

ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA DİNİTROKLOROBENZEN (DNCB) TESTİ

(Akut Lökoz, Malin, Lenfoma, Kronik Hepatit ve Kronik
Glomerulonefritli Vakalarda Hücresel İmmünitenin
Durumu)

Dr. N. Erdem ALPTUNA(*)

GİRİŞ :

İmmünoloji son zamanlarda üzerinde en fazla araştırma yapılan ve tartışılan konulardan bir tanesi olarak ortaya çıkmıştır. Çeşitli kronik hastalıkların (1-4) ve kanserlerin (5-7) etyolojisinde immün sistemin rolü humoral ve hücresele yönden araştırılmaktadır.

Bilhassa hücresele immünitenin tayini için concavalin - A, fitohemaglutinin ve allojenik lenfositlere, lenfositlerin blast formasyonu ile cevap vermeleri esasına dayanan testler geliştirilmiştir (8). Mamafih bu testlerin vivo fikir vermekten uzaktır. Gecikmiş tipde hipersensitiviteyi (GTH) ve dolayısıyla in vivo hücresele immüniteyi ölçen 2,4 dinitrochlorobenzene (DNCB) yukarıdaki testlere eşdeğer kıymette bir madde olarak kabul edilmektedir. Tatbiki ve değerlendirilmesi nisbeten kolaydır.

Dolayısıyla akut lökoz, malin lenfoma, kronik hepatit ve kronik glomerulonefritli hastalarda, hücresele immünitenin ne durumda olduğu DNCB testi ile araştırıldı ve sonuçlar normaler ile kıyaslandı.

METOD VE MATERYEL :

DNCB evvelce tarif edilen metoda uygun olarak tatbik edil-

* A. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Uzman Asistanı

di (9, 10). Yalnız tatbikat için çelik yerine cam halkalar kullanıldı.

Test yerinde bül veya multipl veziküllerin görülmesi artı 4 (% 100), test alanının 1 cm. dışına yapılan eritem ve endurasyon artı 3 (% 75) olarak değerlendirildi. Sadece test yerinde eritem ve endurasyon artı 2 (% 50) ve yalnız kahverengi bir leke oluşması artı 1 (% 25) olarak işaretlendi. İlk iki değerlendirme T - hücre fonksionlarının varlığını gösterir olarak müsbet ve diğer ikisi menfi olarak kabul edildi.

Bu araştırmada hastalara ilk test olarak 500 uGm ve ikinci (rapel) test olarak 500 uGm'lık DNCB dozları kullanıldı. Birinci testin neticesi de ikincisi gibi T - hücre fonksionlarını gösterir olarak alındı (9 - 12).

Materyel 36 vakadan ibarettir. Hasta grupları, hastaların ad ve soyadlarının başharfleri, yaş, cins, protokol No. ile NPN seviyeleri ve DNCB'ye verdikleri cevaplar toplam olarak Tablo : I de takdim edilmiştir.

6 psikonörotik vaka normal grubu yapmıştır. Bu hastalarda klinik ve fizik muayene yanı sıra yapılan laboratuvar muayenelerinde de hiç bir patoloji tesbit edilememiştir. Bu grubun yaş ortalaması 37.5'dur.

3 metastatik kanserli hastanın teşhisi gerek periton ve gerekse organların radyolojik incelenmeleri ile konmuş olup bu vaka grubundakilerin primer odağı tesbit edilememiştir. Bu grubun yaş ortalaması 60.6'dır.

6 malin lenfoma ve 5 akut lökozlu hastanın teşhisi gerek kemik iliği ve gerekse lenf bezi biopsileri sonucu konmuştur. Akut lenfoblastik lökozlarda yaş ortalaması 33.6, lenfosarkomlarda 38.4 ve hodgkin'lilerde 42.5'dur.

Kronik böbrek vakaları yüksek NPN ile nefroloji seksionunda yatan hastalardan seçilmişlerdir. Bunlardan 1'i hariç diğerleri yüksek NPN'li irreversible kronik renal yetersizlikte idi. Bunların hepsi (10 hasta) konservatif tedaviye tabi tutulmuş ve 4'ünün NPN seviyelerinde düşme husule gelmiştir.

Yukarıdaki vaka gruplarına ait hastalar Ankara Üniversitesi

TABLO : I

Hastalık Grubu	Hasta	Prot No.	Yas	Cins	1. DNCB	2. DNCB	NPN	Lökosit
Normal	A. K.	24182/2470	50	K	+++	+++	26	6800
Normal	Ş. T.	24137/2439	48	K	+++	++++	27	7400
Normal	M. Ç.	24921/2645	35	K	++	+++	25	5400
Normal	H. G.	26480/2705	18	E	+++	++++	26	5400
Normal	D. K.	26887/2747	50	K	+++	+++	27	6200
Normal	Λ. K.	28659/2929	24	E	+++	+++	25	8800
Ca.	H. K.	25535/2606	45	E	+++	++++	31	10600
Ca.	İ. Y.	25609/2610	66	E	++	+++	31	8400
Ca.	A. Ö.	28766/2939	71	E	++++	++++	26	13200
Kr. Hepatit	E. K.	26051/2661	45	E	++++	++++	27	3200
Kr. Hepatit	E. A.	26570/70GE	33	K	++	++	27	5000
Kr. Hepatit	Ş. E.	27170/86GE	34	K	++++	++++	27	5400
Kr. Hepatit	I. T.	24877/29GE	30	K	++++	++++	27	3800
Kr. Hepatit	D. D.	26146/64GE	12	K	+	+	27	6000
Kr. Hepatit	C. C.	28219/2877	18	E	+++	+++	27	3400
A. Lösemi	Y. Ş.	16345/1639	18	E	+	—	27	76400
A. Lösemi	I. A.	25314/2585	45	E	—	++	26	4000
A. Lösemi	Ş. Ş.	25559/2607	42	E	++	+	26	57800
A. Lösemi	D. Ş.	24237/2478	45	E	++	+	27	15000
A. Lösemi	H. M.	27481/2805	18	K	—	+	26	6200
Lenfoma (LS)	I. M.	24300/2984	75	E	++	+	26	7400
Lenfoma (LS)	İ. Ç.	22048/2225	28	E	—	—	26	14400
Lenfoma (LS)	N. D.	25467/2259	72	E	++	+	26	5600
Lenfoma (LS)	N. M.	24857/2779	17	K	++	++	27	5400
Lenfoma (H)	H. Ş.	27476/2803	53	E	—	—	27	6000
Lenfoma (H)	E. K.	24609/2505	32	E	—	—	27	3000
Kr. Nefrit	M. Ş.	24356/2487	54	K	—	+	148-75	8600
Kr. Nefrit	M. H.	26410/2698	34	E	++	++++	178-75	5600
Kr. Nefrit	H. E.	26241/2682	14	K	+++	+++	26-27	7400
Kr. Nefrit	A. B.	27805/2842	31	K	+	—	28-160	6000
Kr. Nefrit	Z. A.	27410/2707	36	E	—	++	152-65	4000
Kr. Nefrit	F. A.	27510/2507	35	K	—	++	178-142	5000
Kr. Nefrit	H. M.	27542/2814	39	E	—	—	318-306	13000
Kr. Nefrit	F. G.	27077/2874	35	E	—	—	500-130	10600
Kr. Nefrit	K. T.	28645/2922	26	E	—	+++	267-50	10400
Kr. Nefrit	İ. B.	28752/2939	42	E	—	++++	196-178	6000

tesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatan hastalardan seçilmişlerdir.

6 kronik karaciğer hastasına Gastroenteroloji Kliniğinde yattıkları sırada test yapılmış olup teşhisleri karaciğer biyopsisi ile teyid edilmiştir. Serinin küçüklüğü dolayısıyla kronik hepatit tipleri arasında bir ayırım yapılmamıştır.

NETİCELER :

Vakalar gruplara ayrılarak müsbet puanlar toplanmak suretiyle kantitatif; T-hücre fonksiyonlarının müsbet veya menfi olması bakımından kalitatif olmak üzere iki şekilde incelendi.

Kantitatif değerlendirmeye göre normal şahısların bulunduğu grupta testlerin 1.sinden elde edilen müsbet puanların toplamı 16 ve ortalaması 2.66'dır. 2. dozun müsbet puanlarının toplamı 20 ve ortalaması 3.3'dür.

Metastatik kanserli hasta grubunda 1. dozun toplamı 9, ortalaması 2.6 olup 2. doz müsbet puanların toplamı 11 ve ortalaması 3.6'dır.

Akut lenfoblastik lökozlu grupta 1. ve 2. doz müsbet puanların toplamı aynı olarak, 5 bulunmuştur ve ortalaması 1'dir. Aynı lenfomalı hastaları lenfosarkom ve hodgkin diye iki subgruba ayırabiliriz. Bunlardan lenfosarkomlu hasta grubunun 1. doz müsbet puanların toplamı 6 olup ortalaması 1.5 ve 2. doz müsbet puanların toplamı 4 ve ortalaması 1 iken hodgkin'li 2 hastada test yerinde çok hafif açık sarı renk dışında bir bulgu gözlenmemiştir. Bu durum 0 müsbet puan olarak kabul edilmiştir.

Kronik hepatitli hasta grubunda 1. doz müsbet puanların toplamı 18 ve ortalaması 3 olup bu durum 2. test için de aynıdır.

Kronik nefritli hastaların 1. doz müsbet puanlarının toplamı 6 olup ortalaması 0.6'dır. 2. doz müsbet puanların toplamı 19 olup ortalaması 1.9'dur. Vaka gruplarının kantitatif toplam puanları Tablo: II de takdim edilmiştir.

ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA DİNİTROKLOROBENZEN
(DNCE) TESTİ

589

TABLO : II

Kantitatif Puan Toplam ve Ortalamaları

Grup	Toplam	1. DNCE Ortalama	2. DNCE Toplam	Ortalama
Normal	16	2.6	20	3.3
Kanser	9	2.6	11	3.6
Kr. Hepatit	18	3.0	19	3.6
A. Lökoz	5	1.0	5	1.0
L. Sarkom	6	1.5	4	1.0
Hodgkin	0	0	0	0
Kr. Nefrit	6	0.6	19	1.9

Kalitativ bakımdan incelencek olursa vaka gruplarında şu özellikler görülmektedir : Normal grubun 4/6'sı (% 66.6) 1. teste ve 6/6'sı (% 100) 2.'sine müsbet cevap vermektedir.

Metastatik kanserli grupta 1. doza 3 hastanın 2'si (% 66.6) ikincisine ise hepsi (% 100) müsbet cevap verdi.

Akut lenfoblastik lökoz ve malin lenfomalı hasta grubunda müsbet bulgu saptanmadı.

Kronik hepatitli vaka grubunda hastaların 4/6'sı ilk (% 66.6) ve ikinci doza aynı şekilde müsbet cevap verdiler.

Kronik nefritlilerin 1/10'u (% 10) 1. doza ve 4/10'u da (% 40) 2. doza müsbet cevap verdiler. Vaka gruplarının kalitatif sensitizasyon neticeleri ve yüzdeleri toplu olarak Tablo : III de takdim edilmiştir.

TABLO : III

Müsbet Kalitatif Cevaplar ve Oranları

Grup	Vaka sayısı	1. DNCE %	Vaka sayısı	2. DNCE %
Normal	4/6	66.6	6/6	100
Kanser	2/3	66.6	3/3	100
Kr. Hepatit	4/6	66.6	4/0	66.6
A. Lökoz	0/5	0	0/5	0
L. Sarkom	0/4	0	0/4	0
Hodgkin	0/2	0	0/2	0
K. Nefrit	1/10	10	4/10	40

Bunun yanısıra müsbet puan toplamları da yüzdeye vurularak T - hücre fonksionları menfi veya müsbet denilerek yeni bir değerlendirme yapılabilir. T - hücre fonksion mevcudiyetini en yakın bu Őekil bir değerlendirme göstereceğini düŐünebiliriz. O zaman Őu Şekilde neticeler elde edilmektedir: Nrmal grubun % 66.6'sı ilk ve % 83.3' rapel doz ile sensitize olmuŐlardır. Metastatik kanserli hastaların % 75'i ilk ve % 91.6'sı rapel doz ile sensitize olmuŐtur.

Kronik hepatitli hastalar ilk ve 2. doza aynı oranda % 75 sensitize olmuŐlardır.

Akut lenfoblastik lökozlu ve lenfosarkomlu gruptaki hastalar ilk ve ikinci doza sırasıyla % 25 - % 25 ve % 37.5 - % 25 oranında sensitize olmuŐlardır. Hodgkin'li hastalar hiç sensitize olmamıŐlardır.

Kronik nefrit'li vaka grubunun % 15'i ilk ve % 47.5'u 2. doz ile sensitize olmuŐlardır. Neticeler Tablo : IV de takdim edilmiştir.

TABLO : IV
Kantitatif Yönden Mlsbetlik Neticeleri

Grup	Toplam puan	1. DNCB	Toplam puan	2. DNCB
		%		%
Normal	16/24	66.6	20/24	83.3
Kanser	9/12	75	11/12	91.3
Kr. Hepatit	18/24	75	18/24	75
A. Lökoz	5/20	25	5/20	25
L. Sarkom	6/16	37.5	4/16	25
Hodgkin	0/8	0	0/8	0
Kr. Nefrit	6/40	15	19/40	47.5

TARTIŐMA :

Normal insanların DNCB'nin 2000 uGm'lık dozuna % 96.5 oranında müsbet reaksiyon verdiği, geri kalanının ise 50 uGm ile sensitize oldukları ileri sürülmektedir. Yapılan deneylerde Şahısların % 75'nin 1. doza cevap verdikleri ve geri kalan % 25'in

100 uGm ile sensitize oldukları açıklanmıştır (13). İlk dozun az kullanılmasının travmatik müsbet reaksiyon yüzdesini azaltmak yönünden faydalı olacağı üzerinde durulmaktadır. Bu tartışmalardan hareketle bu araştırmada 500 uGm'lık doz tercih edilmiştir.

Herhalde bu nedenle, normal vakaların % 66.61 ilk doza ve % 83.3'ü ise rapel doza cevap vermişlerdir. Mamafih kalitatif yönden bütün normal şahısların müsbet reaksiyon vermeleri bu dozun yeterli olduğunun isbatıdır. Kantitatif yönden yüzdelerdeki düşüklük doza bağlıdır. Fakat T - hücrelerin hiperfonksiyon yapabilecekleri bir ortamı mevcut kabul edersek, o zaman düşük doz kullanmak en yeterli teknik olarak görünmektedir. Nitekim, bazı vaka gruplarının kantitatif yönden yüzdeleri normalin üzerinde belirmiştir.

Çeşitli yazarlar tarafından metastaz yapmış kanserli hastalarda DNCB reaksiyonlarında azalma görülmüş dolayısıyla bazı otoriteler tarafından DNCB testi metastazları aramakta ve tedavinin gidişini takip etmede bir nevi «screening» test olarak ortaya atılmıştır (14, 15). Bu serideki kanserli hastaların DNCB testleri normal ve hatta bu serinin normallerinin biraz üstündedir. Serinin küçüklüğü bu konuda kesin bir yorum yapılmasını şimdilik önlemektedir.

Malin kan hastalıklarında kontakt allergenlere karşı insensitivite çeşitli yazarlarca evvelce bildirilmiştir (14 - 16). Bu hastalıklar primer olarak immunolojik bozukluklar değildir. Fakat bazılarında daha başlangıçta gelişen ve devam edegelen sekonder immunolojik defektifler saptanmıştır (17). Zaten bazı tümörlerin kendilerinin antijenik yapıya sahip oldukları düşünülrse (18) diğerlerinin de çeşitli yollardan immun bozukluklara sebep olabilecekleri var sayılabilir (19). Bu araştırma neticeleri evvelce bu konuda bulunanları desteklemektedir. Akut lökoz ve lenfosarkomlu hasta gruplarında GTH'nin kaybolduğu ve T - hücre fonksiyonlarının olmadığı aşikâr olarak test neticelerinden çıkarılmaktadır (20 - 22).

Bilhassa hodgkin'li hastaların mikotik ve viral infeksiyonlara kolayca yakalandıkları bilinmektedir (23). Bu şahıslarda

tüberkülin testinin negatifliği aktif tüberküloz esnasında bile rapor edilmiştir (25). Hodgkin'deki GTH anerjisinin sadece tüberkülin ve PPD'ye değil kabakulak, candida, trykofiton gibi allergenlere karşı da olduğu bildirilmiştir (25, 26). İlk zamanlarda bu durum mevcut lenfopeniye (27) sonra irradiasyona (28) ve daha sonra alkile edici ajanlara ve steroidlere bağlanmıştı (29). Daha sonra humoral antikor yapımının normal olduğu açıklandı (30, 31). Bugün DNCB ile de tesbit edildiği gibi hodgkin'deki GTH bozukluğu Swiss tipi agammaglobulinemiye benzemekte olup (17) sebebi timus menşeli lenfositlerdir (21). Hodgkin'lilerde bildirilen anerji bu seride de görülmektedir. Mamafih bu hastalarda timik aplazi bildirilmemiştir ve hasta lenf bezinden alınan lenfositlerin DNA ve diğer stimulantlara verdiği transformasyon cevabı normal şahıslardakinin eşidir (32). Bu durumda bu hastalarda kanda dolaşan ve T-hücre fonksionlarını inhibe eden başka bir faktör mü mevcuttur sorusu akla gelmektedir? Nitekim hastalığın remisyon devrelerinde T-hücre fonksionları normale avdet etmektedir. Bu duruma kronik renal hastalıklar tartışıldıktan sonra değineceğim.

Kronik karaciğer hastalığının, immunolojik mekanizmaların yanlış işlemesi sonucu husule geldikleri hakkında son zamanlarda artan yayınlar mevcuttur. Bu hastalıkta hipergammaglobulinemi belirgindir. Juvenil sirozda IgG, portal sirozda IgA, primer biliyer sirozda ise IgM yüksek olarak bulunmuştur (33). Portal mesafelerde kümelenen lenfosit ve plazma hücrelerinin bu artıştan sorumlu oldukları ileri sürülmektedir. Kronik hepatitlilerde çeşitli antikorların varlığının gösterilmesi (34-37), L-E hücresinin, düz kas antikorunun, antimitokondrial antikorun varlığının karaciğer hastalığı ile ilişkisinin tesbiti (38) immunolojik sistemin işe karıştığını gösteren delillerden birkaç tanesidir. Fakat bu şahıslarda T-hücre fonksionları pek etraflı şekilde araştırılmamıştır. DNCB ile yapılan bu araştırmada kantitatif netice % lerine göre T-hücre fonksionlarının bu hastalıklarda azalmış olduğu saptanmıştır. Kalitatif yönden değişiklik arzetmemektedir. Bir açıdan T-hücre fonksionlarının kronik karaciğer hastalıklarında azalmış olabilmesinin doğuracağı neticelerin küçümsenmemesi gerekir.

Böbrek hastalıklarında GTH reaksiyonları iki yönden önemlidir: 1. Akut glomerulonefritin kroniğe çevrilmesinde T-hücrelerin fonksiyonu var mıdır? ve 2. Böbrek trasplantasyonları yapılan vakalar ile kronik renal yetmezlikli olup diğer organ nakli yapılacak hastalarda T-hücreleri nasıl bir rol oynamaktadır?

Akut glomerulonefritte serum kompleman seviyesinde belirgin bir azalma tesbit edilmekte (39), kanda dolaşan hipergammaglobulineminin varlığı bilhassa renal tubuler asidozda saptanmakta (40) ve antijen-antikor komplekslerinin glomerul bazal membranına yerleştikleri ve hasarı devam ettirdikleri (41) ileri sürülmektedir. Fakat antijen-antikor komplekslerinin kanda dolaşır vaziyette oldukları gösterilememiştir (42). O halde hastalığın kronikleşmesi başka bir izaha muhtaçtır. Böyle bir izah transplantasyonlar sonucu toplanan bilgilerden çıkarılabilir. Transplante edilen böbrekten kan akımı başlar başlamaz antijenlerin vena renalis yolu ile kana karışmaları, çeşitli humoral antikorların oluştuğu ve yeteri kadar zaman geçerse küçük lenfositlerin damar duvarlarında biriktikleri tesbit edilmiştir; humoral antikorların organın reddindeki tesiri az olarak bulunmuştur (42-44). Bu bakımdan dokunun reddinde önem kazanan küçük lenfositlere karşı hazırlanan antilenfositler serum (ALS) son zamanlarda önem kazanan immüno-supresif bir ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. ALS'un insanlarda GTH yönünden immünolojik cevap yetersizliğini temin etmekte olduğu, bunu lenfositlerin tanıma sistemini körelterek veya timik menşeli lenfositleri ortadan kaldırarak başardığı (42) ve bu bakımdan etkisinin prednisolone ve azothiopyrine'den daha üstün olduğu ileri sürülmektedir (45).

Bu bilgilerin ışığı altında kronik renal yetersizlikte DNCB ile elde edilen neticeler ilginçtir. Bilhassa DNCB neticeleri ile NPN seviyeleri arasında doğru orantılı bir münasebetin bulunduğu tesbit edilmiştir. NPN'nın arttığı durumlarda T-hücre fonksiyonlarının ileri derecede baskı altına alındığı ve bu yönden mevcut durumun Hodgkin hastalarına eşit olduğu tesbit edilmiştir. Daha ilgi çekici olanı DNCB reaktivitesinin NPN seviyeleri düştükten sonra derhal normale dönmesi ve böylece

NPN'nin tesirinin geçici olduğunun gösterilmesidir. Nitekim 16 sıra No.'lu hasta NPN'i 178'den 75'e, 32 sıra No.'lu hasta NPN'i 267'den 50'ye düştükten hemen sonra müsbet reaksiyon vermişlerdir. Buna mukabil NPN'i her iki dozda da normal olan kronik glomerulonefritli hasta 2 doza da normal cevap vermiştir.

Bu bulgular hodgkin hastalığında aktif devrelerinde DNCB reaktivitesinin düşmesi ve remisyonda iken tekrar normale dönmesi durumları ile karşılaştırılabilir (22, 30, 46). Ayrıca kronik karaciğer ve böbrek hastalığının kronikleşmesine ve kronik nefritlilerde neden transplantasyonların daha uzun süre kaldığına da ışık tutabilir.

SONUÇ :

Netice olarak kesin bir yargıya varmaktan uzak olmakla beraber, bu araştırma sonuçlarına göre hodgkin'de NPN gibi bir madde veya maddelerin ve/veya NPN'in komponentlerinden bir veya birkaçının hastalığın aktif devrelerinde ortaya çıktığı; kanda seviyelerinin artmasına bağlı olarak DNCB reaktivitesini örttüğü ileri sürülebilir. Deri allograftlarının kronik nefritlilerde daha uzun yaşamasının sebebi muhtemelen NPN'in T-hücre fonksionlarını inhibe etmesine bağlıdır. Kesin neticeler için daha geniş seri ve hassas laboratuvar metodlarının kullanılmasının yerinde olacağı aşikârdır.

ÖZET :

Kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, metastatik kanser, akut lökoz ve malin lenfomalarda gecikmiş tipde hipersensitivitenin (GTH) ve dolayısıyla T-hücre fonksionlarının durumunu tesbit için toplam 36 hastaya 2,4, dinitrochloro-benzene (DNCB) testi tatbik edildi. Test neticelerinin analizi sonucu kronik böbrek hastalarında GTH reaksiyonları ile NPN arasında yakın bir ilişki tesbit edildi. Yüksek seviyelere ulaşan NPN'nin T-hücre fonksionlarını inhibe ettiği ve bu durumun NPN'in normalleşmesi ile reversible olduğu saptandı. Akut lökoz ve malin lenfomalarda DNCB ile elde edilen neticeler dünya literatürüne uygunluk arz etmektedir. Kronik karaciğer has-

talarında GTH'nin normallere nazaran hafif azalmış olduğu anlaşıldı.

SUMMARY

In order to appraise the delayed - type of hypersensitivity (DTH) and the T-cell functions, 2,4, dinitrochlorobenzene (DNCB) test was performed on 36 patients with various chronic ailments like chronic renal disease, chronic liver disease, metastatic cancer, acute leukemiae and malignant lymphoma. Analyses of test results show a significant relation, between NPN levels and DTH reactions. High NPN levels inhibit T-cell functions and this effect is reversible depending upon NPN concentration. The results obtained in patients with acute leukemia and malignant lymphoma are in accord with the world literature. In chronic liver diseases, there is a slight decrease in T-cell functions when compared with the normal populations of this series.

LİTERATÜR

- 1 — Rogoch, A., Gastroenterology, McGraw-Hill Book Company, Blakiston Pub. New York. s. 739, 1973.
- 2 — Sherlock, S., Diseases of the Liver and Biliary System, Blackwell Scientific Pub., Oxford and Edinburg, 4th Ed. 3rd Printing, s. 430, 1971.
- 3 — Starauss, M. B., Welt, L. G., Diseases of the Kidney, Little Brown and Comp. Boston, 2nd Ed. s. 739 - 405, 1971.
- 4 — Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Rundles, R. W., McGraw-Hill Book Comp. New York, Haematology, Chap. 157 ve 160, 1972.
- 5 — Gold, P., Freedman, S., Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunologic tolerance and adsorption techniques, J. Exp. Med. 121 : 439, 1965.
- 6 — Hakkinen, I., An immunochemical method for detecting carcinomatous secretion from gastric juice, Scand. J. Gastro. 1 : 28, 1966.
- 7 — Uriel, J., de Nechaud, B., Stanislawski, M., Birengwajg, M., Le diagnostic du cancer primaire de foie par des méthodes immunologiques. Press. Med. 76 : 1415, 1968.
- 8 — Waksman, B. H., Measurement of cell mediated-immunity, New Engl. J. Med. 268 : 431, 1972.

- 9 — Catalona, W. J., Taylor, P. T., Rabson, A. S., Chretien, P. B. : A method for DNCB contact sensitisation : A clinicopathological study, *New Engl. J. Med.* 286 : 399, 1972.
- 10 — Eisen, H. N., Belman, S., Carsten, M. E. : The reaction of 2, 4, dinitrochloro benzene sulfonic acid with free amino groups of proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 75 : 4583, 1953.
- 11 — Eisen, H. N., Tabachnic, M. : Elicitation of allergic contact dermatitis in the guinea pig : The distribution of bound dinitrobenzenes groups within the skin and quantitative determination of the extent of combination of 2, 4, dinitrochlorobenzene with epidermal protein in vivo. *J. Exp. Med.* 108 : 773, 1958.
- 12 — Eisen, H. N., Orris, L., Belman, S. Elicitation of delayed allergic skin reactions with heptens : The dependence of elicitation on hapten combination with protein. *J. Exp. Med.* 95 : 473, 1952.
- 13 — Sadoff, L., Giovsky, M., Alenty, A. : DNCB test in cancer patient, *New Engl. J. Med.* 287 : 47, 1972.
- 14 — Hunt, J. S., Silverstein, M. J., Sparkes, F. C., Haskell, C. M. : Granulomatous hepatitis : A complication of BCG immunotherapy, *New Engl. J. Med.* 286 : 399, 1972.
- 15 — Sadoff, L. : The usefulness of medroxyprogesterone acetate in treatment of advanced cancer, *başkida, mektup ile*, 1973.
- 16 — Brown, R. S., Haynes, H. A., Folley, H. T., Godwin, H. A., Berard, C. W., Carbone, P. P. : Bodgkin's Immunologic, clinical and histologic features of 50 untreated patients, *Ann. Int. Med.* 67 : 291, 197.
- 17 — Aisenberg, A. C. : Lymphocytopenia in Hodgkin's disease. *Blood* : 25 : 1037, 1965.
- 18 — Zamcheck, M., Moore, T. L., Dhar, P., Kupchik, H. : Current concepts : Immunologic evaluation of human digestive tract cancer. Carcino-embryonic antigens. *New Engl. J. Med.* 286 : 83, 1972.
- 19 — Whitehouse, J. M. A., Holborow, E. J. : Smooth muscle antibody in malignant disease. *Brit. Med. J.* 4 : 511, 1971.
- 20 — Sokal, J. E., Primikiris, E. : The delayed skin test respons in Hodgkin's disease and lymphdsarcoma, *Cancer* 14 : 597, 1961.
- 21 — Barr, M., Fairley, G. H. : Circulating antibodies in reticulosis, *Lancet* : I, 1901, 1963.
- 22 — Leskowitz, S., Philippino, L., Hendrik, C., Graham, J. B. : Immune respons with patients with cancer, *Cancer*, 10 : 1103, 1957.
- 23 — Aisenberg, A. C. : Studies on Delayed Hypersensitivity in Hodgkin's Disease, *J. Clin. Invest.*, 41 : 1964, 1962.
- 24 — Dubin, I. N. : The poverty of the immunological mechanisms in patients with Hodgkin's Disease. *An. Int. Med.* 27 : 898, 1947.

- 25 — Longmire, R. L., MacMillan, R., Yelenovsky, R., Armstrong, S. : In vitro splenic IgG synthesis in Hodgkin's Disease, New Engl. J. Med. 289 : 763, 1973.
- 26 — Schier, W., Roth, A., Ostroff, G., Schrift, M. H. : Hodgkin's disease and Immunity, Amer. J. Med. 20 : 94, 1956.
- 27 — Wisemann, L. : The blood pictures in the primary diseases of the lymphoid system : Their character and significance. JAMA, 107 : 2016, 1936.
- 28 — Aisenberg, A. C. : Studies of lymphocyte transfer reactions in Hodgkin's disease. J. Clin. Invest. 44 : 555, 1965.
- 29 — Smiddy, F. G., Burnell, R. G., Parsons, F. M. : Influence of uremia on the survival of skin homografts, Nature. 190 : 732, 1961.
- 30 — Lamb, D., Pilney, F., Kelly, W. D., Good, R. A. : A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma, leukemia, Hodgkin's disease and other lymphomas, J. Immunol. 89 : 555, 1962.
- 31 — Aisenberg, A. C. : Immunologic status of Hodgkin's Disease, Cancer. 19 : 385, 1966.
- 32 — Peckham, M. J., Cooper, E. H. : Proliferation characteristics of the various classes of cells in Hodgkin's disease, Cancer, 24 : 135, 1969.
- 33 — Walker, G., Doniach, D. : Antibodies and Immunoglobulins in Liver Disease, Gut, 9 : 266, 1968.
- 34 — Blumberg, B. S., Alter, H. J., Visnich, S. : A new antigen in leukemia sera, J. Amer. Med. Ass. 191 : 541, 1965.
- 35 — Alptuna, E., Türkvan, M., Koca, Y., Uzunalimoğlu, Ö. : Kontrimmünoelektroforez metodu ile Avustralya (Au/SH) antijeni araştırılmasında yeni bir tampon çözümü denemesi. A. Ü. Tıp Fak. Mec. 25 : 603, 1972.
- 36 — Bogoch, A. : Gastroenterology, McGraw Hill Book Comp. New York, s. 1312, 1973.
- 37 — Poronetto, F., Schaffner, F., Pepper, H. : Immunocytochemical and serologic observations in primary biliary cirrhosis, New Engl. J. Med. 271 : 1123, 1964.
- 38 — Doniach, D., Reitt, I. M., Walker, J. G., Sherlock, S. : Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implication. Clin. Exp. Immunol. 1 : 237, 1966.
- 39 — Lange, K., Wasserman, E., Slobody, L. B. : The significance of serum complement levels with the diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis.
- 40 — Wilson, I. D., Williams, R. C., Tobian, L. : Renal tubular acidosis : Three cases with immunoglobulin abnormalities in the patients and their kindred, Amer. J. Med. 43 : 356, 1967.

- 41 — Lospalluto, J., Dowerd, B., Miller, W., Ziff, M. : Cryoglobulinemia based on interaction between a macroglobulin and 7S gamma globulin, *Amer. J. Med.* 32 : 142, 1962.
- 42 — Strauss, M. B., Welt, L. C. : *Diseases of the Kidney*, Little Brown and Comp. Boston. 2nd Ed. s. 1430, 1971.
- 43 — Mills, J. A. : The immunologic significance of antigen induced lymphocyte transformation in vitro, *J. Immunology*, 97 : 239, 1967.
- 44 — Milgram, F., Litvak, B. I., Kand, K. : Humoral antibodies in renal homograft, *JAMA*, 198 : 226, 1966.
- 45 — 1971 Year Book of Medicine, Year Book Medical Publications, s. 609, 1971.
- 46 — Aisenberg, A. C., Leskowitz, S. : Antibody formation in Hodgkin's disease, *New Engl. J. Med.* 268 : 1269, 1963.