hastalarda, yukarıda sunulmaya çalışılan literatür verilerinden farklı olarak, salgısal immünitenin göstergesi olan serum IgA, IgE ve total IgG

düzeylerinin kontrol hastalarında bulunan serum düzeylerinden istatistiksel olarak son derece anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin tümörün patolojik evresi, farklılaşma derecesi ve idrar yolu enfeksiyonundan bağımsız olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürle uyumlu olarak mesane tümürlü hastalarda serum IgM düzeyi kontrollerden farksızdı. Ancak ameliyatı takiben serum IgM ortalaması da anlamlı biçimde azaldı. Çalışmamızda tümör ve kontrol hastalarında bulunduğumuz IgA ve total IgG ortalamaları sayısal olarak, Pidcock ve arkadaşlarının çalışmasındaki¹⁸ hem bilharzial kanserli, hem Avrupalı değişici epitel hücreli kanserli, hem de sağlıklı kontrol hastalarının ortalamalarından yüksekti. Ancak IgE ortalamalarımız daha düşüktü ki bu durum muhtemelen Mısır'daki yüksek şiztozomiazis prevalansından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubunun tamamen sağlıklı kişilerden oluşturulması, bunların çalışmaya ikna edilmesinin zor olacağı düşüncesinden kaynaklanmıştır. Ayrıca benin bir hastalık nedeniyle tedavi edilmiş olan kontrol hastalarımızın sosyokültürel seviyeleri, yaşam koşulları ve bölgeleri onlara da 1. ve 3. ay takibi yapmamızı engellemiştir.

Ameliyat öncesi kontrollerden anlamlı yüksek IgA, IgE ve IgG düzeylerinin rezeksiyonu takiben çok anlamlı biçimde azalarak 3. ayda kontrolden daha düşük seviyelere inmesi bu immüoglobulinlerin mesane tümörünün teşhisinde tanısız olabileceğini düşündürse de, ameliyat sonrası 3. ay sistoskopisinde mesanesinde rezidüel kalmış veya nüks tümörü olan 6 hastada hem kontrol, hem de tümör negatif hastalardakinden farksız immüoglobulin düzeylerinin tespit edilmiş olması, dolayısıyla 6 hastanın bu belirteçler tarafından tanınmaması bu tümör belirteçlerinin yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığını göstermektedir. Ancak kesin sonuçlar için daha fazla sayıda hastanın uzun ve düzenli takip edildiği çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Intravezikal BCG uygulaması yüzeysel mesane kanseri ve karsinoma insitunun tedavisinde en fazla kabul görmüş yöntemdir. Ancak çok yoğun kullanımına rağmen BCG'nin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Van der Sloot ve arkadaşları tekrarlayan intravezikal BCG tedavisi sonrası hem serum hem de idrarda BCG'ye spesifik IgA ve IgG tipi antikorların oluştuğunu ve

maksimal idrar antikor konsantrasyonuna BCG uygulamasından sonraki 4 saat içinde ulaşıldığını bildirmişlerdir¹⁹. Oysa bizim rezeksiyon sonrası BCG tedavisi alan hastalarımızda literatürün tersine serum immünooglobulinleri azalmıştır. Belki de bu durum BCG'nin immün sistemi uyarıcı etkisinden ziyade bir çalışmada belirtildiği gibi cerrahi stresin konakçı defans mekanizmaları üzerindeki negatif etkisinin erken dönemde daha baskın olmasından kaynaklanmaktadır²⁰.

Vücuttaki birçok olay akut faz proteinlerinde belirgin artışa neden olur²¹. Bunlar zararlı olayın yayılımını engeller ve konak cevabını uyarırlar. CRP klasik kompleman yolunun aktivasyonunda oldukça etkindir. Komplemanlar normalde serumda inaktif formda ve çok düşük konsantrasyonda bulunan oldukça kompleks proteinlerdir²¹. IgG veya IgM içeren immüno kompleksler klasik kompleman yolunu, IgA ve IgE içerenler alternatif yolu uyarırlar. Klasik yol C4'den C4b ve alternatif yol C3'den C3b oluşumuyla başlar. Her iki yolunda sonunda oluşan C5b6789 kompleksi (membrane attack complex) hücre membranında hasar ve lizise neden olur. Çalışmamızda IgA, IgE, IgG düzeyleri ile C3 ve CRP arasında oldukça belirgin pozitif ($p < 0.0001$), IgA ile C4 arasında negatif ($p = 0.018$), IgM ile C4 ve CRP ile C3 arasında (sırasıyla $p = 0.006$ ve $p < 0.0001$) pozitif ilişki bulunmuştur.

Pidcock bilharzial mesane kanserlilerde kontrollerden oldukça yüksek, tümörsüz şistozomiazislerde kontrollerden yüksek ancak kanserlilerden belirgin düşük CRP ortalaması bildirmiş ve bu sonuçlarla akut faz proteinlerinin yükselişinde kanserin şistozomiazise nazaran çok daha kuvvetli bir uyarıcı olduğu sonucuna varmıştır¹⁸. Nitekim bizim çalışmamızda da ameliyat öncesi CRP düzeyi ile üriner enfeksiyon arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak çalışmamızdan CRP yüksekliğinin tümör mevcudiyeti ile ilişkili olduğu sonucunu çıkarmak da zordur. Çünkü rezeksiyon sonrası anlamlı CRP azalmasına rağmen 3. ayda tümör+ ve - kanser hastalarının serum CRP ortalamaları arasında fark bulunamamıştır. Kontrol grubumuzun benin bir üriner hastalığı olan kişilerden oluşması Pidcock'un çalışmasındaki sağlıklı kontrollerden daha yüksek olan CRP ortalamamızı açıklayabilir.

Ürogenital kanserli hastalarda bulunan düşük transferin ve yüksek haptoglobin ve C3-proaktivatör düzeyleri bu proteinlerin primer tümörle ilişkili

sentezinden daha fazla tümör metabolitleri ve dolaşan immüno komplekslere bağlanmıştır²². Bir çalışmada invazif mesane kanserlilerde hedef hücelere karşı kompleman bağımlı sitotoksikite (CDC), indirek immüno floresanla birçok olguda tümör hücrelerine CDC ile ilişkisiz IgM ve IgG bağlanması gösterilmiş, kompleman sisteminin klasik yoldan aktive olduğu, ancak invazif tümör hücrelerine karşı doğal oluşan antikorların olası rolünün açık olmadığı belirtilmiştir²³. Bizim tümör hastalarımızda muhtemelen yüksek serum CRP ve immüno globulinleri kompleman sisteminin aktivasyonuna ve sonuçta C3 artışına neden olmuştur. Mevcut bilgilerimizle C4 seviyesindeki azalmayı açıklamamız zordur. Literatürde C4 ve mesane tümörü arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışma bulamadık. Serum C3 seviyesi açısından bakıldığında 3. ayda tümörlü ve tümörsüz hastalar arasında fark olmaması, C4 açısından değerlendirme yapıldığında ise hem kontrol, hem de tümörlü ve tümörsüz hastalar arasında fark olması, bu serum elemanlarının da mesane tümörünün tanı ve takibinde yerlerinin olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak primer mesane kanserinin tanı ve takibinde serum IgA, IgG, IgE, IgM, C3, C4 ve CRP'den hiçbiri faydalı gibi görünmemektedir. Ancak bu serum proteinlerinin işlevlerini değerlendirmek için daha geniş kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Messing EM, Catalona W:** Urothelial tumors of the urinary tract; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): Campbells Urology 7th edition vol. 3, 2327-2410, 1998.
- 2- **Eijan AM, Piccardo I, Riveros MD, et al:** Nitric oxide in patients with transitional bladder cancer. J Surg Oncol. 81: 203-208, 2002.
- 3- **Syrgos KN, Harrington KJ, Pignatelli M:** Role of adhesion molecules in bladder cancer: an important part of the jigsaw. Urology, 53: 428-434, 1999.
- 4- **Sobin LH, Wittehind CH:** TNM classification of Malignant Tumours, Wiley-Liss, New York, 1997.
- 5- **Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Yarbrow JW:** AJCC Cancer Staging Manual, Lippincott, Philadelphia, 1997.
- 6- **Yüceer N, Arasil E, Temiz C:** Serum immunoglobulins in brain tumours and lumbar disc diseases. Neuroport. 11: 279-281, 2000.
- 7- **Hakala TR, Lange PH, Castro AE, et al:** Lymphocyte antibody interaction in cytotoxicity against human transitional cell carcinoma. J Urol. 113: 663-667, 1975.
- 8- **Vinzenz K, Pavelka R, Schönthal E, Zekert F:** Serum immunoglobulin levels in patients with head and neck

- cancer (IgE, IgA, IgM, IgG). *Oncology*, 43: 316-322, 1986.
- 9- **Vijayakumar T, Ankathil R, Remani P, et al:** Serum immunoglobulins in patients with carcinoma of the oral cavity, uterine cervix and breast. *Cancer Immunol Immunother*. 22: 76-79, 1986.
- 10- **Jacobs D, Landon J, Houri M, Merrett TG:** Circulating levels of immunoglobulin E in patients with cancer. *Lancet*, 2: 1059-1061, 1972.
- 11- **Schmidt JD, Feldbush TL, Weinstein SH, Bonney WW:** Serum immunoglobulins in genitourinary malignancies. *J Urol*. 115: 293-295, 1976.
- 12- **Merrin C, Han T:** Immune response in bladder cancer. *J Urol*. 111: 170-172, 1974.
- 13- **Martinez-Pineiro JA, Muntanola P, Hidalgo L:** Immunological evaluation in patients with urological cancers. *Eur Urol*. 3: 159-162, 1977.
- 14- **Dostalova O, Schon E, Wagnerova M, et al:** Serum immunoglobulin levels in cancer patients. I. Serum immunoglobulins and primary tumor localization. *Neoplasma*, 22: 539-546, 1975.
- 15- **Rossel M, Billerey C, Bittard H, et al:** Alterations in polymeric immunoglobulin receptor expression and secretory component levels in bladder carcinoma. *Urol Res*. 19: 361-366, 1991.
- 16- **Kronberger L, Steinschifter W, Weblacher M, et al:** Selective decrease of serum immunoglobulin G1 as marker for early stages of invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 64: 193-199, 2000.
- 17- **Schauenstein E, Reiter M, Gombotz H, List W:** Labile disulfide bonds and free thiol groups in human IgG. II. Characteristics changes in malignant diseases corresponding to shifts of IgG₁ and IgG₂ subclasses. *Int Arch Allergy appl Immun*. 80: 180-184, 1986.
- 18- **Pidcock NB, Cooper EH, El-Asaser AA, El-Sebai I:** Immunoglobulin A, G and E levels in Egyptians with cancer: Influence of schistosomiasis. *Int J Cancer*, 33: 771-775, 1984.
- 19- **van der Sloot E, Kuster S, Bohle A, et al:** Towards an understanding of the mode of action of Bacillus Calmette-Guerin-therapy in bladder cancer treatment, especially with regard to the role of fibronectin. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 30: 503-511, 1992.
- 20- **Mizutani Y, Terachi T, Okada Y, Yoshida O:** Effect of surgical stress on immune function in patients with urologic cancer. *Int J Urol*. 3: 426-434, 1996.
- 21- **Stewart J, Weir DM:** Innate and acquired immunity; in Greenwood D, Slack R, Peutherer J (eds): *Medical Microbiology: A guide to microbial infections: pathogenesis, immunity, laboratory diagnosis and control*. Fifteenth edition, 119-145, 1997.
- 22- **Dunendorfer U, Jung K, Ohlenschlager G:** Transferin, C3 complement, haptoglobin, plasminogen and alpha 2-microglobulin in patients with urogenital tumors. *Eur Urol*. 6: 232-236, 1980.
- 23- **Jacobsen F:** Complement-dependent in vitro cytotoxicity against autologous invasive bladder tumor cells in humans. Evaluation of the possible role of naturally-occurring antibodies in complement-dependent cytotoxicity. *Acta Pathol Microbiol Scand [C]*. 89: 297-302, 1981.

YORUM

Yazarlar bu çalışmada tümör hastalarında genellikle hücresele bağımlı ve salgısal immün yanıtın baskılanmış olması noktasından hareketle mesane kanseri tanı ve takibinde serum IgA, IgE, IgG, IgM, C3, C4 ve CRP düzeylerinin rolünü irdelenmişlerdir. Bulguları ışığında primer mesane kanserinin tanı ve takibinde bu parametrelerin klinik pratiğimize faydası olmadığı sonucunu bildirmektedirler. Yazarları bu konudaki emeklerinden dolayı kutlamakla beraber çalışmanın kurgusu konusunda önemli bir çekincemi belirtmek isterim. Kontrol grubunda alınan örneklerin yalnız çalışma başlangıcında alınmış olması ve daha sonra 1. ve 3. aylarda yalnız tümör hastalarından örnek alınmış olması ve 1. ve 3. aylardaki tümör hastalarından alınan örneklerin çalışmanın başında alınan kontrol örnekleriyle kıyaslanması kanımca çalışmanın yapısındaki önemli bir kurgulama hatasını oluşturmaktadır. Yazıyı ve sonuçları değerlendirirken okurun bunu da göz önünde bulundurması yerinde olacaktır.

Saygılarımla,

Dr. Can ÖBEK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi